

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

---

**Okulomotorische Störungen bei  
PINK1-Mutationsträgern  
und Patienten mit nicht-genetischem  
Parkinson-Syndrom**

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

vorgelegt von  
**Susanne Hertel**  
aus Sondershausen

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen
2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Swaantje Peters

Tag der mündlichen Prüfung: 09.11.2009  
zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.11.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>III</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VI</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>VII</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VIII</b>
<b>1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</b>	<b>1</b>
1.1 HINFÜHRUNG ZUM THEMA	1
1.2 PARKINSON-SYNDROM	1
1.3 PINK1-GEN	2
1.4 GRUNDLAGEN VON AUGENBEWEGUNGEN	4
1.4.1 Sakkaden	4
1.4.1.1 Reflexsakkaden	4
1.4.1.2 Willkürsakkaden	5
1.4.2 Fixation	7
1.4.3 Langsame Augenfolgebewegungen	7
1.5 AUGENBEWEGUNGSSTÖRUNG BEI PATIENTEN MIT MORBUS PARKINSON	9
1.5.1 Reflexsakkaden	9
1.5.2 Willkürsakkaden	9
1.5.3 Fixation	10
1.5.4 Langsame Augenfolgebewegungen	10
1.6 FRAGESTELLUNG	10
<b>2 PROBANDEN UND METHODEN</b>	<b>12</b>
2.1 PROBANDEN	12
2.1.1 Kontrollpersonen	12
2.1.2 Patienten mit Morbus Parkinson	12
2.1.3 PINK1-Mutationsträger	12
2.2 METHODEN	14
2.2.1 Versuchsablauf	14

2.2.2	Messaufbau	14
2.2.3	Experimentelle Paradigmen	15
2.2.3.1	Vertikale Prosakkaden	15
2.2.3.2	Horizontale Prosakkaden	15
2.2.3.3	Rückstellsakkaden	16
2.2.3.4	Antisakkaden	16
2.2.3.5	Memorysakkaden	17
2.2.3.6	Selbstinitiierte Sakkaden	18
2.2.3.7	Fixation	18
2.2.3.8	Foveopetale und foveofugale rampenförmige langsame Augenfolgebewegungen	18
2.2.3.9	Sinusförmige langsame Augenfolgebewegungen	19
2.2.4	Datenanalyse	20
2.2.4.1	Sakkaden	20
2.2.4.2	Fixation	22
2.2.4.3	Langsame Augenfolgebewegung	22
2.2.5	Statistische Auswertung	22
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>24</b>
3.1	REFLEXSAKKADEN	24
3.1.1	Latenz der horizontalen Prosakkaden	24
3.1.2	Latenz der vertikalen Prosakkaden	25
3.1.3	Gain	25
3.1.4	Maximalgeschwindigkeit	26
3.1.5	Anteil der Expresssakkaden	26
3.2	WILLKÜRSAKKADEN	27
3.2.1	Latenz	27
3.2.2	Sakkadentreppenrate	27
3.2.3	Gain der ersten Memorysakkaden	29
3.2.4	Gain der ersten Antisakkaden	30
3.2.5	Gain der selbstinitiierten Sakkaden	30
3.2.6	Fehlerrate der Memorysakkaden	30
3.2.7	Fehlerrate der Antisakkaden	31

3.2.8	Gain der Augenendposition	32
3.3	FIXATION	32
3.4	LANGSAME AUGENFOLGEBEWEGUNGEN	33
3.5	KORRELATIONSANALYSE	35
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>36</b>
4.1	INTERPRETATION DER OKULOMOTORISCHEN DEFIZITE	36
4.1.1	Sakkadeninitiierung	36
4.1.2	Sakkadengenauigkeit	39
4.1.3	Inhibition reflexiver Sakkaden	43
4.1.4	Räumliches Arbeitsgedächtnis	44
4.1.5	Fixation	45
4.1.6	Langsame Augenfolgebewegungen	46
4.2	SCHLUSSFOLGERUNG	48
4.3	KRITISCHE WÜRDIGUNG UND AUSBLICK FÜR WEITERFÜHRENDE STUDIEN	49
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>70</b>

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Hirnareale und Bahnverbindungen für die Sakkadensteuerung	6
Abbildung 2: Steuerung langsamer Augenfolgebewegungen	8
Abbildung 3: Probandin mit Eyelink-II-System im okulomotorischen Labor	15
Abbildung 4: Pro- und Rückstellsakkaden-Paradigma	16
Abbildung 5: Antisakkaden-Paradigma	17
Abbildung 6: Memorysakkaden-Paradigma	18
Abbildung 7: Paradigma der rampenförmigen langsamen Augenfolgebewegungen	19
Abbildung 8: Paradigma der sinusförmigen langsamen Augenfolgebewegungen	20
Abbildung 9: Horizontale Prosakkaden-Latenz	24
Abbildung 10: Sakkadentreppen	28
Abbildung 11: Gain der ersten Memorysakkaden	29
Abbildung 12: Fehlerrate der Antisakkaden	31
Abbildung 13: Langsame Augenfolgebewegungen	34

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Daten der PINK1-Mutationsträger _____	13
Tabelle 2:	Zusammenfassung der Ergebnisse der horizontalen Prosakkaden _____	26
Tabelle 3:	Zusammenfassung der Ergebnisse der Anti- und Memorysakkaden _____	32
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Ergebnisse der rampen- und sinusförmigen langsamen Augenfolgebewegungen _____	33

## Abkürzungsverzeichnis

AFB	_____	langsame Augenfolgebewegung(en)
CS	_____	Colliculus superior
DLPFC	_____	dorsolateraler präfrontaler Cortex
FAF	_____	frontales Augenfeld
FEP	_____	final eye position, Augenendposition
MP	_____	Morbus Parkinson
MST	_____	medial superior temporal visual area
MT	_____	middle temporal visual area
NC	_____	Nucleus caudatus
PINK1	_____	phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1
PK	_____	basale pontine Kerne
PPC	_____	posteriorer parietaler Cortex
PPRF	_____	pontine paramediane retikuläre Formation
riMLF	_____	rostraler interstitieller Nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus
SNr	_____	Substantia nigra pars reticulata
TMS	_____	Transkranielle Magnetstimulation
UPDRS	_____	Unified Parkinson's Disease Rating Scale Subskala III „Motorik“
VC	_____	visueller Cortex

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Hinführung zum Thema

Durch die Evolution von komplexem Verhalten haben sich kognitive Mechanismen entwickelt, die es dem Menschen ermöglichen, flexibel auf Ereignisse der Umwelt zu reagieren. Die Selektivität des adaptiven Verhaltens wird durch das harmonische Zusammenspiel von subkortikalen Reflexen und kortikalen Prozessen erreicht, welche Bewegungen initiieren oder inhibieren können. Diverse Aspekte dieser Bewegungskontrolle können mit Hilfe von Augenbewegungen unter Laborbedingungen präzise untersucht werden. Augenbewegungen ermöglichen es dem Menschen, auf Umweltreize flexibel zu reagieren: Sie können reflexartig, willkürlich, erlernt sowie erinnert ausgeführt oder unterdrückt werden. Da die subkortikale und die kortikale Steuerung von Augenbewegungen wissenschaftlich gut untersucht sind, können sie tiefere Einsichten in die Veränderungen bei Erkrankungen liefern, welche die Bewegungskontrolle beeinträchtigen. Ein Beispiel für derartige Krankheitsbilder ist das Parkinson-Syndrom, bei welchem u.a. spezifische Defizite der Augenbewegungen ausführlich analysiert sind. Seit wenigen Jahren sind Mutationen im *PINK1-Gen* als Ursache für ein autosomal-rezessiv vererbtes Parkinson-Syndrom bekannt. In dieser Studie werden erstmalig PINK1-Mutationsträger auf okulomotorische Defizite untersucht und Rückschlüsse auf die zu Grunde liegenden Veränderungen der kortikalen Netzwerke gezogen.

## 1.2 Parkinson-Syndrom

Mit dem syndromatischen Oberbegriff Parkinson-Syndrom werden das idiopathische (Morbus Parkinson (MP)), genetische, symptomatische sowie atypische Parkinson-Syndrome zusammengefasst. Der MP ist mit einer Prävalenz von etwa 2 % bei über 60-Jährigen eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Kardinalsymptome Akinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität können von diversen vegetativen, psychischen und kognitiven Defiziten (z.B. frontale Defizite) begleitet sein. Die klinische Symptomatik des MP entsteht durch progressive Degeneration dopaminerger Neurone der Substantia nigra pars compacta und konsekutiv nigro-striatale Dysfunktion. Da die klinischen Symptome meist erst ab einem Verlust von ca. 70 % der dopaminerger Neurone auftreten, geht dem Krankheitsbeginn eine präsymptomatische Phase des Neuronenverlustes von ca. fünf Jahren voraus (Fearnley und Lees, 1991). Neuropathologisch können beim MP kleine cytoplasmatische Proteinkonglomerate, die Lewy-

Körperchen, nachgewiesen werden (Braak et al., 2002; Hughes et al., 1992). Bisher ist das Verständnis der Pathophysiologie des MP noch unvollständig, hat jedoch von der Entdeckung genetischer Ursachen des Parkinson-Syndroms profitiert. Aktuell wird eine multifaktorielle Genese für die Neurodegeneration des MP angenommen, bei der u.a. oxidativer Stress und Energiestoffwechselstörungen eine Rolle spielen. In den letzten Jahren hat das Wissen über genetische Ursachen des Parkinson-Syndroms durch intensive Forschung stark zugenommen und es wurde eine Reihe von Mutationen identifiziert, welche ein Parkinson-Syndrom induzieren können (Klein und Lohmann-Hedrich, 2007). Derzeit wird für ca. 20 % aller früh beginnenden (vor dem 40. Lebensjahr) Parkinson-Syndrome eine monogene Ursache angenommen (Lohmann-Hedrich et al., 2007; Klein, 2006). Patienten mit Mutationen im PINK1- (phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1) und Parkin-Gen zeigen eine ähnliche klinische Symptomatik wie Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom, jedoch mit einem frühen Krankheitsbeginn (Prestel et al., 2008; Weng et al., 2007; Lohmann-Hedrich et al., 2007; Valente et al., 2004b). Mit einer Mutationsfrequenz von 2-7 % bei Patienten mit Parkinson-Syndrom ist die PINK1-Mutation die zweithäufigste monogene Ursache eines früh beginnenden Parkinson-Syndrom (Kumazawa et al., 2008; Weng et al., 2007; Tan et al., 2006; Ibanez et al., 2006; Bonifati et al., 2005; Klein et al., 2005; Valente et al., 2004b).

### 1.3 PINK1-Gen

Mutationen im *PINK1-Gen* wurden 2004 erstmals als genetische Ursache eines Parkinson-Syndroms beschrieben (Valente et al., 2004a). Seitdem haben viele Studien die weltweite Verbreitung dieser Mutation bei Patienten mit familiärem oder sporadischem Parkinson-Syndrom belegt; dieses durch PINK1-Mutation verursachte Parkinson-Syndrom weist meist einen langsamen Krankheitsprogress und eine gute L-Dopa-Responsivität auf (Camargos et al., 2009; Ishihara-Paul et al., 2008; Weng et al., 2007; Bonifati et al., 2005; Li et al., 2005; Hatano et al., 2004; Rohe et al., 2004; Valente et al., 2004b). Das *PINK1-Gen* ist auf Chromosom 1p35-p36 lokalisiert und kodiert für eine Serin-Threoninkinase mit mitochondrialer Lokalisation (Poole et al., 2008; Lin und Kang, 2008; Zhou et al., 2008; Takatori et al., 2007; Gandhi et al., 2006; Clark et al., 2006; Beilina et al., 2005; Silvestri et al., 2005; Valente et al., 2002; Valente et al., 2001). Mutationen im *PINK1-Gen* führen zu einer erhöhten Instabilität und einer verminderten Aktivität des Proteins, welche eine durch oxidativen Stress induzierte Apop-

tose von Zellen begünstigen (Hoepken et al., 2007; Clark et al., 2006; Tang et al., 2006; Beilina et al., 2005; Valente et al., 2004a). Dagegen übernimmt Wildtyp-PINK1-Protein eine wichtige Rolle für die mitochondriale Integrität und wirkt neuroprotektiv vor den Schäden von oxidativem Stress und Neurotoxinen (Grunewald et al., 2009; Haque et al., 2008; Yang et al., 2008; Piccoli et al., 2008; Wood-Kaczmar et al., 2008; Gautier et al., 2008; Pridgeon et al., 2007; Yang et al., 2006; Park et al., 2006; Tang et al., 2006; Deng et al., 2005). Dabei scheint PINK1-Protein mit dem Parkin-Protein zu interagieren und an der Steuerung der mitochondrialen Aktivität unter Stressbedingungen sowie der Fission und Fusion der Mitochondrien innerhalb der Zelle beteiligt zu sein (Marongiu et al., 2009; Park et al., 2009; Um et al., 2009; Weihofen et al., 2009; Deng et al., 2008; Kim et al., 2008). In den Neuronen der Substantia nigra konnte eine besonders hohe Expressionsrate des *PINK1-Gens* nachgewiesen werden (Blackinton et al., 2007). Zudem stören Mutationen im *PINK1-Gen* die striatale Dopaminfreisetzung sowie die striatale Neuroplastizität (Kitada et al., 2007). Des Weiteren induzierte die Funktionshemmung des PINK1-Proteins die Degeneration dopaminergener Neurone (Gegg et al., 2009; Wood-Kaczmar et al., 2008; Anichtchik et al., 2008; Wang et al., 2006; Yang et al., 2006; Park et al., 2006). Als Bestandteil von Lewy-Körperchen konnte PINK1-Protein u.a. *post mortem* im Gehirn von MP-Patienten identifiziert werden (Murakami et al., 2007; Gandhi et al., 2006; Muqit et al., 2006). Bildgebende Studien mit Patienten mit homozygoten PINK1-Mutationen wiesen eine ähnliche dopaminerge nigro-striatale Dysfunktion nach, wie sie bei MP-Patienten zu finden ist (Weng et al., 2007; Kessler et al., 2005; Khan et al., 2002). Allerdings zeigte sich im Einklang mit dem langsameren klinischen Progress des Parkinson-Syndroms der PINK1-Mutationsträger eine geringere jährliche Abnahme dopaminergener Neurone im Vergleich mit MP-Patienten (Weng et al., 2007). Obwohl PINK1-Mutationen vermutlich autosomal-rezessiv vererbt werden, sind viele an einem Parkinson-Syndrom erkrankte heterozygote Mutationsträger beschrieben (Brooks et al., 2009; Weng et al., 2007; Tang et al., 2006; Tan et al., 2006; Zadikoff et al., 2006). Auch lieferten verschiedene Untersuchungen Hinweise auf subklinische Veränderungen bei heterozygoten PINK1-Mutationsträgern (Fiorio et al., 2008; van Nuenen et al., 2008; Binkofski et al., 2007; Kessler et al., 2005; Khan et al., 2002). Da jedoch nicht alle heterozygoten PINK1-Mutationsträger erkranken, ist bisher die Rolle der Heterozygotie in der Krankheitsentstehung nicht abschließend geklärt, aber eine Funktion als prädisponierender Faktor wahrscheinlich (Marongiu et al., 2008; Toft et al., 2007; Klein et al., 2007; Djarmati et al., 2006; Abou-Sleiman et al., 2006).

## **1.4 Grundlagen von Augenbewegungen**

Das okulomotorische System garantiert mit der stabilen Positionierung der Abbilder der uns umgebenden visuellen Umwelt auf der Fovea centralis der Retina eine konstante Raumwahrnehmung und einen ungestörten Sehvorgang. An der Steuerung von Augenbewegungen ist ein komplexes Netzwerk aus kortikalen und subkortikalen Arealen beteiligt, wobei meist keine strikte Abgrenzung der Funktion bestimmter Hirnareale für spezifische Augenbewegungen möglich ist. Jedoch haben Studien mit Patienten mit umschriebenen kortikalen Läsionen, Untersuchungen mit transkranieller Magnetstimulation und bildgebenden Verfahren in den letzten Jahren ein detailliertes Wissen über die für unterschiedliche Augenbewegungen wichtigsten Hirnareale mit ihren Funktionen erschlossen (Pierrot-Deseilligny et al., 2005; Krauzlis, 2004; Pierrot-Deseilligny et al., 2004). In den folgenden Abschnitten werden die Grundlagen für die in dieser Studie untersuchten Augenbewegungen erläutert: schnelle Blickzielbewegungen (Sakkaden), Fixation und langsame Augenfolgebewegungen.

### **1.4.1 Sakkaden**

Sakkaden sind schnelle konjugierte Blicksprünge zur Erfassung neuer visueller Objekte im Raum. Sie werden komplett vorausberechnet und erst ausgelöst, wenn die Sakkadenprogrammierung abgeschlossen ist. Ferner haben Sakkaden eine maximale Geschwindigkeit von 100-600°/s und sind nach Beginn nicht mehr korrigierbar, da sie nur 30-120 ms dauern. Die wichtigsten Parameter zur Analyse von Sakkaden sind Reaktionszeit (Latenz), Genauigkeit (Gain) und Geschwindigkeit. Sakkaden können reflexartig zu einem neu erscheinenden visuellen Stimulus ausgeführt werden (visuelle Reflexsakkaden). Willkürsakkaden hingegen werden intern getriggert und können auch ohne direkten visuellen Stimulus zu einer erinnerten Blickposition (Rückstell- und Memorysakkaden) oder entgegengesetzt zu einem visuellen Reiz (Antisakkaden) ausgeführt werden. Beispiele für visuelle Willkürsakkaden sind Sakkaden zwischen zwei gleichzeitig sichtbaren Stimuli (selbstinitiierte Sakkaden). Im Folgenden wird auf die verschiedenen Sakkadenarten und deren Steuerung genauer eingegangen.

#### **1.4.1.1 Reflexsakkaden**

Visuelle Reflexsakkaden (Prosakkaden) werden im Labor induziert, wenn der Proband nach der Fixation eines Punkts auf ein neu sichtbar gewordenes Blickziel schaut. Das Erlöschen des Fixationspunkts 200 ms vor Erscheinen des peripheren Blickziels (Gap) kann die Initiierung von Prosakkaden bahnen sowie zu einer verkürzten Latenz und dem

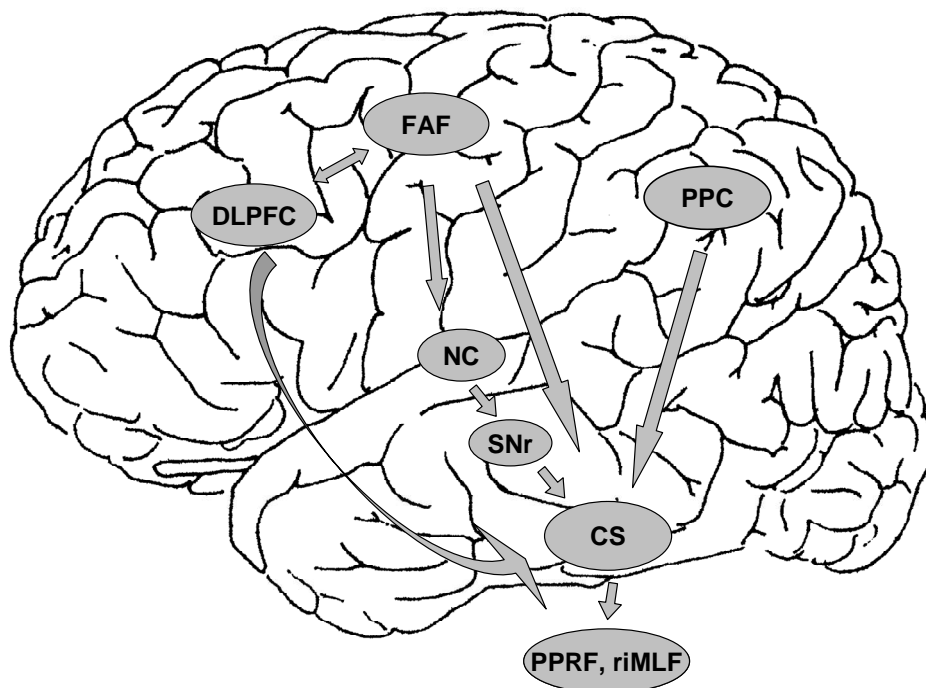
Auftreten von Sakkaden mit sehr kurzer Latenz (Expresssakkaden) führen (Neggers et al., 2005; Connolly et al., 2002; Munoz et al., 1998; Fischer und Ramsperger, 1984). Das wichtigste kortikale Areal für die Steuerung von Prosakkaden ist das Parietale Augenfeld (PAF) des Posterioren Parietalen Cortex (PPC), welcher im Bereich des mittleren Sulcus intraparietalis lokalisiert ist (Heide und Kömpf, 1998; Pierrot-Deseilligny et al., 1991b). Neurone des PPC projizieren für die Initiierung von Reflexsakkaden zum Colliculus superior (CS), der eine wichtige Rolle für die Generierung von Sakkaden einnimmt (Hanes et al., 2005; Neggers et al., 2005; Gaymard et al., 2003b; Hikosaka und Wurtz, 1986; Hikosaka und Wurtz, 1985a). Dieser ist seinerseits intensiv mit den prämotorischen Sakkadengeneratoren im Hirnstamm verbunden, welche in der pontinen paramedianen retikulären Formation (PPRF) und im rostralen interstitiellen Nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus (riMLF) lokalisiert sind (Abbildung 1). In diesen Sakkadengeneratoren werden das Geschwindigkeitssignal und mit Hilfe zusätzlicher Informationen (z.B. aus dem Cerebellum) das endgültige okulomotorische Signal erzeugt, welches anschließend an die Augenmuskelkerne weitergeleitet wird. Es resultiert eine Sakkade, die nicht mehr korrigiert werden kann.

#### **1.4.1.2 Willkürsakkaden**

Willkürsakkaden können mit Rückstell-, Anti-, Memory- und selbstinitiierten Sakkaden untersucht werden. Rückstellsakkaden werden ausgeführt, wenn der Proband im Anschluss an beispielsweise eine Prosakkade auf den erinnerten Fixationspunkt zurückschaut. Im Antisakkaden-Paradigma hingegen ist der Proband aufgefordert, eine Sakkade in entgegengesetzter Richtung zu einem Stimuluspunkt auszuführen. Eine korrekte Antisakkade erfordert daher die Unterdrückung einer Reflexsakkade auf diesen Stimuluspunkt und die Koordinatenumrechnung. Die Memorisierung der räumlichen Position eines Punkts über verschieden lange Zeitspannen ist die Aufgabe im Memorysakkaden-Paradigma. Im Paradigma der selbstinitiierten Sakkaden führen die Probanden Blicksprünge zwischen zwei kontinuierlich sichtbaren Punkten durch. An der Initiierung und Programmierung von Willkürsakkaden ist ein umfassendes Netzwerk von überwiegend frontalen Hirnarealen, aber auch der Basalganglien modulierend beteiligt (Ozyurt et al., 2006; Brown et al., 2004; DeSouza et al., 2003; O'Driscoll et al., 1995; O'Sullivan et al., 1995). Da an der Steuerung einer korrekten Willkürsakkade mehr kortikale Areale beteiligt sind als bei einer Reflexsakkade, ist die Latenz von Willkür-

sakkaden gewöhnlich länger (Kimmig et al., 2001; Munoz et al., 1998). Im Folgenden werden die wichtigsten Areale für die Steuerung von Willkürsakkaden kurz vorgestellt.

Die Initiierung von Willkürsakkaden ist insbesondere Aufgabe des im Gyrus präcentralis gelegenen frontalen Augenfelds (FAF) (Olk et al., 2006; Wipfli et al., 2001; Gaymard et al., 1999; Dias und Segraves, 1999; Sommer und Tehovnik, 1997; Rivaud et al., 1994; Pierrot-Deseilligny et al., 1991a). Dagegen ist die Inhibition von Reflexsakkaden, die für korrekte Antisakkaden von Bedeutung ist, eine wichtige Funktion des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), welcher im Gyrus frontalis medius lokalisiert ist (Ploner et al., 2005; Pierrot-Deseilligny et al., 2003; Merriam et al., 2001; Muri et al., 1998; Pierrot-Deseilligny et al., 1991b). Für die korrekte Speicherung der Lokalisation des Stimuluspunkts im Memorysakkaden-Paradigma sind verschiedene räumliche Arbeitsgedächtnisse notwendig. Für kurze Memorierungszeiten ist das räumliche Arbeitsgedächtnis im DLPFC lokalisiert (Pierrot-Deseilligny et al., 2003; Ploner et al., 1999b; Pierrot-Deseilligny et al., 1991a). Soll eine Position hingegen für längere Zeit erinnert werden, obliegt diese Aufgabe dem Parahippocampalen Cortex, welcher in der Nähe des Hippocampus gelegen ist (Ploner et al., 2000; Ploner et al., 1999a).



**Abbildung 1: Hirnareale und Bahnverbindungen für die Sakkadensteuerung**

Für die bessere Übersichtlichkeit sind in Abbildung 1 nur die wichtigsten Sakkadenareale dargestellt. Wie der PPC für Reflexsakkaden, so projiziert das FAF für die Initiierung

nung von Willkürsakkaden ebenfalls zum CS. Die Verbindung des CS zu den prämotorischen Sakkadengeneratoren im Hirnstamm ist die gemeinsame Endstrecke für die Generierung von Reflex- und Willkürsakkaden. Über die direkte Verbindung zum CS kann der DLPFC effektiv Reflexsakkaden inhibieren (Condy et al., 2004; Gaymard et al., 2003a; Everling et al., 1998; Pierrot-Deseilligny et al., 1991c). Ferner verläuft eine wichtige Projektion für die Sakkadensteuerung vom FAF über die Basalganglien (Nucleus caudatus (NC), Putamen, Substantia nigra pars reticulata (SNr)) zum CS (Hikosaka et al., 2000). Die Basalganglien sind besonders an der Steuerung von intern getriggerten Sakkaden beteiligt (Hikosaka et al., 2000). Ferner interagiert das FAF für die Steuerung von Willkürsakkaden mit dem DLPFC (Heide und Kömpf, 1998).

#### **1.4.2 Fixation**

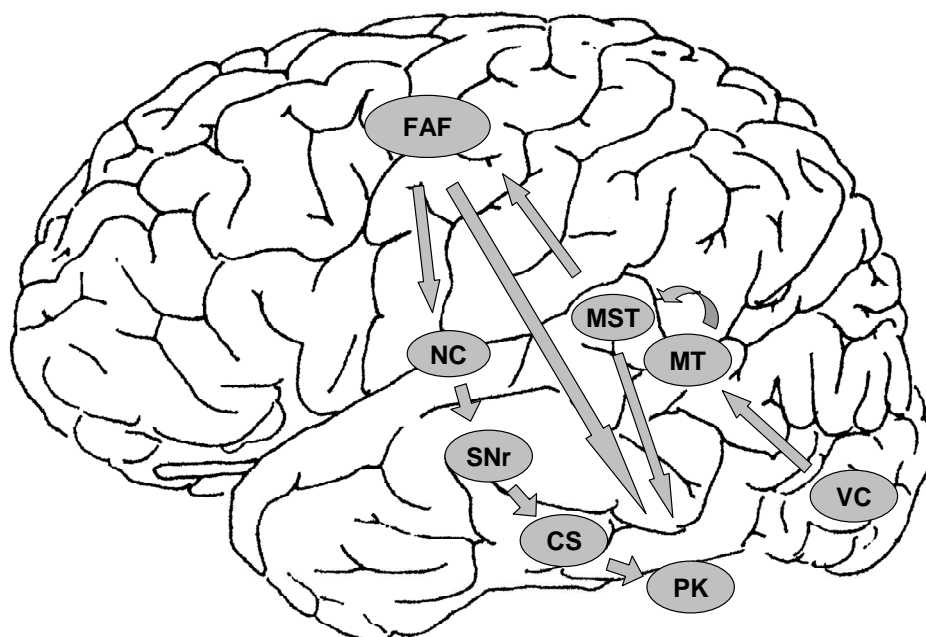
Die Fixation ist ein aktiver Prozess, der die Unterdrückung von Augenbewegungen und gleichzeitig die Aufmerksamkeit auf einen Punkt verlangt. Hierbei spielt der CS eine wichtige Rolle und erhält dafür Afferenzen von den Basalganglien (Hikosaka und Wurtz, 1985a; Hikosaka und Wurtz, 1985b). Der rostrale Pol des CS inhibiert über Projektionen zu den Omnipauseneuronen (im Nucleus raphe interpositus) die prämotorischen Sakkadengeneratoren im Hirnstamm und damit effektiv unerwünschte Sakkaden während der Fixation (Büttner-Ennever et al., 1999; Gandhi und Keller, 1999; Gandhi und Keller, 1997; Munoz und Wurtz, 1993b). Dementsprechend sind während der Fixation fixationsrelevante Neurone des CS vermehrt aktiv, wohingegen sakkadenrelevante Neurone eine erniedrigte Aktivität zeigen (Everling et al., 1999; Munoz und Wurtz, 1993a).

#### **1.4.3 Langsame Augenfolgebewegungen**

Langsame Augenfolgebewegungen (AFB) dienen der kontinuierlichen Verfolgung und der Stabilisierung eines sich mit niedriger Geschwindigkeit bewegenden Objektes auf der Fovea centralis. Eine Herausforderung für die kortikalen AFB-Areale besteht darin, kontinuierlich die Augengeschwindigkeit an die Stimulusgeschwindigkeit anzupassen. Dazu sind u.a. Geschwindigkeitsanalyse und Berechnung der motorischen Antwort erforderlich. Mit dem nicht prädiktiven rampenförmigen AFB-Stimulus, bei dem der Stimuluspunkt nach einem horizontalen Sprung eine gleichmäßige Bewegung ausführt, lässt sich insbesondere die AFB-Initiierung untersuchen. Hierbei sind die wichtigsten Kennwerte Latenz und initiale Beschleunigung. Für die Analyse der Aufrechterhaltung der AFB bieten sich die prädiktiven sinusförmigen AFB an, in welchen der Gain (Ver-

hältnis von Augen- zu Stimulusgeschwindigkeit) als aussagekräftiger Parameter ermittelt werden kann. Die maximale Geschwindigkeit für glatte AFB liegt bei ca. 50 bis 100°/s. Im folgenden Abschnitt werden die wichtigsten AFB-Areale mit ihrer Funktion und ihren Verbindungen näher erläutert.

Die im okzipitoparietotemporalen Übergangsbereich gelegene Area MT (middle temporal) erhält Afferenzen vom visuellen Cortex (VC) und ist bedeutsam für die Analyse visueller Bewegungen sowie die Initiierung von AFB (Heide et al., 1996; Barton et al., 1995; Shipp et al., 1994; Morrow und Sharpe, 1993). Sie projiziert zur benachbarten Area MST (medial superior temporal), welche aus Informationen über die visuelle Bewegung und Efferenzkopien des okulomotorischen Signals eine stabile Wahrnehmung der Objektbewegung im Raum generiert (Erickson und Thier, 1991). Das FAF ist vor allem mit motorischen Aspekten der AFB befasst, indem es Geschwindigkeit, Beschleunigung und Initiierung steuert (Kimmig et al., 2008; Gagnon et al., 2006; Milea et al., 2002; Gaymard et al., 1999; Heide et al., 1996; Morrow, 1996; Braun et al., 1996; Morrow und Sharpe, 1995; Rivaud et al., 1994).



**Abbildung 2: Steuerung langsamer Augenfolgebewegungen**

Nur die wichtigsten Hirnareale für die Steuerung von AFB und ihre Verbindungen sind in Abbildung 2 dargestellt. Nach neuen Erkenntnissen verfügt das FAF für die Steuerung von AFB über wichtige Projektionen zu den Basalganglien und dem CS (Basso et al., 2005; Krauzlis, 2004; Cui et al., 2003; O'Driscoll et al., 2000). Die kortikalen AFB-

Areale MT, MST und FAF sind untereinander verbunden und projizieren zu den basalen pontinen Kernen (PK). Die PK erhalten zusätzlich Afferenzen aus dem Cerebellum und den vestibulären Kernen, bevor sie das AFB-Signal zu den okulomotorischen Hirnnervenkernen weiterleiten (Leigh und Zee, 2006).

## **1.5 Augenbewegungsstörung bei Patienten mit Morbus Parkinson**

MP-Patienten zeigen im Besonderen Defizite bei der Ausführung von willkürlichen Sakkaden und AFB, während Reflexsakkaden kaum gestört sind (Kimmig et al., 2002; Briand et al., 1999; Rottach et al., 1996; Crawford et al., 1989). Die vorhandenen Störungen der Augenbewegungen sind vermutlich abhängig von der Schwere der klinischen Symptome der Patienten (Blekher et al., 2000; Johnson et al., 1996; Kitagawa et al., 1994). In den folgenden Abschnitten wird ein Überblick über die wichtigsten okulomotorischen Befunde bei MP-Patienten gegeben.

### **1.5.1 Reflexsakkaden**

Bei der Ausführung von visuellen Reflexsakkaden zeigen MP-Patienten meist eine normale Latenz und eine normale Geschwindigkeit (van Stockum et al., 2008; Rivaud-Pechoux et al., 2007; Mosimann et al., 2005; Chan et al., 2005; Kimmig et al., 2002; Rivaud-Pechoux et al., 2000; Briand et al., 1999; Rottach et al., 1996; Fukushima et al., 1994; Vidailhet et al., 1994; Crawford et al., 1989). Des Weiteren ist die Genauigkeit von Prosakkaden meist normal oder wenig reduziert (Hood et al., 2007; Mosimann et al., 2005; Chan et al., 2005; Armstrong et al., 2002; Rottach et al., 1996). Wie bei gesunden Kontrollpersonen lassen sich auch bei MP-Patienten mit der Gap-Bedingung Expresssakkaden induzieren (van Stockum et al., 2008; Chan et al., 2005; Armstrong et al., 2002).

### **1.5.2 Willkürsakkaden**

Die Latenz und die Geschwindigkeit von Willkürsakkaden (Anti- und Memorysakkaden) sind bei klinisch wenig beeinträchtigten MP-Patienten meist normal (Rivaud-Pechoux et al., 2007; Mosimann et al., 2005; Kimmig et al., 2002; Fukushima et al., 1994; Vermersch et al., 1994; Ventre et al., 1992; Lueck et al., 1990; Crawford et al., 1989). Bei Patienten mit fortgeschrittenem MP kann dagegen eine verlängerte Latenz bei der Messung von Anti- oder Memorysakkaden beobachtet werden (Hood et al., 2007; Armstrong et al., 2002; Briand et al., 1999; Müller et al., 1994). In verschiedenen

Willkürsakkaden-Paradigmen wird die erste Sakkade von MP-Patienten meist mit einer reduzierten Genauigkeit (Hypometrie) ausgeführt (Blekher et al., 2009; Hood et al., 2007; Le Heron et al., 2005; Kimmig et al., 2002; Rivaud-Pechoux et al., 2000; Briand et al., 1999; Hodgson et al., 1999; Shaunak et al., 1999; Vermersch et al., 1994; Ventre et al., 1992; Lueck et al., 1992a; Lueck et al., 1992b; Crawford et al., 1989; DeJong und Jones, 1971). Um trotz dieser Hypometrie die gewünschte Augenposition zu erreichen, benötigen die MP-Patienten vermehrt Korrektursakkaden; dies führt zu einem gehäuften Auftreten von Sakkadentreppen (Blekher et al., 2009; Kimmig et al., 2002; Crawford et al., 1989). Da die MP-Patienten im Memorysakkaden-Paradigma die räumliche Position korrekt erinnern und mit Hilfe von Sakkadentreppen die gewünschte Augenposition erreichen, ist der Gain der Augenendposition (final eye position, FEP) normal (Kimmig et al., 2002; Rivaud-Pechoux et al., 2000; Hodgson et al., 1999; Shaunak et al., 1999; Vermersch et al., 1994; Crawford et al., 1989). Des Weiteren fällt bei der Untersuchung von Antisakkaden auf, dass MP-Patienten Schwierigkeiten haben, Reflexsakkaden zu unterdrücken (Blekher et al., 2009; van Stockum et al., 2008; Hood et al., 2007; Chan et al., 2005; Armstrong et al., 2002; Briand et al., 1999; Crevits und De Ridder, 1997; Kitagawa et al., 1994).

### **1.5.3 Fixation**

Die Fixation eines kontinuierlichen Stimulus kann bei Patienten mit MP vermehrt durch ungewollte horizontale sakkadische Gegenrucke (Square wave jerks) unterbrochen sein, welche jedoch auch bei gesunden Probanden zu finden sind (Abadi und Gowen, 2004; Rascol et al., 1991; White et al., 1983).

### **1.5.4 Langsame Augenfolgebewegungen**

Bei der Untersuchung von AFB offenbaren MP-Patienten Defizite bei der Initiierung (Latenz und Beschleunigung) von rampenförmigen AFB (Rottach et al., 1996). Die Genauigkeit der sinusförmigen AFB ist im Besonderen bei Patienten mit fortgeschrittenem MP und hohen Stimulusgeschwindigkeiten reduziert (Bares et al., 2003; Lekwuwa et al., 1999; Waterston et al., 1996; Vidailhet et al., 1994; Rascol et al., 1989; White et al., 1983).

## **1.6 Fragestellung**

Die wissenschaftliche Forschung der letzten Jahre ermöglicht ein umfangreiches Wissen über die kortikalen und die subkortikalen neuronalen Netzwerke für die Steuerung von

willkürlichen und reflexiven Augenbewegungen. Des Weiteren sind okulomotorische Störungen bei Patienten mit MP seit vielen Jahren ausführlich untersucht und die zu Grunde liegenden strukturellen Veränderungen ebenfalls gut erforscht. Da die PINK1-Mutation hingegen erst wenige Jahre als Ursache eines genetischen Parkinson-Syndroms bekannt ist, liegt bisher keine okulomotorische Studie mit PINK1-Mutationsträgern vor. Ziel dieser Studie ist es daher, erstmals PINK1-Mutationsträger ausführlich okulomotorisch zu charakterisieren.

- Welche Hirnstrukturen sind bei den PINK1-Mutationsträgern intakt?
- Welche kortikalen Funktionen sind bei ihnen gestört?
- Unterscheiden sich die okulomotorischen Störungsmuster der heterozygoten und homozygoten PINK1-Mutationsträger voneinander?

Auch bei anderen genetisch bedingten Parkinson-Syndromen ist bisher wenig über okulomotorische Störungen bekannt. Träger der Parkin-Mutation zeigen beispielsweise ähnliche Sakkadendefizite wie MP-Patienten, jedoch weisen sie zusätzliche Störungen auf.

- Zeigen PINK1-Mutationsträger von MP-Patienten abweichende okulomotorische Defizite?
- Unterscheiden sich die Augenbewegungsstörungen der PINK1-Mutationsträger von denen der klinisch gleich schwer betroffenen MP-Patienten?

Bisher ist außerdem nicht abschließend geklärt, ob heterozygote Mutationen im *PINK1-Gen* das Risiko für die Erkrankung an einem genetischen Parkinson-Syndrom erhöhen. Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren haben jedoch Hinweise auf präsymptomatische Veränderungen bei heterozygoten PINK1-Mutationsträgern ergeben.

- Sind bei heterozygoten PINK1-Mutationsträgern bereits präsymptomatische funktionelle Defizite nachweisbar?
- Gibt es Augenbewegungsmesswerte, welche sich als Frühmarker eignen?

Die zur Beantwortung dieser Fragen verwendeten experimentellen Paradigmen werden im folgenden Kapitel näher erläutert.

## **2 Probanden und Methoden**

### **2.1 Probanden**

In dieser Studie wurden die Augenbewegungen von 14 gesunden Kontrollpersonen, drei MP-Patienten und 15 PINK1-Mutationsträgern gemessen, alle Probanden waren normalsichtig. Die entsprechende Genehmigung der Ethikkommission der Universität zu Lübeck ist unter der Nummer 02-063 registriert.

#### **2.1.1 Kontrollpersonen**

In die Kontrollgruppe wurden elf Frauen und drei Männer im Alter zwischen 31 und 65 Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler:  $48 \pm 3$  Jahre) aufgenommen. Die Kontrollpersonen hatten keine neurologischen Erkrankungen und wurden negativ auf PINK1-Mutationen getestet.

#### **2.1.2 Patienten mit Morbus Parkinson**

In der Studie wurden die Augenbewegungen von drei männlichen MP-Patienten im Alter von 66 bis 70 Jahren ( $68 \pm 1$  Jahre) analysiert. Zur Quantifizierung der klinischen Symptomatik wurde die Unified Parkinson's Disease Rating Scale mit der Subskala III „Motorik“ (UPDRS) benutzt. Die MP-Patienten wiesen einen UPDRS zwischen 23 und 28 ( $26 \pm 2$ ) auf und waren zwischen 1 und 9 Jahren ( $6 \pm 2$  Jahre) erkrankt. Ferner wurden sie negativ auf PINK1-Mutationen getestet und nach morgendlicher Medikamenteneinnahme okulomotorisch untersucht. Zusätzlich wurden in die Auswertung von horizontalen Pro-, Anti- und Memorysakkaden die Daten von weiteren elf MP-Patienten aus einer früheren, im gleichen Labor durchgeführten Studie einbezogen. Die insgesamt 14 MP-Patienten waren im Alter zwischen 46 und 70 Jahren ( $55 \pm 2$  Jahre), wiesen einen UPDRS zwischen 10 und 49 ( $26 \pm 3$ ) auf und waren zwischen 1 und 19 Jahren ( $11 \pm 1$  Jahre) erkrankt.

#### **2.1.3 PINK1-Mutationsträger**

Im Rahmen dieser Studie wurden vier weibliche und elf männliche blutsverwandte Familienangehörige mit PINK1-Mutation im Alter zwischen 30 und 71 Jahren ( $49 \pm 3$  Jahre) untersucht. Die PINK1-Probanden unterschieden sich im Alter nicht signifikant von den Kontrollpersonen und der Gesamtgruppe der MP-Patienten ( $p > 0,1$ ). Alle PINK1-Mutationsträger wurden klinisch-neurologisch und genetisch untersucht (Hiller et al., 2007; Hedrich et al., 2006). Die Mutationsanalyse der 15 Familienmitglieder zeigte, dass vier Probanden homozygot und elf heterozygot für die Nonsense-Mutation

auf dem Exon 7 des Chromosom 1p36 des *PINK1-Gens* (c.1366C>T; p.Q456X) sind (Hedrich et al., 2006). Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die homozygoten PINK1-Mutationsträger im Alter zwischen 60 und 71 Jahren ( $67 \pm 2$  Jahre), hatten einen UPDRS zwischen 18 und 24 ( $21 \pm 1$ ) und waren zwischen 6 und 24 Jahren ( $17 \pm 6$  Jahren) erkrankt. Die homozygoten PINK1-Mutationsträger wurden nach der morgendlichen Einnahme von Antiparkinson-Medikamenten („On“) untersucht. Die heterozygoten PINK1-Mutationsträger waren im Alter zwischen 31 und 49 Jahren ( $42 \pm 2$  Jahre) und hatten keine subjektiven Beschwerden. Daher wurden sie im Rahmen dieser Studie erstmals ausführlich neurologisch untersucht, wobei sich UPDRS-Werte zwischen 0 und 8 ( $3 \pm 1$ ) ergaben (Tabelle 1). Fünf der heterozygoten PINK1-Mutationsträger waren zum Zeitpunkt der Studie klinisch nicht betroffen, während sechs als möglicherweise klinisch betroffen bewertet wurden (Hedrich et al., 2006). Da die heterozygoten PINK1-Mutationsträger zum Zeitpunkt der Studie nicht medikamentös therapiert wurden, liegen keine UPDRS-Werte im „On“ vor und die okulomotorische Messung erfolgte ohne vorherige Medikamenteneinnahme („Off“).

Probandennummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	Mutationsstatus für PINK1-Mutation	UPDRS On/Off	Erkrankungsdauer (Jahre)
2126	w	71	homozygot	24/35	24
2124	m	60	homozygot	21/27	7
2122	w	67	homozygot	20/27	6
2123	m	69	homozygot	18/34	30
2121	m	49	heterozygot	-/8	-
2151	m	47	heterozygot	-/7	-
2127	m	42	heterozygot	-/7	-
2149	w	46	heterozygot	-/5	-
2128	m	47	heterozygot	-/3	-
2129	m	39	heterozygot	-/3	-
2125	m	31	heterozygot	-/1	-
2150	w	44	heterozygot	-/0	-
2152	m	44	heterozygot	-/0	-
2153	m	43	heterozygot	-/0	-
2130	m	34	heterozygot	-/0	-

**Tabelle 1: Klinische Daten der PINK1-Mutationsträger (nach(Hedrich et al., 2006))**

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Versuchsablauf**

Alle Probanden wurden gemäß der Deklaration von Helsinki aufgeklärt und gaben ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Vor Beginn der Augenbewegungsmessung wurde bei allen Probanden der Fernvisus mit Hilfe einer 5 m entfernten Testtafel gemessen. Nach einer kurzen Einführung in den generellen Ablauf der Untersuchung erfolgten das Aufsetzen des Augenbewegungsmessgeräts und die Einstellung der Kamera. Während der okulomotorischen Untersuchung saßen die Probanden auf einem Stuhl, und ihr Kopf ruhte auf einer Kinnstütze, um Kopfbewegungen während der Messung zu vermeiden. Dabei betrug der Augen-Leinwand-Abstand 1,40 m. Der Datenaufzeichnung ging die Übung von Memory-, Anti- und selbstinitiierten Sakkaden und die Kalibrierung mit definierten Stimuluspunkten (zentral, 5°, 10°, 15°, 20° horizontal; 5°, 10° vertikal) voraus. Die okulomotorische Messung fand in einem dunklen und leisen Raum statt. Nur während des Fixationsparadigmas war es teilweise hell. Des Weiteren wurden zwischen den Messblöcken mit Messdauern von 30 s bis 3 min kurze Pausen gemacht, um das nächste Paradigma zu erklären.

### **2.2.2 Messaufbau**

Die Messung erfolgte mit dem videobasierten Eyelink-II-System (SR Research Ltd., Mississauga, Ontario, Canada), welches die Augenbewegungen über zwei Infrarotkameras mit einer Frequenz von 500 Hz aufzeichnete (Abbildung 3). Mittels Elektrookulogramm wurden die Augenbewegungen der zusätzlich in die Auswertung einbezogenen MP-Patienten gemessen (Sprenger et al., 2000). Über eine Analog-Digital-Wandlerkarte (NI PCI-6170E, National Instruments, München) wurden die okulomotorischen Daten binär auf dem Daten-PC gespeichert. Den visuellen Stimulus bildete ein roter Laserpunkt mit einem Durchmesser von  $0,1^\circ$  (2,4 mm), der von einer Laser-Diode (HL 11, LISA Lasersystems, Katlenburg-Lindau) erzeugt und von einer Digital-Analog-Karte (AT-AO-6/10, National Instruments, München) gesteuert wurde. Mittels zweier Galvano-Scanner (GSI Lumonics, München) wurde der Laserstrahl in X-Y-Richtung bewegt und via Rückwandprojektion auf eine halbdurchlässige Marata-Scheibe abgebildet (BKE, Nörten-Hardenberg).



**Abbildung 3: Probandin mit EyeLink-II-System im okulomotorischen Labor**

### **2.2.3 Experimentelle Paradigmen**

Für diese Studie wurden Reflex- und Willkürsakkaden, Augenbewegungen während der Fixation und langsame Augenfolgebewegungen gemessen. Im Folgenden werden die einzelnen Paradigmen detailliert beschrieben.

#### **2.2.3.1 Vertikale Prosakkaden**

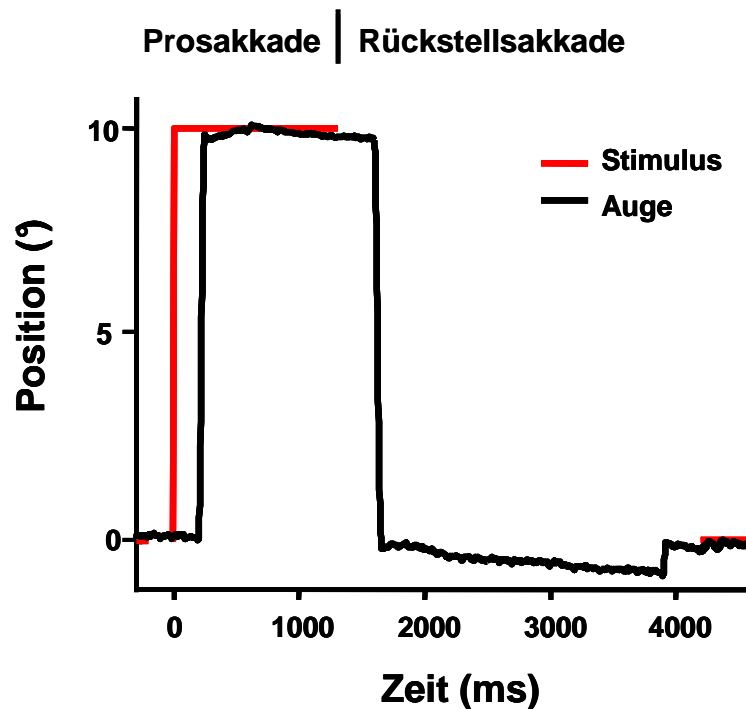
Im vertikalen Prosakkaden-Paradigma schauten die Probanden  $1400 \pm 200$  ms auf einen zentralen Fixationspunkt, anschließend erlosch dieser. Nach weiteren 200 ms (Gap) war der Stimuluspunkt  $2250 \pm 250$  ms sichtbar, jeweils  $7,5^\circ$  oder  $15^\circ$ , oben oder unten von der Mittelposition. Währenddessen hatten die Versuchsteilnehmer die Aufgabe, möglichst schnell und genau auf den Stimuluspunkt zu blicken. Anschließend erschien der Laserpunkt wieder in der zentralen Position, um für den nächsten Durchlauf als Fixationspunkt zu dienen. In pseudorandomisierter Abfolge wurden für jede Amplitude und Richtung zehn Prosakkaden gemessen.

#### **2.2.3.2 Horizontale Prosakkaden**

Im horizontalen Prosakkaden-Paradigma sollten die Studienteilnehmer  $1400 \pm 200$  ms auf den zentralen Fixationspunkt blicken, danach erlosch er. Nach weiteren 200 ms (Gap) war der Stimuluspunkt  $1250 \pm 250$  ms sichtbar,  $10^\circ$  rechts oder links von der Mittelposition. Die Probanden wurden instruiert, das Blickziel so schnell und präzise wie möglich zu fixieren. Nach  $3000 \pm 200$  ms leuchtete der Laserpunkt wieder in der Ausgangsposition auf, und ein neuer Durchlauf begann (Abbildung 4). Die Präsentation der Stimuluspunkte erfolgte für jede Seite zehnmal in pseudorandomisierter Reihenfolge.

### 2.2.3.3 Rückstellsakkaden

Nach der Ausführung einer horizontalen Prosakkade dauerte es  $3000 \pm 200$  ms, bis der zentrale Fixationspunkt wieder für die Versuchspersonen sichtbar wurde. Für diese Zeit gab es keinen visuellen Stimulus und keine weitere Instruktion. Die meisten Probanden führten währenddessen eine Sakkade zurück zum Fixationspunkt aus (Rückstellsakkade, Abbildung 4). Es wurden für jede Seite zehn Rückstellsakkaden gemessen.



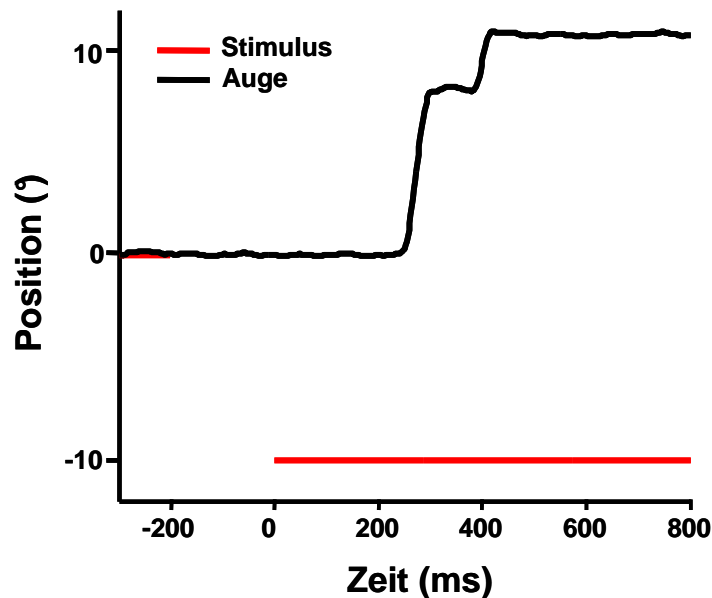
**Abbildung 4: Pro- und Rückstellsakkaden-Paradigma**

Die Abbildung zeigt beispielhaft eine Stimulus- und Augenpositionsspur im horizontalen Pro- und Rückstellsakkaden-Paradigma; positive Positionswerte entsprechen der rechten Seite. Der Proband initiierte eine korrekte Prosakkade zum Stimuluspunkt. Nach Erlöschen des Stimuluspunkts führte der Proband eine Rückstellsakkade zur Position des erinnerten Fixationspunkts aus. Nachdem der Fixationspunkt erneut sichtbar geworden war, führte der Studienteilnehmer eine Korrektursakkade zu diesem Punkt aus, und ein neuer Prosakkadendurchlauf konnte beginnen.

### 2.2.3.4 Antisakkaden

Im Antisakkaden-Paradigma schauten die Probanden  $1400 \pm 200$  ms auf den zentralen Fixationspunkt, anschließend erlosch dieser. Nach weiteren 200 ms (Gap) war der Stimuluspunkt  $10^\circ$  rechts oder links von der Mittelposition sichtbar. Nun war es die Aufgabe der Versuchsteilnehmer, nicht auf den Laserpunkt zu blicken, sondern mög-

lichst schnell und präzise auf die am Fixationspunkt gespiegelte Position des Stimuluspunktes zu schauen (Antisakkade, Abbildung 5). Nach weiteren  $2250 \pm 250$  ms war erneut der zentrale Fixationspunkt für den nächsten Durchlauf sichtbar. Die Präsentation der Zielpunkte erfolgte zehnmal für jede Seite in pseudorandomisierter Abfolge.



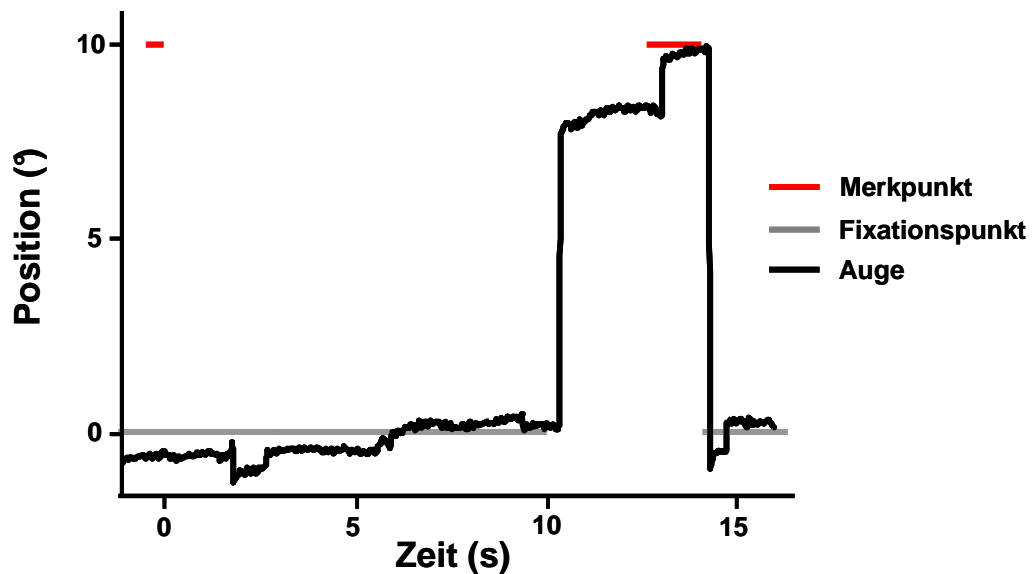
**Abbildung 5: Antisakkaden-Paradigma**

Beispielhaft ist in dieser Abbildung eine Stimulus- und Augenpositionsspur im Antisakkaden-Paradigma dargestellt; positive Positionswerte entsprechen der rechten, negative der linken Seite. Der Proband benötigte eine Korrektursakkade, um auf die am Mittelpunkt gespiegelte Position des Stimuluspunktes zu schauen.

### 2.2.3.5 Memorysakkaden

Nachdem die Studienteilnehmer  $2050 \pm 250$  ms auf den zentralen Fixationspunkt geschaut hatten, wurde zusätzlich ein zweiter Laserpunkt (Merkpunkt) für 200 ms gezeigt. Diesen sollten die Probanden nicht direkt anschauen, sich aber die Position genau einprägen. Anschließend blickten sie für weitere 10 s oder 25 s (Memorisierungszeit) auf den Fixationspunkt. Mit dem Erlöschen des Fixationspunktes waren die Versuchspersonen aufgefordert, möglichst schnell und präzise auf die erinnerte Position des Merkpunktes zu schauen (Memorysakkade). Nach weiteren 2500 ms war dieser  $1250 \pm 250$  ms für die Probanden zur Kontrolle erneut sichtbar. Anschließend erschien der Fixationspunkt für den nächsten Durchlauf (Abbildung 6). Die Memorysakkaden wurden in pseudorandomisierter Abfolge pro Memorisierungszeit mit einer Amplitude von  $10^\circ$  und  $20^\circ$  sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite durchgeführt. Da

sie viel Konzentration verlangten, wurden die Memorysakkaden in vier Messblöcken mit jeweils acht Durchläufen unterteilt.



**Abbildung 6: Memorysakkaden-Paradigma**

Dargestellt ist ein Beispiel von Stimulus- und Augenspur für eine Memorysakkade mit einer Memorierungszeit von 10 s; positive Positionswerte entsprechen der rechten Seite. Nach Erlöschen des Fixationspunkts führt der Proband eine erinnerte Sakkade aus, welche nach dem erneuten Erscheinen des Merkpunkts korrigiert wird.

### 2.2.3.6 Selbstinitiierte Sakkaden

Im Paradigma der selbstinitiierten Sakkaden waren zwei Blickziele gleichzeitig  $5^\circ$  rechts und links von der Mittelposition für den Probanden sichtbar. Die Aufgabe der Studienteilnehmer war es, für 60 s zwischen beiden Punkten mit einer Frequenz von ungefähr 1 Hz hin- und herzuschauen.

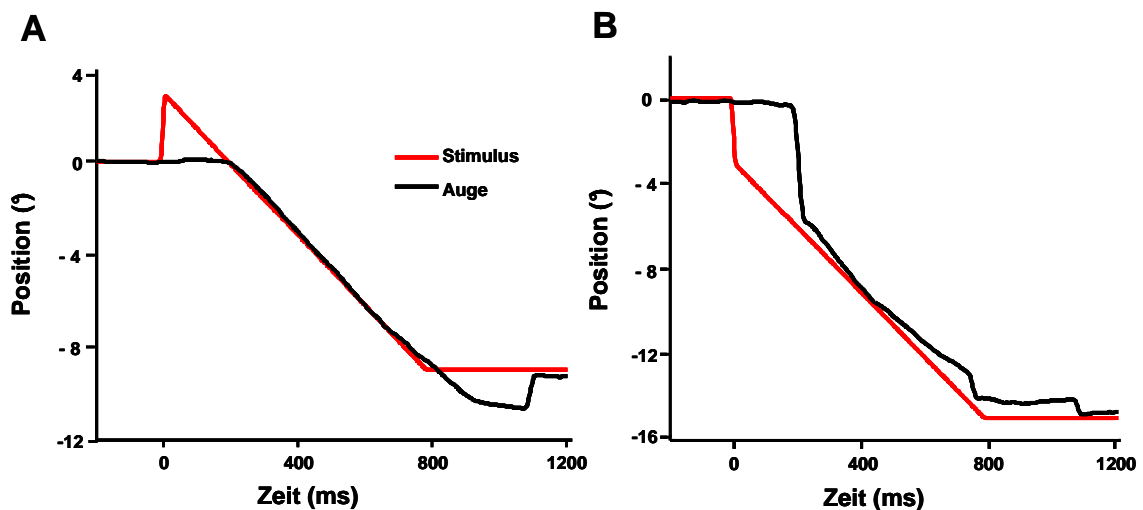
### 2.2.3.7 Fixation

Im Fixationsparadigma sollten die Probanden den zentralen Fixationspunkt jeweils 15 s mit und ohne Beleuchtung im Untersuchungsraum anschauen. Anschließend erlosch der Fixationspunkt im dunklen Laborraum, und die Versuchspersonen waren aufgefordert, weitere 30 s auf die Position des erinnerten Fixationspunkts zu blicken.

### 2.2.3.8 Foveopetale und foveofugale rampenförmige langsame Augenfolgebewegungen

Für die Untersuchung der AFB-Initiierung und -Aufrechterhaltung wurde der rampenförmige AFB-Stimulus nach Rashbass verwendet (Rashbass, 1961). Die Probanden

waren aufgefordert, nach einer Fixationsdauer von  $1750 \pm 250$  ms dem Stimuluspunkt mit den Augen zu folgen. Es wurden foveopetale und -fugale rampenförmige AFB untersucht. Für die Untersuchung der foveopetalen rampenförmigen AFB sprang der Stimuluspunkt  $3^\circ$  von der Mittelposition nach links oder rechts, um sich anschließend mit einer Geschwindigkeit von  $15^\circ/s$  gleichförmig 800 ms in die jeweilige Gegenrichtung zu bewegen („Rampe“). Im foveofugalen rampenförmigen AFB-Paradigma sprang der Stimuluspunkt ebenfalls  $3^\circ$  von der Mittelposition nach links oder rechts, um sich anschließend 800 ms mit einer Geschwindigkeit von  $15^\circ/s$  in die gleiche Richtung weiterzubewegen (Abbildung 7). Am Ende einer Abfolge war der Laserpunkt weitere  $750 \pm 250$  ms sichtbar, bevor er erneut in der Mittelposition erschien. In pseudorandomisierter Folge wurden zehn foveopetale und vier foveofugale rampenförmige AFB für jede Richtung gemessen.



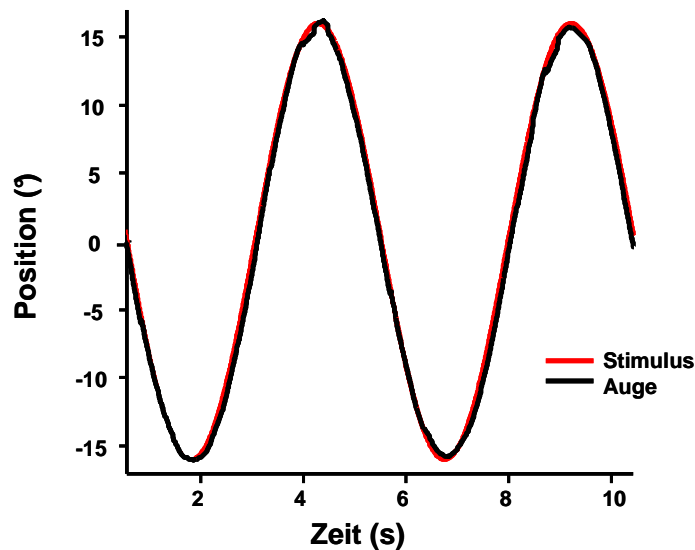
**Abbildung 7: Paradigma der rampenförmigen langsamen Augenfolgebewegungen**

In dieser Abbildung sind die Stimulus- und Augenpositionsspuren für (A) foveopetale und (B) foveofugale rampenförmige AFB dargestellt; positive Positionswerte entsprechen der rechten, negative der linken Seite. Foveopetale rampenförmige AFB werden mit einer glatten AFB initiiert, oft ohne Aufholsakkade. Dagegen werden foveofugale rampenförmige AFB in der Regel mit einer frühen Aufholsakkade durchgeführt.

### 2.2.3.9 Sinusförmige langsame Augenfolgebewegungen

Im Paradigma der sinusförmigen AFB wurde die Aufrechterhaltung von AFB untersucht. Dazu verfolgten die Probanden mit den Augen einen sich sinusförmig zwischen  $16^\circ$  rechts und links von der Mittelposition bewegenden Stimuluspunkt (Abbildung 8).

Dieser bewegte sich mit einer Frequenz von 0,2 Hz, welche einer Maximalgeschwindigkeit von 20°/s entspricht. Es wurden sechs komplette Sinusschwingungen gemessen.



**Abbildung 8: Paradigma der sinusförmigen langsamen Augenfolgebewegungen**

Diese Abbildung zeigt beispielhaft eine Stimulus- und Augenpositionsspur im Paradigma der sinusförmigen AFB; positive Positionswerte entsprechen der rechten, negative der linken Seite.

### 2.2.4 Datenanalyse

Die Analyse der okulomotorischen Daten erfolgte interaktiv mit Matlab 6.5 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA). Die Rohdaten wurden mit einem kombinierten Gauss- (100 Hz) und Median-Filter (15 Samples) überarbeitet. Ferner wurde ein kombiniertes Geschwindigkeits- und Amplitudenkriterium ( $> 30^\circ/\text{s}$  und  $0,3^\circ$ ) für die Sakkaden- und Lidschlagerkennung angewandt (Rambold et al., 2002). Die so erkannten Sakkaden wurden anschließend interaktiv überprüft. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Durchgänge, in denen Probanden während einer Sakkade einen Lidschluss ausführten oder die gestellte Aufgabe nicht erfüllten.

#### 2.2.4.1 Sakkaden

Für Pro-, Anti- und Memorysakkaden wurde die Latenz aus der Zeitdifferenz zwischen dem Erscheinen des Stimuluspunkts und dem Beginn der Sakkade berechnet. Der Gain der ersten Sakkade wurde für Pro-, Anti-, Memory- und selbstinitiierte Sakkaden analysiert und stellt das Verhältnis von Sakkaden- zu Stimulusamplitude dar. Im Idealfall ist dieser gleich Eins. Für horizontale Prosakkaden wurde zusätzlich die Maximalge-

schwindigkeit für 10°-Sakkaden analysiert. Grundlage der Berechnung war die Beziehung zwischen Sakkadenamplitude und entsprechender Maximalgeschwindigkeit (main sequence) nach der Downhill-Simplex-Methode (Becker, 1989).

Die Festlegung von Einschlusskriterien für die Auswertung der Sakkaden war notwendig, um mit antizipierten oder stark verspäteten Sakkaden die Messwerte nicht zu verfälschen. Daher wurde für horizontale Prosakkaden festgelegt, dass die Latenz zwischen 130 ms und 400 ms und der Gain zwischen 0,5 und 1,3 liegen sollten. Sakkaden mit einer Latenz zwischen 90 ms und 130 ms wurden als Expresssakkaden gewertet, und deren Verhältnis zur Anzahl der durchgeführten Prosakkaden wurde berechnet (Anteil der Expresssakkaden). Die Einschlusskriterien für vertikale Sakkaden hingegen waren eine Latenz zwischen 130 ms und 500 ms und ein Gain zwischen 0,3 und 1,5. Der obere Grenzwert der Latenz sowie die Ausschlussgrenzen für den Gain entsprechen dem Mittelwert und der dreifachen Standardabweichung der Gesamtstichprobe und somit üblicher Extremwertbereinigung. Der untere Grenzwert für die Latenz entspricht den Angaben für Sakkadenlatenzen, die nicht als Expresssakkaden zu bezeichnen sind (Fischer et al., 1993).

Für Anti- und Memorysakkaden wurde zusätzlich zu den erwähnten Messwerten die Häufigkeit von Fehlersakkaden ausgewertet. Reflexsakkaden direkt auf den Stimuluspunkt – anstatt wie gefordert auf die gespiegelte Position – wurden im Antisakkaden-Paradigma als Fehlersakkaden definiert. Des Weiteren wurden im Memorysakkaden-Paradigma Reflexsakkaden auf den kurzzeitig sichtbaren Merkpunkt als Fehlersakkaden interpretiert. Die Fehlerrate wurde aus dem Verhältnis von Fehlersakkadenanzahl zur Summe der ausgeführten Sakkaden berechnet. Als Maß für die Gedächtnisleistung wurde für Memorysakkaden der FEP-Gain aus dem Verhältnis von der Augenposition vor dem erneuten Erscheinen des Merkpunkts zur Amplitude dessen analysiert. Da für die gemessenen Memorierungszeiten verschiedene räumliche Arbeitsspeicher verantwortlich sind, wurde die FEP für die Memorierungszeiten von 10 s und 25 s getrennt ausgewertet. Für Antisakkaden wurde als Einschlussbedingung eine Latenz zwischen 70 ms und 700 ms und ein Gain zwischen -1,5 und 0 festgelegt. Als Einschlussbedingungen für Memorysakkaden galten eine Latenz zwischen 70 ms und 1000 ms und ein Gain zwischen 0 und 1,5.

Im Rückstellsakkaden-Paradigma wurde die Häufigkeit von Sakkadentreppen analysiert. Sakkaden, welche nach dem Erlöschen des Stimuluspunkts und vor dem Erschei-

nen des Fixationspunkts zurück zur erinnerten Position des Fixationspunkts ausgeführt wurden, sind als Rückstellsakkade gewertet worden. Als Sakkadentreppe waren Rückstellsakkaden definiert, bei denen der Proband mindestens drei Sakkaden ausführte oder die Amplitude der zweiten Sakkade größer als die der ersten war (Kimmig et al., 2002; Crawford et al., 1989). Die Sakkadentreppenrate wurde aus dem Verhältnis von Sakkadentreppenzahl und Summe der Rückstellsakkaden berechnet. Probanden mit weniger als zwei Rückstellsakkaden wurden von der Auswertung ausgeschlossen, um zu verhindern, dass aus einer Sakkadentreppe eine Sakkadentreppenrate von 100 % resultiert.

#### **2.2.4.2 Fixation**

Im Fixation-Paradigma wurde die Frequenz von Square wave jerks gemessen. Als Square wave jerks wurden kleine horizontale Sakkaden definiert, welche die Augen mit einer Amplitude von  $0,1^\circ$  bis  $4,0^\circ$  vom Fixationspunkt entfernen, um sie nach einem intersakkadischen Intervall von 200 ms bis 400 ms wieder auf diesen zurückzuführen (Leigh und Zee, 2006).

#### **2.2.4.3 Langsame Augenfolgebewegung**

Im Paradigma der sinusförmigen AFB wurden als Maß für die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der AFB Gain und Phasenverschiebung analysiert. Aus dem Verhältnis von Augen- zu Stimulusgeschwindigkeit wurde der Gain berechnet. Im Paradigma der rampenförmigen AFB wurde die Latenz der ersten Aufholsakkade für die foveofugalen rampenförmigen AFB und die Latenz der initialen AFB für die foveopetalen rampenförmigen AFB sowie die Geschwindigkeit während der Aufrechterhaltungsphase der AFB ausgewertet. Da foveopetale rampenförmige AFB mit einer glatten AFB eingeleitet werden, wurde bei diesen zusätzlich die initiale Beschleunigung als Maß für die AFB-Initiierung analysiert. Die Messwerte wurden nach dem Verfahren von Carl und Gellman berechnet (Carl und Gellman, 1987).

#### **2.2.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Version 13.0 für Windows (SPSS Inc., München, Deutschland) durchgeführt. Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest untersucht. Die okulomotorischen Daten waren normalverteilt, weshalb Gruppeneffekte zum einen mit der Varianzanalyse (ANOVA) und zum anderen mit dem Student-T-Test analysiert wurden. Die Untersuchung auf

Seiten- und Amplitudenunterschiede innerhalb der Messwerte erfolgte mit dem T-Test für gepaarte Stichproben. Des Weiteren wurden Alterskorrelationen mit dem Pearson-Test und Korrelationen mit dem UPDRS mit Hilfe des Spearman-Roh-Tests durchgeführt. In der statistischen Analyse wurden die okulomotorischen Daten der Grundgesamtheit und die der hetero- und homozygoten PINK1-Mutationsträger sowie die Ergebnisse der MP-Patienten den Daten der jeweils altersgleichen Kontrollpersonen gegenübergestellt. Zusätzlich wurden für die horizontalen Pro-, Anti- und Memorysakkaden die MP-Patienten mit der Gesamtgruppe der PINK1-Mutationsträger verglichen. Für die bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden die Daten der homozygoten PINK1-Mutationsträger den Daten der in UPDRS sowie in Alter, und Krankheitsdauer gleichen MP-Patienten gegenübergestellt (UPDRS-Analyse). In diese Analyse wurden für die horizontalen Pro-, Anti-, und Memorysakkaden jeweils vier PINK1-Mutationsträger und vier MP-Patienten integriert. Für vertikale Prosakkaden, Fixation sowie rampen- und sinusförmige AFB wurde die UPDRS-Analyse mit jeweils drei homozygoten PINK1-Mutationsträgern und drei MP-Patienten durchgeführt. Im Folgenden werden die statistischen Ergebnisse – soweit nicht anders angegeben – als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angegeben.

### 3 Ergebnisse

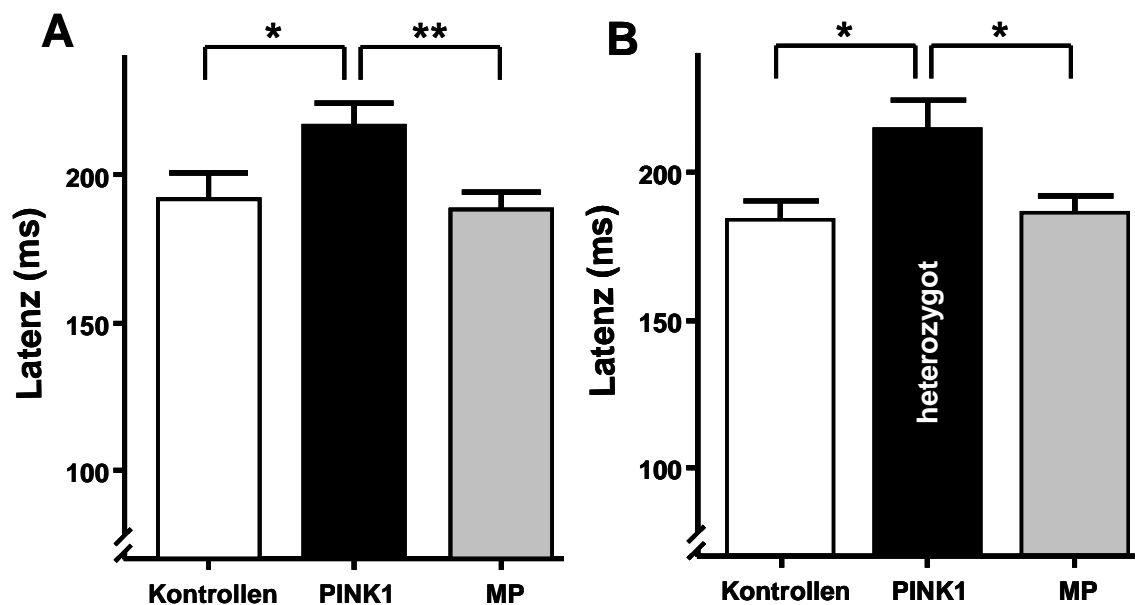
Da sich keine signifikanten Haupteffekte für die Faktoren Richtung und Amplitude zeigten, werden die Daten zusammenfassend dargestellt.

#### 3.1 Reflexsakkaden

Für die Analyse von Reflexsakkaden wurden in dieser Studie horizontale und vertikale Prosakkaden gemessen. Im Folgenden werden die Resultate von Latenz und Gain der horizontalen und vertikalen Prosakkaden sowie von Maximalgeschwindigkeit und vom Anteil der Expresssakkaden der horizontalen Prosakkaden dargestellt.

##### 3.1.1 Latenz der horizontalen Prosakkaden

Für die Latenz der horizontalen Prosakkaden ergab die ANOVA signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ( $F(2,40) = 4,27$ ;  $p = 0,021$ ; Tabelle 2).



**Abbildung 9: Horizontale Prosakkaden-Latenz**

(A) Die PINK1-Mutationsträger (PINK1) initiierten die horizontalen Prosakkaden mit verlängerter Latenz verglichen mit den Kontrollpersonen (Kontrollen) ( $T(27) = -2,14$ ;  $p = 0,042$ ) und den MP-Patienten (MP) ( $T(27) = 2,92$ ;  $p = 0,007$ ). Die MP-Patienten zeigten eine ähnliche Prosakkaden-Latenz wie die Kontrollpersonen ( $p = 0,74$ ). (B) Des Weiteren offenbarten auch die heterozygoten PINK1-Mutationsträger eine verlängerte Latenz im Vergleich zu den Kontrollpersonen ( $T(19) = 2,54$ ;  $p = 0,020$ ) und den MP-Patienten ( $T(23) = 2,56$ ;  $p = 0,018$ ): \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Die homozygoten PINK1-Mutationsträger ( $216 \pm 8$  ms) präsentierten ebenfalls eine signifikante Latenzverlängerung der horizontalen Prosakkaden gegenüber den MP-Patienten ( $188 \pm 6$  ms;  $T(16) = 2,31$ ;  $p = 0,035$ ). Im Vergleich mit den in UPDRS sowie Alter und Krankheitsdauer gleichen MP-Patienten (UPDRS-Vergleich) ( $185 \pm 16$  ms) und im Vergleich mit den Kontrollpersonen ( $207 \pm 16$  ms) erreichte die Latenzverlängerung der homozygoten PINK1-Mutationsträger nicht das Signifikanzniveau ( $p > 0,05$ ). Die Latenz der klinisch nicht betroffenen heterozygoten PINK1-Mutationsträger war verlängert ( $209 \pm 13$  ms) verglichen mit den altersgleichen Kontrollpersonen ( $178 \pm 5$  ms). Sie erreicht jedoch nicht das Signifikanzniveau ( $p = 0,055$ ).

### 3.1.2 Latenz der vertikalen Prosakkaden

Auch für die vertikalen Prosakkaden ergab sich für die PINK1-Mutationsträger eine verlängerte Latenz ( $226 \pm 9$  ms) gegenüber den Kontrollpersonen ( $197 \pm 7$  ms;  $T(27) = -2,53$ ;  $p = 0,017$ ). Die Latenzverlängerung der Gesamtgruppe der heterozygoten PINK1-Mutationsträger ( $212 \pm 7$  ms) erreichte im Vergleich zu den Kontrollpersonen ( $193 \pm 6$  ms) nicht das Signifikanzniveau ( $p = 0,052$ ). Jedoch war die Latenz der klinisch nicht betroffenen heterozygoten PINK1-Mutationsträger signifikant verlängert ( $228 \pm 7$  ms) verglichen mit den altersgleichen Kontrollpersonen ( $180 \pm 6$  ms;  $T(8) = 5,421$ ;  $p = 0,001$ ). Auf Grund der großen Streuung der Mittelwerte wurde die verlängerte Latenz der homozygoten PINK1-Mutationsträger ( $263 \pm 17$  ms) verglichen mit den altersgleichen Kontrollpersonen ( $208 \pm 20$  ms) nicht signifikant ( $p = 0,078$ ). Des Weiteren ergaben sich keine Unterschiede zwischen MP-Patienten ( $315 \pm 36$  ms) und den altersangepassten Kontrollpersonen ( $p = 0,09$ ) und in der UPDRS-Analyse zwischen den PINK1-Mutationsträgern und MP-Patienten ( $p = 0,16$ ).

### 3.1.3 Gain

Für den Gain der horizontalen Prosakkaden ergab die ANOVA keine Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p = 0,17$ ; Tabelle 2). Auch war die Genauigkeit der vertikalen Prosakkaden von PINK1-Mutationsträgern ( $0,86 \pm 0,02$ ) und Kontrollpersonen ( $0,90 \pm 0,03$ ) nicht verschieden ( $p = 0,23$ ). Jedoch präsentierten die MP-Patienten eine reduzierte Genauigkeit der vertikalen Prosakkaden ( $0,70 \pm 0,05$ ) verglichen mit den Kontrollpersonen ( $0,94 \pm 0,05$ ;  $T(4) = 3,36$ ;  $p = 0,028$ ). Die UPDRS-Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen PINK1-Mutationsträgern und MP-Patienten für die horizontalen ( $p = 0,55$ ) und vertikalen Prosakkaden ( $p = 0,41$ ). Für die genetischen Untergruppen der PINK1-Mutationsträger zeigte die ANOVA keine Unterschiede

für den Gain der horizontalen ( $p = 0,15$ ) und vertikalen ( $p = 0,08$ ) Prosakkaden. Die heterozygoten PINK1-Mutationsträger führten die Prosakkaden mit vergleichbarer Genauigkeit (horizontal:  $0,93 \pm 0,01$ ; vertikal:  $0,89 \pm 0,02$ ) wie die Kontrollpersonen (horizontal:  $0,93 \pm 0,02$ ; vertikal:  $0,89 \pm 0,03$ ;  $p > 0,9$ ) aus. In der Prosakkadengenauigkeit unterschieden sich die homozygoten PINK1-Mutationsträger (horizontal:  $0,83 \pm 0,05$ ; vertikal:  $0,78 \pm 0,06$ ) nicht von den altersgleichen Kontrollpersonen (horizontal:  $0,97 \pm 0,04$ ; vertikal:  $0,91 \pm 0,03$ ;  $p > 0,08$ ).

### 3.1.4 Maximalgeschwindigkeit

Die Analyse der Maximalgeschwindigkeit ergab keinen Unterschied zwischen PINK1-Mutationsträgern und Kontrollpersonen ( $p = 0,12$ ). Ferner zeigten auch die MP-Patienten keine signifikante Abweichung der Maximalgeschwindigkeit verglichen mit Kontrollpersonen ( $p = 0,81$ ) und PINK1-Mutationsträgern ( $p = 0,11$ ; Tabelle 2). Des Weiteren ergab die ANOVA keine signifikanten Unterschiede für die genetischen Untergruppen der PINK1-Mutationsträger ( $p = 0,20$ ).

### 3.1.5 Anteil der Expresssakkaden

Die ANOVA ergab einen signifikanten Gruppenunterschied für den Anteil der Expresssakkaden ( $F(2,40) = 7,79$ ;  $p = 0,001$ ). Die weitere Analyse zeigte für die MP-Patienten einen signifikant höheren Anteil verglichen mit den Kontrollpersonen ( $T(26) = -2,60$ ;  $p = 0,015$ ) und den PINK1-Mutationsträgern ( $T(27) = -3,43$ ;  $p = 0,002$ ; Tabelle 2). Die PINK1-Mutationsträger unterschieden sich jedoch nicht von den Kontrollpersonen ( $p = 0,39$ ). Auch offenbarte die ANOVA keine Unterschiede für die genetischen Untergruppen der PINK1-Mutationsträger ( $p = 0,28$ ).

		Kontrollen	PINK1	MP
<b>Prosakkaden</b>	Latenz (ms)	192 ± 9	<b>216 ± 8 *</b>	188 ± 6
<b>horizontal</b>	Gain	0.94 ± 0.02	0.90 ± 0.02	0.88 ± 0.03
	Maximalgeschwindigkeit (%s)	319 ± 10	294 ± 12	335 ± 23
	Anteil der Expresssakkaden (%)	4 ± 2	2 ± 1	<b>12 ± 3 *</b>

**Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse der horizontalen Prosakkaden**

Die PINK1-Mutationsträger (PINK1) initiierten die horizontalen Prosakkaden mit einer verlängerten Latenz verglichen mit Kontrollpersonen (Kontrollen) und MP-Patienten (MP). Dagegen zeigten die MP-Patienten einen erhöhten Anteil von Expresssakkaden verglichen mit den PINK1-Mutationsträgern und den Kontrollpersonen: \*  $p < 0,05$ .

## **3.2 Willkürsakkaden**

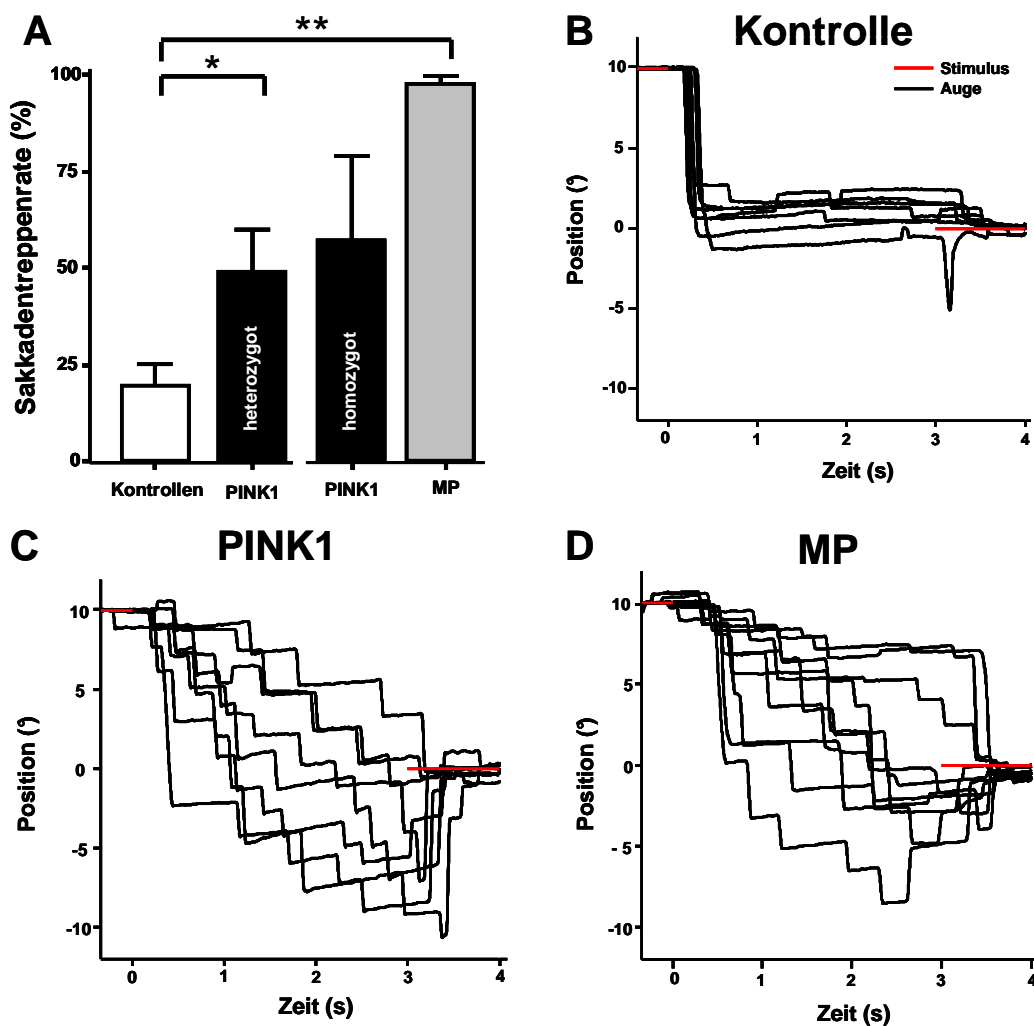
Im Folgenden werden die Resultate von Latenz und Fehlerrate der Anti- und Memorysakkaden sowie der Gain der ersten Anti-, Memory- und selbstinitiierten Sakkade dargestellt.

### **3.2.1 Latenz**

Die ANOVA offenbarte keine signifikanten Unterschiede zwischen PINK1-Mutationsträgern, Kontrollpersonen und MP-Patienten für die Latenz von Antisakkaden ( $p = 0,67$ ) und Memorysakkaden ( $p = 0,95$ ; Tabelle 3). Die weitere Analyse der Latenzen zeigte keine Unterschiede zwischen den heterozygoten und homozygoten PINK1-Mutationsträgern sowie den jeweiligen Kontrollpersonen ( $p > 0,23$ ).

### **3.2.2 Sakkadentreppenrate**

Im Rückstellsakkaden-Paradigma zeigten die PINK1-Mutationsträger eine erhöhte Sakkadentreppenrate ( $49 \pm 11\%$ ) verglichen mit den Kontrollpersonen ( $19 \pm 5\%$ ;  $T(23) = 2,76$ ;  $p = 0,011$ ). Ferner resultierte aus dem Vergleich der MP-Patienten ( $98 \pm 2\%$ ) mit den altersgleichen Kontrollpersonen ( $23 \pm 15\%$ ) ebenfalls eine erhöhte Sakkadentreppenrate ( $T(4) = -5,11$ ;  $p = 0,007$ ).



**Abbildung 10: Sakkadentreppen**

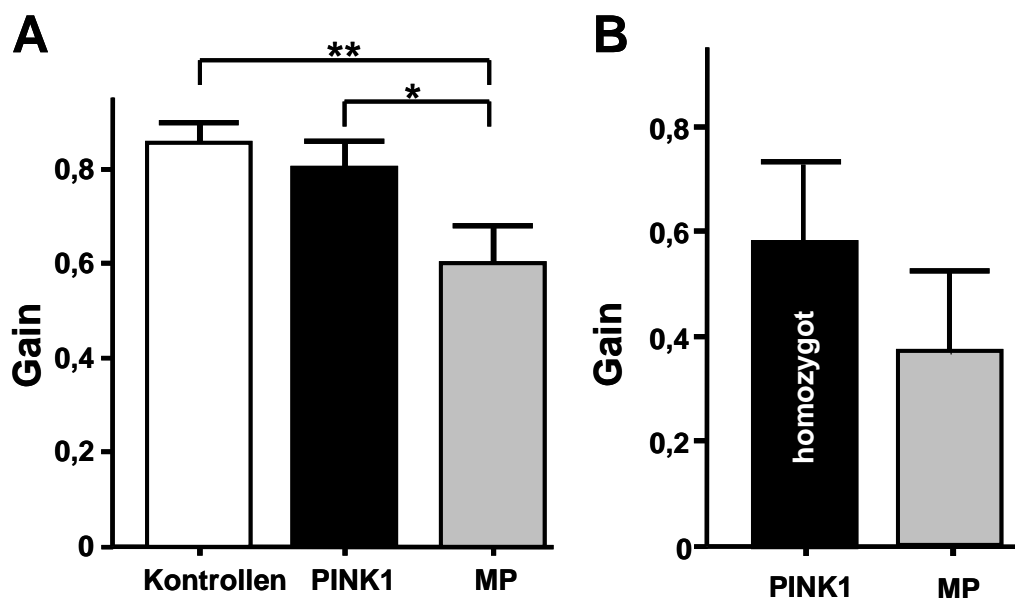
In den Abbildungen A ist der Vergleich der Sakkadentreppenrate zwischen Kontrollpersonen (Kontrollen), PINK1-Mutationsträgern (PINK1) und MP-Patienten (MP) dargestellt: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ . In den Abbildungen B bis D sind beispielhaft die Augen- und Stimuluspositionsspuren im Rückstellsakkaden-Paradigma dargestellt. Positive Positionswerte entsprechen der rechten, negative der linken Seite. (B) Die Kontrollperson benötigte meist nur eine Sakkade, um auf den erinnerten Fixationspunkt zu schauen. (C und D) Dagegen führten sowohl der PINK1-Mutationsträger als auch der MP-Patient eine Folge von hypometrischen Sakkaden aus, die das Bild einer Sakkadentreppe ergaben.

Die heterozygoten PINK1-Mutationsträger führten signifikant mehr Sakkadentreppen als die Kontrollpersonen ( $T(16) = 2,40$ ;  $p = 0,029$ ; Abbildung A) und signifikant weniger als die MP-Patienten ( $T(10) = -2,47$ ;  $p = 0,033$ ) aus. Die homozygoten PINK1-Mutationsträger wiesen in der UPDRS-Analyse eine niedrigere Sakkadentreppenrate als

die MP-Patienten auf, welche jedoch durch die große Streuung der Mittelwerte das Signifikanzniveau nicht erreichte ( $p = 0,18$ ). Vermehrte Sakkadentreppen wurden sowohl von den homozygoten PINK1-Mutationsträgern ( $57 \pm 22 \%$ ) verglichen mit den Kontrollpersonen ( $23 \pm 15 \%$ ) als auch von den klinisch nicht betroffenen heterozygoten PINK1-Mutationsträgern ( $42 \pm 17 \%$ ) verglichen mit den altersgleichen Kontrollpersonen ( $18 \pm 8 \%$ ) ausgeführt. Jedoch wurde auf Grund der großen Streuung der Mittelwerte das Signifikanzniveau nicht erreicht ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.3 Gain der ersten Memorysakkaden

Die ANOVA ergab für den Gain der ersten Memorysakkade einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $F(2,40) = 4,77$ ;  $p = 0,014$ ; Tabelle 3).



**Abbildung 11: Gain der ersten Memorysakkaden**

(A) Die Genauigkeit der ersten Memorysakkade der PINK1-Mutationsträger (PINK1) war nicht von den Kontrollpersonen (Kontrollen) verschieden ( $p = 0,45$ ). Allerdings führten die MP-Patienten (MP) vermehrt hypometrische Sakkaden verglichen mit den Kontrollpersonen ( $T(26) = 2,87$ ;  $p = 0,008$ ) und den PINK1-Mutationsträgern ( $T(27) = 2,08$ ;  $p = 0,047$ ) durch: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ . (B) In der UPDRS-Analyse zeigten die PINK1-Mutationsträger einen höheren Gain als die MP-Patienten, jedoch wurde das Signifikanzniveau auf Grund der großen Streuung der Mittelwerte nicht erreicht ( $p = 0,36$ ).

Die Hypometrie der ersten Memorysakkade der homozygoten PINK1-Mutationsträger ( $0,59 \pm 0,15$ ) erreichte im Vergleich mit den Kontrollpersonen ( $0,86 \pm 0,05$ ) nicht das Signifikanzniveau ( $p = 0,13$ ). Die heterozygoten PINK1-Mutationsträger zeigten einen normalen Gain ( $0,88 \pm 0,04$ ) verglichen mit den Kontrollpersonen ( $0,86 \pm 0,06$ ;  $p = 0,69$ ) und eine höhere Genauigkeit als die MP-Patienten ( $T(23) = 2,64$ ;  $p = 0,015$ ).

### 3.2.4 Gain der ersten Antisakkaden

Für den Gain der ersten Antisakkaden ergab die ANOVA keinen Unterschied zwischen PINK1-Mutationsträgern, Kontrollpersonen und MP-Patienten ( $p = 0,54$ ; Tabelle 3). Jedoch war die Genauigkeit der homozygoten PINK1-Mutationsträger ( $0,54 \pm 0,08$ ) signifikant gegenüber den Kontrollpersonen reduziert, da diese vermehrt hypermetrische Antisakkaden ausführten ( $1,06 \pm 0,09$ ;  $T(6) = -4,30$ ;  $p = 0,005$ ). Die UPDRS-Analyse ergab keinen Unterschied zwischen homozygoten PINK1-Mutationsträgern und MP-Patienten ( $0,62 \pm 0,17$ ;  $p = 0,68$ ). Die heterozygoten PINK1-Mutationsträger zeigten eine normale Genauigkeit ( $0,94 \pm 0,07$ ) verglichen mit den Kontrollpersonen ( $0,88 \pm 0,06$ ;  $p = 0,55$ ).

### 3.2.5 Gain der selbstinitiierten Sakkaden

Im Paradigma der selbstinitiierten Sakkaden präsentierten die MP-Patienten ( $0,83 \pm 0,03$ ) eine signifikant reduzierte Genauigkeit gegenüber den Kontrollpersonen ( $0,95 \pm 0,02$ ;  $T(4) = 3,63$ ;  $p = 0,022$ ) und den PINK1-Mutationsträgern in der UPDRS-Analyse ( $0,94 \pm 0,01$ ;  $T(4) = 3,68$ ;  $p = 0,021$ ). Die PINK1-Mutationsträger ( $0,95 \pm 0,01$ ) wiesen eine mit den Kontrollpersonen ( $0,97 \pm 0,02$ ) vergleichbare Genauigkeit auf ( $p = 0,62$ ). Auch zeigten sowohl die homozygoten PINK1-Mutationsträger eine ähnliche Genauigkeit ( $0,93 \pm 0,01$ ) wie die Kontrollpersonen ( $0,94 \pm 0,02$ ;  $p = 0,64$ ), als auch die heterozygoten PINK1-Mutationsträger ( $0,96 \pm 0,01$ ) im Vergleich zu den altersgleichen Kontrollpersonen ( $0,97 \pm 0,02$ ;  $p = 0,67$ ).

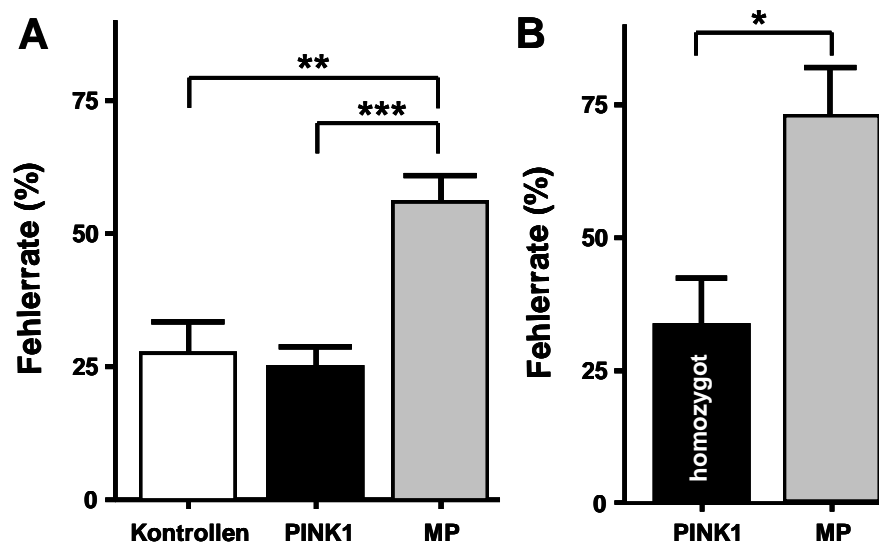
### 3.2.6 Fehlerrate der Memorysakkaden

Die ANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied der Fehlerrate der Memorysakkaden zwischen den Gruppen ( $F(2,40)=20,381$ ,  $p = 0,000$ ; Tabelle 3). Des Weiteren ergab die ANOVA für die Memorysakkaden eine erhöhte Fehlerrate der MP-Patienten im Vergleich mit den PINK1-Mutationsträgern ( $T(27)=-4,86$ ,  $p = 0,000$ ) und den Kontrollpersonen ( $T(26)=-5,43$ ,  $p = 0,000$ ). Die PINK1-Mutationsträger zeigten eine ähnliche Fehlerrate wie die Kontrollpersonen ( $p = 0,67$ ). Die heterozygoten PINK1-

Mutationsträger ( $12 \pm 2 \%$ ) zeigten eine niedrigere Fehlerrate als die MP-Patienten ( $T(23) = -6,09$ ;  $p = 0,000$ ). Auch in der UPDRS-Analyse führten die homozygoten PINK1-Mutationsträger ( $43 \pm 11 \%$ ) weniger Fehlersakkaden aus als die MP-Patienten ( $84 \pm 4 \%$ ;  $T(6) = 4,02$ ;  $p = 0,007$ ). Die weitere Analyse ergab keine Unterschiede zwischen den genetischen Untergruppen der PINK1-Mutationsträger und den jeweiligen Kontrollpersonen ( $p > 0,1$ ).

### 3.2.7 Fehlerrate der Antisakkaden

Die ANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied der Fehlerrate der Antisakkaden zwischen den Gruppen ( $F(2,40) = 11,718$ ;  $p = 0,000$ ; Tabelle 3).



**Abbildung 12: Fehlerrate der Antisakkaden**

(A) Die PINK1-Mutationsträger (PINK1) zeigten eine mit den Kontrollpersonen (Kontrollen) vergleichbare Fehlerrate ( $p = 0,69$ ). Jedoch zeigten die MP-Patienten (MP) eine erhöhte Fehlerrate verglichen mit den Kontrollpersonen ( $T(27) = -3,61$ ;  $p = 0,001$ ) und den PINK1-Mutationsträgern ( $T(27) = -4,82$ ;  $p = 0,000$ ). (B) Auch in der UPDRS-Analyse führten die PINK1-Mutationsträger weniger Fehlersakkaden aus als die MP-Patienten ( $T(6) = -3,07$ ;  $p = 0,022$ ): \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Die heterozygoten PINK1-Mutationsträger ( $22 \pm 4 \%$ ) zeigten eine niedrigere Fehlerrate als die MP-Patienten ( $T(23) = -4,94$ ,  $p = 0,000$ ). Die weitere Analyse ergab keine Unterschiede zwischen den genetischen Untergruppen der PINK1-Mutationsträger und den Kontrollpersonen ( $p > 0,2$ ).

### 3.2.8 Gain der Augenendposition

Im Memorysakkaden-Paradigma ergab die ANOVA für den Gain der FEP für Memorierungszeiten von 10 s und 25 s keine Unterschiede zwischen PINK1-Mutationsträgern, Kontrollpersonen und MP-Patienten (10 s  $p = 0,98$ ; 25 s  $p = 0,77$ ) (Tabelle 3). Ferner zeigte die ANOVA keine Unterschiede innerhalb der genetischen Untergruppen der PINK1-Mutationsträger ( $p > 0,06$ ). Die UPDRS-Analyse ergab ebenfalls keine Unterschiede zwischen PINK1-Mutationsträgern und MP-Patienten ( $p > 0,7$ ).

		Kontrollen	PINK1	MP
<b>Antisakkaden</b>	Latenz (ms)	320 ± 18	328 ± 18	306 ± 19
	Gain	0.93 ± 0.06	0.83 ± 0.07	0.83 ± 0.08
	Fehlerrate (%)	28 ± 6	25 ± 4	<b>56 ± 5 **</b>
<b>Memorysakkaden</b>	Latenz (ms)	445 ± 33	434 ± 20	440 ± 14
	Gain	0.86 ± 0.04	0.80 ± 0.06	<b>0.60 ± 0.08 **</b>
	Fehlerrate (%)	19 ± 4	22 ± 5	<b>69 ± 8 ***</b>
	FEP-Gain 10 s	0,99 ± 0,03	1,00 ± 0,03	1,01 ± 0,05
	FEP-Gain 25 s	0,99 ± 0,03	0,95 ± 0,03	0,98 ± 0,05

**Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Anti- und Memorysakkaden**

Die MP-Patienten (MP) zeigten einen reduzierten Gain der ersten Memory- und selbst-initiierten Sakkade sowie erhöhte Fehlerraten für Anti- und Memorysakkaden im Vergleich mit den Kontrollpersonen (Kontrollen): \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

### 3.3 Fixation

Die Untersuchung der Fixation ergab keine Unterschiede der Rate der Square wave jerks zwischen PINK1-Mutationsträgern ( $15 \pm 4/\text{min}$ ) und Kontrollpersonen ( $15 \pm 4/\text{min}$ ;  $p = 0,89$ ). Ferner zeigte die ANOVA keine verschiedene Rate von Square wave jerks für die genetischen Untergruppen der PINK1-Mutationsträger verglichen mit den altersgleichen Kontrollpersonen ( $p = 0,32$ ). Allerdings präsentierten die MP-

Patienten eine erhöhte Square wave jerk Rate ( $40 \pm 20/\text{min}$ ) verglichen mit den Kontrollpersonen ( $8 \pm 5/\text{min}$ ;  $p = 0,21$ ) und den PINK1-Mutationsträgern in der UPDRS-Analyse ( $3 \pm 2/\text{min}$ ;  $p = 0,15$ ), das Signifikanzniveau wurde jedoch auf Grund der großen Streuung der Mittelwerte nicht erreicht.

### 3.4 Langsame Augenfolgebewegungen

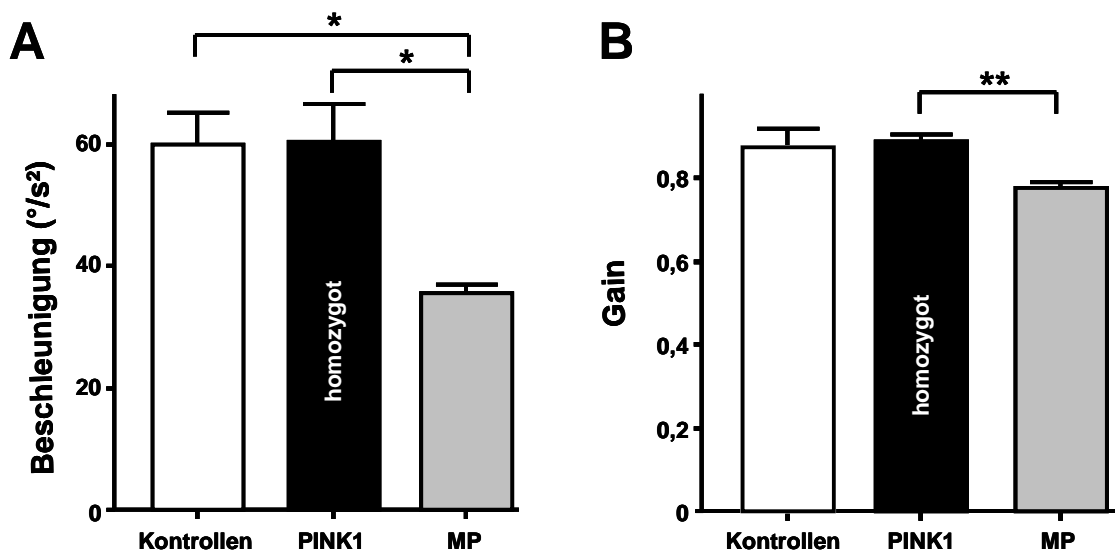
Die Ergebnisse der Auswertung von rampen- und sinusförmigen AFB werden im Folgenden zusammen dargestellt. Im Paradigma der rampenförmigen AFB unterschieden sich die PINK1-Mutationsträger nicht von den Kontrollpersonen bezüglich Latenz (foveofugal  $p = 0,12$ ; foveopetal  $p = 0,21$ ), Geschwindigkeit der Aufrechterhaltungsphase (Geschwindigkeit) (foveofugal  $p = 0,71$ ; foveopetal  $p = 0,70$ ) sowie initialer Beschleunigung (Beschleunigung) ( $p = 0,83$ ). Ferner zeigten sich auch im Paradigma der sinusförmigen AFB keine Unterschiede zwischen PINK1-Mutationsträger und Kontrollpersonen im Hinblick auf Gain ( $p = 0,84$ ) und Phasenverschiebung ( $p = 0,24$ ; Tabelle 4).

Art der AFB		Kontrollen	PINK1
<b>- foveofugale rampenförmige</b>	Latenz (ms)	$205 \pm 8$	$228 \pm 11$
	Geschwindigkeit (%s)	$8,7 \pm 0,6$	$9,1 \pm 0,9$
<b>- foveopetale rampenförmige</b>	Latenz (ms)	$178 \pm 6$	$167 \pm 7$
	Beschleunigung (%s <sup>2</sup> )	$64 \pm 5$	$66 \pm 6$
	Geschwindigkeit (%s)	$12,0 \pm 0,7$	$12,5 \pm 0,9$
<b>- sinusförmige</b>	Gain	$0,91 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,02$
	Phasenverschiebung (°)	$1,4 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,4$

**Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der rampen- und sinusförmigen langsamen Augenfolgebewegungen**

Für die genetischen Untergruppen der PINK1-Mutationsträger ergab die ANOVA ebenfalls keine Unterschiede für die Messwerte der rampen- und sinusförmigen AFB ( $p > 0,09$ ). Dagegen präsentierten die MP-Patienten eine verlängerte Latenz bei den

foveopetalen rampenförmigen AFB ( $239 \pm 10$  ms) verglichen mit den altersgleichen Kontrollpersonen ( $186 \pm 4$  ms;  $T(4) = -4,83$ ;  $p = 0,008$ ) und den homozygoten PINK1-Mutationsträgern in der UPDRS-Analyse ( $155 \pm 5$  ms;  $T(4) = -7,26$ ;  $p = 0,002$ ). Jedoch war die Latenz der foveofugalen rampenförmigen AFB der MP-Patienten ( $296 \pm 14$  ms) nicht signifikant verlängert gegenüber den Kontrollpersonen ( $248 \pm 22$  ms;  $p = 0,14$ ) und den PINK1-Mutationsträgern in der UPDRS-Analyse ( $236 \pm 17$  ms;  $p = 0,12$ ). Die leicht reduzierte Geschwindigkeit der rampenförmigen AFB der MP-Patienten (foveofugal  $6,0 \pm 1,4^\circ/s$ ; foveopetal  $7,0 \pm 0,7^\circ/s$ ) war nicht signifikant verschieden von der der Kontrollpersonen (foveofugal  $6,4 \pm 0,8^\circ/s$ ,  $p = 0,85$ ; foveopetal  $9,5 \pm 2,2^\circ/s$ ,  $p = 0,34$ ) und der PINK1-Mutationsträger in der UPDRS-Analyse (foveofugal  $7,5 \pm 1,3^\circ/s$ ;  $p = 0,50$ ; foveopetal  $10,7 \pm 1,3^\circ/s$ ;  $p = 0,075$ ).



**Abbildung 13: Langsame Augenfolgebewegungen**

(A) Die MP-Patienten (MP) präsentierten eine reduzierte Beschleunigung der foveopetalen rampenförmigen AFB verglichen mit den PINK1-Mutationsträgern (PINK1) in der UPDRS-Analyse ( $T(4) = 3,91$ ;  $p = 0,017$ ) und den altersgleichen Kontrollpersonen (Kontrollen) ( $T(4) = 4,59$ ;  $p = 0,010$ ). (B) Des Weiteren zeigten die MP-Patienten eine reduzierte Genauigkeit der sinusförmigen AFB. Das Signifikanzniveau wurde nur im Vergleich mit den PINK1-Mutationsträgern in der UPDRS-Analyse erreicht ( $T(4) = 4,75$ ;  $p = 0,009$ ), jedoch nicht im Vergleich mit den Kontrollpersonen ( $p = 0,27$ ): \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Die weitere Analyse der sinusförmigen AFB ergab für die MP-Patienten keine signifikante Abweichung der Phasenverschiebung ( $1,6 \pm 1,1^\circ$ ) von den Kontrollpersonen

( $0,9 \pm 0,5^\circ$ ) und den PINK1-Mutationsträgern in der UPDRS-Analyse ( $2,7 \pm 0,6^\circ$ ;  $p > 0,1$ ).

### **3.5 Korrelationsanalyse**

Innerhalb der Gruppe der Kontrollpersonen und der MP-Patienten korrelierte die Latenz der Prosakkaden mit dem Alter (Kontrollpersonen  $r = 0,592$ ;  $p = 0,026$  und MP-Patienten  $r = 0,559$ ;  $p = 0,038$ ). Demgegenüber korrelierte die Prosakkaden-Latenz der PINK1-Mutationsträger nicht mit dem Alter ( $p = 0,99$ ) oder mit dem UPDRS ( $p = 0,78$ ). In der Gruppe der PINK1-Mutationsträger korrelierte die Sakkadentreppenrate der Rückstellsakkaden oder der Memorysakkaden-Gain nicht mit dem UPDRS ( $p > 0,15$ ).

## 4 Diskussion

Dies ist die erste okulomotorische Studie mit PINK1-Mutationsträgern. In dieser zeigten die PINK1-Mutationsträger im Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen eine gestörte Initiierung von Reflexsakkaden, während die weiteren Prosakkaden-Parameter und die Initiierung von Willkürsakkaden ungestört waren. Ferner zeigten PINK1-Mutationsträger eine erhöhte Sakkadentreppenrate im Rückstellsakkaden-Paradigma und die für MP-Patienten typische Hypometrie von Willkürsakkaden. Die Erinnerung einer räumlichen Position (Memorysakkaden) und die Unterdrückung reflexiver Sakkaden waren bei den PINK1-Mutationsträgern intakt. Aus der Betrachtung der abnormen und der normalen Augenbewegung lassen sich Rückschlüsse auf die spezifischen kortikalen Dysfunktionen der PINK1-Mutationsträger ziehen.

### 4.1 Interpretation der okulomotorischen Defizite

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der verschiedenen okulomotorischen Paradigmen in Hinblick auf die Fehlfunktionen kortikaler und subkortikaler Augenbewegungsareale interpretiert.

#### 4.1.1 Sakkadeninitiierung

Die Initiierung von Reflexsakkaden wurde mit horizontalen und vertikalen Prosakkaden überprüft und die von Willkürsakkaden mit Anti- und Memorysakkaden. Während die MP-Patienten eine normale Sakkaden-Latenz zeigten, ergab sich für die PINK1-Mutationsträger eine verlängerte Prosakkaden-Latenz. Dagegen wurden Anti- und Memorysakkaden von den PINK1-Mutationsträgern mit normaler Reaktionszeit initiiert.

Für die MP-Patienten bestätigt diese Studie die normale Latenz von Prosakkaden in der Gap-Bedingung (van Stockum et al., 2008; Rivaud-Pechoux et al., 2007; Mosimann et al., 2005; Chan et al., 2005; Kimmig et al., 2002; Rivaud-Pechoux et al., 2000; Briand et al., 1999; Vidailhet et al., 1994). Von den Patienten mit genetischem Parkinson Syndrom sind bisher nur Träger der Parkin-Mutation okulomotorisch untersucht, diese zeigten ebenfalls eine normale Reflexsakkaden-Latenz (Baumbach, 2007; Helmchen et al., 2006).

Die Willkürsakkaden-Latenz von MP-Patienten kann normal (Rivaud-Pechoux et al., 2007; Mosimann et al., 2005; Kimmig et al., 2002; Fukushima et al., 1994; Vermersch et al., 1994) oder verlängert sein (Hood et al., 2007; Amador et al., 2006; Chan et al.,

2005; Le Heron et al., 2005; Rivaud-Pechoux et al., 2000; Briand et al., 1999). Dabei scheint die Latenz von Antisakkaden im Besonderen bei klinisch stärker betroffenen MP-Patienten mit frontalen Defiziten verlängert zu sein (Kitagawa et al., 1994). Die Ergebnisse dieser Studie stehen somit im Einklang mit einer normalen Willkürsakkadeninitiierung bei klinisch mäßig stark betroffenen MP-Patienten (Rivaud-Pechoux et al., 2007; Mosimann et al., 2005; Kimmig et al., 2002; Fukushima et al., 1994; Vermersch et al., 1994; Crawford et al., 1989).

Da bei MP-Patienten mehrheitlich eine normale Prosakkaden-Latenz gefunden wird, stellt die Latenzverlängerung der PINK1-Mutationsträger ein überraschendes Ergebnis dar. Dieses Initiierungsdefizit der PINK1-Mutationsträger konnte sehr konstant in den verschiedenen Paradigma nachgewiesen werden, in denen reflexive Sakkaden generiert werden mussten, jedoch nicht in den Willkürsakkaden-Paradigmen. Wie ist die Latenzverlängerung der PINK1-Mutationsträger zu interpretieren? Mit einem Aufmerksamkeitsdefizit lässt sich die Latenzverlängerung nicht ausreichend erklären, da die Initiierungsleistung der PINK1-Mutationsträger bei Anti- und Memorysakkaden denen der Kontrollpersonen entspricht. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Reaktionszeiten von Reflexsakkaden mit dem Alter zunehmen (Munoz et al., 1998). Dieser Effekt ließ sich auch in dieser Studie durch die positive Korrelation von Latenz und Alter für die Kontrollpersonen und die MP-Patienten nachweisen, allerdings nicht für die PINK1-Mutationsträger. Des Weiteren wurden die Daten der PINK1-Mutationsträger mit altersgleichen Kontrollpersonen verglichen, weshalb die Latenzverlängerung nicht ausreichend mit dem Alter erklärt werden kann. Da sich die Latenzverlängerung weder mit einem Aufmerksamkeitsdefizit noch mit dem Alter der PINK1-Mutationsträger erklären lässt, ergibt sich die Frage, ob hierfür eine spezifische, lokalisierte Funktionsstörung verantwortlich ist.

Reflexsakkaden werden vorwiegend durch den PPC initiiert, welcher über den Colliculus superior (CS) zu den prämotorischen Sakkadengeneratoren im Hirnstamm projiziert, in denen das endgültige okulomotorische Signal entsteht (Pierrot-Deseilligny et al., 2004; Gaymard et al., 1998). Das Geschwindigkeitssignal von Sakkaden wird von den prämotorischen Burstneuronen im Hirnstamm generiert und ist, wie in dieser Studie nachgewiesen, bei MP-Patienten meist normal (Chan et al., 2005; Le Heron et al., 2005; Kimmig et al., 2002; Blekher et al., 2000; Rottach et al., 1996; Fukushima et al., 1994; Crawford et al., 1989; Gibson et al., 1987; Bronstein und Kennard, 1985). Da die

PINK1-Mutationsträger Prosakkaden zwar mit verlängerter Reaktionszeit initiieren, diese Sakkaden allerdings normale Geschwindigkeiten aufweisen, ist ein Defizit der Sakkadengeneratoren im Hirnstamm nicht anzunehmen.

Die mit sehr kurzen Latenzen initiierten Expresssakkaden werden hauptsächlich direkt vom CS generiert und ließen sich mit in Gap-Bedingung gemessenen Prosakkaden erfolgreich bei PINK1-Mutationsträgern und MP-Patienten in dieser Studie induzieren (Sparks et al., 2000). Aus Läsionsstudien ist bekannt, dass Störungen des CS ein umfassendes Sakkadendefizit von Reflex- und Willkürsakkaden zur Folge haben, welches neben Latenzverlängerung, Geschwindigkeitsreduktion und Hypometrie auch ein vermehrtes Auftreten von Fehlersakkaden umfasst (Hanes et al., 2005; Pierrot-Deseilligny et al., 1991c; Hikosaka und Wurtz, 1985a). Als weiteres Sakkadendefizit zeigten die PINK1-Mutationsträger nur hypometrische Willkürsakkaden, welche am besten mit einer Dysfunktion der Basalganglien-Schleife in Einklang zu bringen sind (siehe Kapitel 4.1.2). Da alle weiteren Sakkadenparameter sich nicht von den Kontrollen unterschieden, kann eine intakte Funktion des CS bei den PINK1-Mutationsträgern angenommen werden.

Auch das FAF ist an der Initiierung von Sakkaden beteiligt, im Besonderen an der von Willkürsakkaden. Umschriebene Läsionen des FAF führen zu einer Latenzverlängerung von Willkürsakkaden, aber nicht zu einer gestörten Initiierung von Prosakkaden in der Gap-Bedingung (Gaymard et al., 1999; Heide und Kömpf, 1998; Rivaud et al., 1994; Pierrot-Deseilligny et al., 1991a). Die in dieser Studie gemessene normale Willkürsakkaden-Latenz der MP-Patienten und der PINK1-Mutationsträger sprechen daher für eine intakte Funktion des FAF.

Der PPC ist im Gegensatz zum FAF im Besonderen für die Initiierung von Reflexsakkaden verantwortlich. Belege für diese Funktion des PPC konnten sowohl durch Untersuchungen an Patienten mit umschriebener Läsion im PPC, Primatenexperimente als auch durch Experimente mit Transkranieller Magnetstimulation (TMS) und bildgebenden Untersuchungen an gesunden Probanden gewonnen werden (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). Patienten mit isolierter Läsion des PPC initiieren Prosakkaden in der Gap-Bedingung mit verlängerter Latenz (Heide und Kömpf, 1998; Pierrot-Deseilligny et al., 1991b). Bei Primaten führte die Läsion in dem dem PAF analogen Hirnareal zu einer verlängerten Latenz von visuellen Reflexsakkaden; Genauigkeit und Geschwindigkeit dieser Sakkaden waren jedoch nicht erheblich beeinträchtigt (Li et al., 1999). Da die

TMS die Sakkadenprogrammierung des stimulierten Hirnareals stört, kann sie zur Untersuchung der spezifischen Funktion eines kortikalen Areals beitragen (Zangemeister et al., 1995). Durch die Applikation von TMS über dem PPC wurde die Latenz von horizontalen Prosakkaden in der Gap-Bedingung bei gesunden Probanden um ca. 20 ms verlängert, wobei diese Sakkaden nicht hypometrisch wurden (Kapoula et al., 2005; Yang und Kapoula, 2004; Kapoula et al., 2001). Damit entspricht die Latenzverlängerung, wie sie durch TMS-Applikation induziert werden konnte, in etwa der Latenzverlängerung der horizontalen Prosakkaden der PINK1-Mutationsträger in dieser Studie (24 ms). Des Weiteren wiesen bildgebende Verfahren die Aktivierung des PPC während der Ausführung von Prosakkaden nach (Ozyurt et al., 2006; Brown et al., 2006; Neggers et al., 2005; Brown et al., 2004; DeSouza et al., 2003; Heide et al., 2001; Merriam et al., 2001). Bei Patienten mit kortikobasaler Degeneration, einem atypischen Parkinson-Syndrom, ist neben anderen Sakkadenstörungen auch eine gestörte Reflexsakkadeninitiierung charakteristisch (Rivaud-Pechoux et al., 2007; Rottach et al., 1996; Vidailhet et al., 1994). Interessanterweise korreliert bei diesen Patienten die Prosakkaden-Latenz mit dem Ausmaß der Apraxie, welche auf einem parietalen Defizit beruht (Vidailhet et al., 1994). Auch wenn das durch die PINK1-Mutation ausgelöste Parkinson-Syndrom nicht mit der kortikobasalen Degeneration zu vergleichen ist, lieferte die Korrelation von Latenz und parietalem Defizit ein weiteres Argument für die Erklärung der Latenzverlängerung von reflexiven Sakkaden mit einem Defizit im PPC. Die Konstellation aus Störung der Reflexsakkadeninitiierung mit ansonsten normalen Reflexsakkadenparametern sowie normaler Latenz von Willkürsakkaden der PINK1-Mutationsträger ist daher zufriedenstellend nur mit einer Störung im PPC in Einklang zu bringen. Da auch die klinisch nicht betroffenen heterozygoten PINK1-Mutationsträger eine verlängerte Prosakkaden-Latenz zeigten, korrelierte diese nicht mit dem UPDRS. Des Weiteren scheint die Störung im PPC spezifisch für die PINK1-Mutationsträger zu sein, zumal die okulomotorische Untersuchung von Probanden mit Parkin-Mutation normale Prosakkaden-Latenzen ergab. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie eine Dysfunktion des PPC sowohl bei den erkrankten homozygoten als auch bei den asymptomatischen heterozygoten PINK1-Mutationsträgern im Gegensatz zu den MP-Patienten.

#### **4.1.2 Sakkadengenauigkeit**

In dieser Studie wurde die Sakkadengenauigkeit bei Reflexsakkaden (horizontale und vertikale Prosakkaden) und Willkürsakkaden (Rückstell-, Anti-, Memory- und selbstini-

tierte Sakkaden) untersucht. Im Rückstellsakkaden-Paradigma zeigten sowohl die PINK1-Mutationsträger als auch die MP-Patienten eine erhöhte Sakkadentreppenrate. Während die Gesamtgruppe der PINK1-Mutationsträger eine normale Sakkadengenauigkeit der Pro-, Memory- und selbstinitiierten Sakkaden präsentierten, zeigten die MP-Patienten einen reduzierten Gain der vertikalen Pro-, Memory- und selbstinitiierten Sakkaden. Auch die homozygoten PINK1-Mutationsträger offenbarten hypometrische Memorysakkaden.

Bei MP-Patienten ist die Hypometrie der ersten Willkürsakkade ausführlich untersucht und bestätigt worden (Blekher et al., 2009; Le Heron et al., 2005; Kimmig et al., 2002; Rivaud-Pechoux et al., 2000; Hodgson et al., 1999; Shaunak et al., 1999; Vermersch et al., 1994; Ventre et al., 1992; Lueck et al., 1992a; Lueck et al., 1992b; Crawford et al., 1989; DeJong und Jones, 1971). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass MP-Patienten Prosakkaden – insbesondere vertikale – mit reduzierter Genauigkeit ausführen (Hood et al., 2007; Mosimann et al., 2005; Chan et al., 2005; Armstrong et al., 2002; Rottach et al., 1996). Ferner konnten auch bei Patienten mit Parkin-Mutation vermehrt hypometrische Reflex- und Willkürsakkaden nachwiesen werden (Baumbach, 2007; Helmchen et al., 2006). MP-Patienten führen die erste Sakkade hypometrisch aus, erreichen jedoch mit Hilfe von Korrektursakkaden z.B. im Memorysakkaden-Paradigma die geforderte Augenposition (normaler FEP-Gain) (Kimmig et al., 2002; Rivaud-Pechoux et al., 2000; Hodgson et al., 1999; Shaunak et al., 1999; Vermersch et al., 1994; Crawford et al., 1989). Folglich liegt der Hypometrie der ersten Sakkade kein Defizit in der Repräsentation des Zielpunkts im räumlichen Arbeitsgedächtnis zu Grunde (siehe Kapitel 4.1.4). Vielmehr stellt die Hypometrie der ersten Sakkade ein motorisches Defizit dar (Hodgson et al., 1999; Muri et al., 1996).

Die Basalganglien modulieren die prämotorischen Signale im Besonderen von Willkürsakkaden auf dem Weg vom FAF zum CS (Hikosaka et al., 2000; Handel und Glimcher, 1999; O'Sullivan et al., 1995). Der CS repräsentiert die motorischen Vektoren einer Sakkade und steht unter tonischer Inhibition der SNr (Leigh und Zee, 2006; Hikosaka und Wurtz, 1985b). Für die Initiierung einer Sakkade muss diese Inhibition durch vorübergehende Hemmung der SNr aufgehoben werden („release of inhibition“) (Hikosaka und Wurtz, 1983). Diese Aufgabe wird über den direkten Basalganglien-Pfad durch den NC erfüllt, welcher sowohl Afferenzen aus dem FAF als auch dopaminerge Afferenzen aus der Substantia nigra pars compacta erhält (DeLong und Wichmann, 2007; Hikosaka

et al., 1993). Ist diese dopaminerge Projektion gestört, kommt es zu einer Dysfunktion des direkten Basalganglien-Pfad mit konsekutiven Sakkadenstörungen (Kato et al., 1995).

Bei gesunden Probanden konnte eine erhöhte Aktivität der Basalganglien während der Ausführung von Memory-, Anti- und selbstinitiierten Sakkaden verglichen mit der Aktivität in Ruhe oder während der Durchführung von Prosakkaden nachgewiesen werden (Petit et al., 1996; O'Driscoll et al., 1995; O'Sullivan et al., 1995). Nach Läsionen in den Basalganglien werden jedoch nicht nur Willkürsakkaden, sondern auch Reflexsakkaden vermehrt mit reduzierter Genauigkeit ausgeführt (Vermersch et al., 1999; Kato et al., 1995; Kori et al., 1995). Fällt also durch Dysfunktion der Basalganglien das prämotorische Signal zu schwach aus, und wird daher die tonische Inhibition des CS nicht suffizient aufgehoben oder der CS zu schwach erregt, entsteht ein zu kleiner Sakkadenvektor im CS, der eine hypometrische Sakkade bedingt. Daher ist die Sakkadenhypometrie, wie sie in dieser Studie bei PINK1-Mutationsträgern und MP-Patienten gefunden wurde, am besten mit einer Dysfunktion der Basalganglien zu erklären. Es stellt sich nun die Frage, warum die durch die Dysfunktion der Basalganglien verursachte Sakkadenhypometrie zu Sakkadentreppen führt.

Eine Sakkadentreppe entsteht durch die Hypometrie der ersten Sakkade, auf die eine Korrektursakkade folgt. Ist diese Korrektursakkade wiederum hypometrisch, muss eine weitere Sakkade ausgeführt werden, um das Auge zum gewünschten Ziel zu führen. Aus einer Abfolge hypometrischer Sakkaden entsteht folglich das Bild einer Sakkadentreppe (Kimmig et al., 2002). Wenn gesunde Probanden hypometrische Sakkaden ausführen, benutzen auch sie zum Erreichen der gewünschten Augenposition Sakkadentreppen, welche folglich einen physiologischen Korrekturmechanismus darstellen (Kimmig et al., 2002; Lueck et al., 1992b). Erst eine vermehrte Sakkaden-Hypometrie bei intaktem Korrekturmechanismus führt zu einer erhöhten Sakkadentreppenrate, wie sie in dieser Studie bei den Rückstellsakkaden sowohl für die PINK1-Mutationsträger als auch für die MP-Patienten messbar war. Eine erhöhte Sakkadentreppenrate wurde bei MP-Patienten bereits in früheren Untersuchungen gefunden (Blekher et al., 2009; Kimmig et al., 2002; Crawford et al., 1989). Die heterozygoten PINK1-Mutationsträger zeigten einen reduzierten Gain der Rückstellsakkaden, jedoch wurden Pro-, Memory- und selbstinitiierte Sakkaden mit einer den Kontrollpersonen entsprechenden Genauig-

keiten ausgeführt. Warum zeigten nun die heterozygoten PINK1-Mutationsträger nur eine reduzierte Genauigkeit der Rückstellsakkaden?

Dies ist mit den unterschiedlichen Anforderungen in den Paradigmen zu erklären. Im Rückstellsakkaden-Paradigma verfügten die Probanden nach der Ausführung einer Prosakkade über keine Handlungsinstruktion oder Stimuluspunkte. Trotzdem führten die meisten Probanden Sakkaden zurück zur erinnerten Position des Fixationspunktes aus. In den übrigen Paradigmen hatten die Probanden entweder einen direkten Stimuluspunkt oder wie im Memorysakkaden-Paradigma zumindest eine Instruktion und ein Startsignal, welche den prämotorischen Signalfluss durch die Basalganglien verbessern. Daher stellen die Rückstellsakkaden besonders große Anforderungen an den prämotorischen inneren Signalfluss durch die Basalganglien (Kimmig et al., 2002). Somit ist in diesem Paradigma die auf einer Dysfunktion der Basalganglien beruhende Sakkaden-Hypometrie stärker ausgeprägt als z.B. bei den Memorysakkaden. Es ist folglich vorstellbar, dass die leichte Basalganglien-Dysfunktion der klinisch wenig betroffenen heterozygoten PINK1-Mutationsträger zu Defiziten der Rückstellsakkaden führt, da diese die Basalganglien besonders herausfordern. Dieses Basalganglien-Defizit ist jedoch nicht stark genug ausgeprägt, um eine Störung unter der Bedingung des verbesserten Signalflusses in den übrigen Paradigmen zu induzieren. Da auch die klinisch wenig betroffenen heterozygoten PINK1-Mutationsträger vermehrt Sakkadentreppen ausführten, korrelierte die Sakkadentreppenrate nicht mit dem UPDRS.

Die homozygoten PINK1-Mutationsträger zeigten verglichen mit den Kontrollpersonen eine höhere Sakkadentreppenrate und eine Tendenz zu niedrigerer Sakkadengenauigkeit, welche jedoch nur für die Antisakkaden das Signifikanzniveau erreichte. Dass nur die Antisakkadengenauigkeit der homozygoten PINK1-Mutationsträger signifikant reduziert war, hat verschiedene Ursachen. Zum einen führten in diesem Vergleich die altersgleichen Kontrollpersonen vermehrt hypermetrische Sakkaden aus, während dies in den anderen Paradigmen nicht der Fall war. Zum anderen ist für die Ausführung von Antisakkaden – im Gegensatz zu den übrigen untersuchten Sakkaden – die korrekte Inversion des Stimuluspunktvektors notwendig. Diese Aufgabe wird vom PPC übernommen (Ford et al., 2005). Die Dysfunktion des PPC könnte daher zusätzlich zu dem Basalganglien-Defizit der homozygoten PINK1-Mutationsträger zu der Antisakkaden-Hypometrie beitragen.

Ein Vergleich mit in UPDRS, Alter und Krankheitsdauer gleichen MP-Patienten war nur für die homozygoten PINK1-Mutationsträger möglich. In diesem Vergleich zeigten die homozygoten PINK1-Mutationsträger eine Tendenz zu weniger Sakkadentreppen sowie höherer Genauigkeit der vertikalen Pro-, Memory- und selbstinitiierten Sakkaden, welche jedoch nur für die selbstinitiierten Sakkaden das Signifikanzniveau erreichte. Dies lässt vermuten, dass die MP-Patienten ein stärkeres Basalganglien-Defizit aufweisen als die homozygoten PINK1-Mutationsträger. Die Ergebnisse dieser Studie weisen daher auf eine graduelle Basalganglien-Dysfunktion hin, welche bei den heterozygoten PINK1-Mutationsträgern weniger stark ausgebildet ist als bei den homozygoten und die bei den MP-Patienten am stärksten ausgeprägt ist.

#### **4.1.3 Inhibition reflexiver Sakkaden**

Im Antisakkaden-Paradigma muss zunächst eine reflexive Sakkade (Fehlersakkade) auf den Stimuluspunkt unterdrückt werden, bevor eine Sakkade in die Gegenrichtung (Antisakkade) generiert werden kann. In analoger Weise ist auch im Memorysakkaden-Paradigma die willkürliche Unterdrückung einer Reflexsakkade notwendig. Diese Aufgabe wird vor allem vom DLPFC übernommen: Patienten mit isolierter Läsion des DLPFC zeigen im Antisakkaden-Paradigma eine erhöhte Anzahl nicht unterdrückter Reflexsakkaden (Ploner et al., 2005; Pierrot-Deseilligny et al., 2003; Pierrot-Deseilligny et al., 1991b). Andere Sakkadenparameter wie die Latenz von Willkürsakkaden sind jedoch bei diesen Patienten nicht gestört (Pierrot-Deseilligny et al., 2003). Dagegen führen umschriebene Läsionen des FAF sowie TMS-Applikation über dem FAF nicht zu einem vermehrten Auftreten von Fehlersakkaden (Olk et al., 2006; Gaymard et al., 1999; Rivaud et al., 1994; Pierrot-Deseilligny et al., 1991b). Neue Studien lassen darauf schließen, dass der DLPFC seine hemmende Wirkung direkt auf den CS auswirkt, ohne maßgeblichen Einfluss der Basalganglien (Condy et al., 2004; Gaymard et al., 2003a). Ist die inhibitorische Funktion des DLPFC gestört, werden vermehrt Reflexsakkaden durch den PPC initiiert, und es folgt eine erhöhte Fehlerrate im Antisakkaden-Paradigma. Bei intakter Funktion des DLPFC wird die korrekte Antisakkade vom FAF generiert (Olk et al., 2006; Gaymard et al., 1999; Rivaud et al., 1994). Eine gestörte Inhibition des CS durch den DLPFC führt auch zu einem vermehrten Auftreten von Expresssakkaden (Muri et al., 1999).

Die in dieser Studie untersuchten MP-Patienten präsentierten im Anti- und Memorysakkaden-Paradigma eine erhöhte Fehlerrate, welche durch frühere Studien mit MP-

Patienten bestätigt wird (Blekher et al., 2009; van Stockum et al., 2008; Hood et al., 2007; Gurvich et al., 2007; Amador et al., 2006; Chan et al., 2005; Armstrong et al., 2002; Briand et al., 1999; Crevits und De Ridder, 1997; Kitagawa et al., 1994). Dagegen zeigten sogar die homozygoten erkrankten PINK1-Mutationsträger normale Fehleraten im Anti- und Memorysakkaden-Paradigma. Da für die MP-Patienten von einer intakten Funktion des CS ausgegangen werden kann (siehe Kapitel 4.1.1), ist ihre erhöhte Fehlerrate am besten mit einer Dysfunktion im DLPFC erklärbar. Der erhöhte Anteil von Expresssakkaden bei MP-Patienten, wie in dieser Studie gemessen, wird durch frühere Experimente bestätigt und bestärkt die Schlussfolgerung einer Dysfunktion im DLPFC (van Stockum et al., 2008; Gurvich et al., 2007; Chan et al., 2005; Armstrong et al., 2002). Dagegen ist für die PINK1-Mutationsträger (einschließlich der homozygoten Erkrankten) ein Defizit im DLPFC unwahrscheinlich. Patienten mit Parkin-Mutation präsentierten wie MP-Patienten eine erhöhte Fehlerrate der Antisakkaden und unterscheiden sich darin zusätzlich von den PINK1-Mutationsträgern (Baumbach, 2007).

#### **4.1.4 Räumliches Arbeitsgedächtnis**

Im Memorysakkaden-Paradigma wird die Funktion des räumlichen Arbeitsgedächtnisses für kurze (10 s) und mittlere (25 s) Memorierungszeiten überprüft. In Abhängigkeit von der Aufrechterhaltungsdauer des Gedächtnisinhalts sind unterschiedliche kortikale Areale für die räumliche Memorierung verantwortlich. Das räumliche Kurzzeitgedächtnis für Memorierungszeiten bis ca. 20 s konnte im DLPFC lokalisiert werden (Nyffeler et al., 2004; Pierrot-Deseilligny et al., 2003; Nyffeler et al., 2002; Muri et al., 2000; Ploner et al., 1999b; Brandt et al., 1998; Ploner et al., 1998; Pierrot-Deseilligny et al., 1991a). Soll eine räumliche Lokalisation für 20 s bis wenige Minuten erinnert werden, übernimmt vor allem der Parahippocampale Cortex die Funktion des räumlichen Mittelzeitgedächtnisses (Ploner et al., 2000; Ploner et al., 1999a).

Mit dem in dieser Studie untersuchten FEP-Gain der Memorysakkaden wird die Genauigkeit der erinnerten Zielpunktposition analysiert, und er dient somit als Messwert für die räumliche Gedächtnisleistung (Muri et al., 1996). Die PINK1-Mutationsträger und die MP-Patienten zeigten einen normalen FEP-Gain für die untersuchten Memorierungszeiten. Dies ist für die MP-Patienten bestätigt (Kimmig et al., 2002; Rivaud-Pechoux et al., 2000; Hodgson et al., 1999; Shaunak et al., 1999; Crawford et al., 1989). Aus dem normalen FEP-Gain können zwei Schlussfolgerungen gezogen werden. Zum

einen kann für die PINK1-Mutationsträger und die MP-Patienten eine intakte räumliche Gedächtnisfunktion von DLPFC und Parahippocampalem Cortex angenommen werden. Zum anderen wird die bereits beschriebene Hypometrie der ersten Willkürsakkade von den Probanden adäquat korrigiert, so dass mit Hilfe von Korrektursakkaden die gewünschte Augenendposition erreicht wird. Daraus kann wiederum geschlossen werden, dass die Hypometrie der ersten Sakkade korrekt erkannt wird und über eine interne Rückkopplungsschleife Korrektursakkaden generiert werden (Kimmig et al., 2002; Hodgson et al., 1999; White et al., 1983). Ein erhöhter Fehler der FEP bei Memorierungszeiten von 20-25 s wurde bei Patienten mit der Parkin-Mutation gefunden und könnte auf eine Störung im räumlichen Mittelzeitgedächtnis hinweisen (Baumbach, 2007). Die PINK1-Mutationsträger unterscheiden sich folglich von den Parkin-Mutationsträgern durch eine intakte Funktion dieses räumlichen Arbeitsspeichers.

#### **4.1.5 Fixation**

An einem stabilen Fixationsprozess sind unter anderem der CS, das FAF und die Basalganglien beteiligt (Dias und Segraves, 1999; Petit et al., 1999; Sommer und Tehovnik, 1997; Hikosaka und Wurtz, 1985a; Hikosaka und Wurtz, 1985b). Während der direkte Basalganglien-Pfad für die Initiierung von Willkürsakkaden wichtig ist, fördert der indirekte Basalganglien-Pfad zwischen dem FAF und dem CS eine stabile Fixation (Hikosaka et al., 2000). Er umfasst den NC, den Nucleus subthalamicus sowie den Globus pallidus pars externa und führt zu einer erhöhten Aktivität der SNr. Diese führt zu einer verstärkten Inhibition des Sakkadenareals des CS und somit zu einer Unterdrückung von Sakkaden während der Fixation (Hikosaka et al., 2000). Die Fixation kann bei gesunden Probanden von Square wave jerks mit einer Frequenz von bis zu 20/min unterbrochen sein (Abadi und Gowen, 2004).

In dieser Studie präsentierten die MP-Patienten Square wave jerks mit einer Frequenz von 40/min, die größer als die der Kontrollpersonen und PINK1-Mutationsträger sowie die aus der Literatur bekannte Häufigkeit bei gesunden Probanden war. Das vermehrte Auftreten von Square wave jerks bei MP-Patienten steht im Einklang mit früheren Untersuchungen (Vidailhet et al., 1994; Rascol et al., 1991; White et al., 1983). Wie bereits diskutiert wurde, ist eine Dysfunktion des CS und des FAF bei den untersuchten MP-Patienten nicht anzunehmen. Daher werden die vermehrten Square wave jerks von MP-Patienten vermutlich durch eine gestörte Projektion der SNr zum CS verursacht (Leigh und Zee, 2006). Belege dafür, dass die Ursache der Square wave jerks in den

Basalganglien zu suchen ist, kommen zum einen aus Primatenexperimenten, in denen durch die Unterbrechung des inhibitorischen Einflusses der SNr auf den CS die kontinuierliche Fixation vermehrt durch sakkadische Gegenrucke unterbrochen war (Hikosaka und Wurtz, 1985a; Hikosaka und Wurtz, 1985b). Zum anderen ist nach der therapeutischen Pallidotomie die Square wave jerk Rate von MP-Patienten signifikant erhöht, was die Bedeutung des indirekten Basalganglien-Pfads für eine intakte Fixation unterstreicht (O'Sullivan et al., 2003; Averbuch-Heller et al., 1999). Folglich ist das vermehrte Auftreten von Square wave jerks bei den untersuchten MP-Patienten am besten mit einer Dysfunktion des indirekten Basalganglien-Pfads zu erklären, welche zu einer reduzierten Inhibition des CS durch die SNr während der Fixation führt. Im Gegensatz dazu zeigten die PINK1-Mutationsträger keinen Hinweis auf eine Störung in dieser Projektion. In der Zusammenfassung zeigt sich damit eine graduelle Störung der Basalganglien, welche bei den MP-Patienten stärker ausgeprägt ist, da sie neben dem direkten (siehe Kapitel 4.1.2) auch den indirekten Basalganglien-Pfad umfasst. Bei den PINK1-Mutationsträgern ist die Dysfunktion der Basalganglien weniger umfassend, da bei diesen der direkte Basalganglien-Pfad gestört, der indirekte Pfad hingegen ungestört ist.

#### **4.1.6 Langsame Augenfolgebewegungen**

Die Initiierung von AFB wurde im Paradigma der rampenförmigen AFB mit Hilfe der Latenz und der initialen Beschleunigung untersucht. Während foveopetale rampenförmige AFB mit einer glatten AFB initiiert werden können, wird für korrekte foveofugale rampenförmige AFB nach einer kurzen Gleitphase des Auges am Anfang früh eine Aufholsakkade notwendig, um den Zielpunkt verfolgen zu können. Zusätzlich wurde die Aufrechterhaltungsphase der langsamen Augenfolgebewegungen im Paradigma der rampenförmigen AFB mit der Geschwindigkeit und im Paradigma der sinusförmigen AFB mit dem Gain (Augen- zu Zielpunktgeschwindigkeit) und der Phasenverschiebung der Augenposition analysiert. Die PINK1-Mutationsträger (auch die homozygoten erkrankten) präsentierten normale Leistungen für die Initiierung und die Aufrechterhaltung von AFB. Jedoch offenbarten die MP-Patienten Defizite in der Initiierung von glatten AFB und eine Tendenz zu einer niedrigeren Geschwindigkeit der AFB.

Für die AFB-Initiierung von MP-Patienten liegen bisher wenig Ergebnisse vor, da im überwiegenden Teil der Publikationen keine rampenförmigen AFB untersucht wurden (Vidailhet et al., 1994; Rascol et al., 1989; Gibson et al., 1987; White et al., 1983). Das Resultat dieser Studie bestätigt die Untersuchung von Rottach, welche ebenfalls eine

gestörte Initiierung der AFB ohne signifikante Reduktion der Geschwindigkeit in der Aufrechterhaltungsphase nachweisen konnte (Rottach et al., 1996). Andere Untersuchungen ergaben jedoch eine reduzierte AFB-Geschwindigkeit (Gain) für die MP-Patienten (Bares et al., 2003; Lekwuwa et al., 1999; Vidailhet et al., 1994; Rascol et al., 1989; Gibson et al., 1987; White et al., 1983). Die Messung der sinusförmigen AFB zeigte auch für Patienten mit Parkin-Mutation einen reduzierten Gain (Baumbach, 2007). Die Geschwindigkeitsreduktion der MP-Patienten nimmt sowohl bei höheren Stimulusgeschwindigkeiten als auch im Krankheitsprogress zu und wird durch die Einnahme von Antiparkinson-Medikamenten gebessert (Bares et al., 2003; Johnson et al., 1996; Rascol et al., 1989; Gibson et al., 1987). Dementsprechend zeigt der Gain der sinusförmigen AFB bei niedriger Sinus-Frequenz (0,2 Hz), klinisch moderat betroffenen MP-Patienten und nach der Einnahme von Antiparkinson-Medikamenten, wie in dieser Studie untersucht, keine signifikanten Unterschiede zu Kontrollpersonen (Waterston et al., 1996). Die leichte Geschwindigkeitsreduktion der MP-Patienten wurde nur im UPDRS-Vergleich mit den PINK1-Mutationsträgern für die sinusförmigen AFB signifikant, da die PINK1-Mutationsträger einen leicht höheren Gain zeigten als die Kontrollpersonen und die Stimulusgeschwindigkeit im Paradigma der sinusförmigen AFB (Maximalgeschwindigkeit 20°/s) höher war als im Paradigma der rampenförmigen AFB (15°/s). Bisher konnte die Ursache des AFB-Defizits bei MP-Patienten nicht befriedigend geklärt werden, auch weil die Funktion der Basalganglien für AFB nicht ausreichend untersucht ist (Waterston et al., 1996; Rascol et al., 1989; White et al., 1983). Worin könnte die Ursache für die bei MP-Patienten gefundene spezifische Störung der AFB liegen?

Die MT und die MST übernehmen für AFB im Besonderen die Bewegungswahrnehmung und Geschwindigkeitsanalyse (Liu und Newsome, 2005; Newsome und Pare, 1988; Dursteler und Wurtz, 1988). Da die Latenz der hauptsächlich mit einer Aufhol-sakkade initiierten foveofugalen rampenförmigen AFB und die AFB-Geschwindigkeit der MP-Patienten nicht signifikant verändert waren, ist nicht von einem Aufmerksamkeits- oder Bewegungswahrnehmungsdefizit auszugehen. Aus diesem Grund ist die Ursache für die AFB-Störung der MP-Patienten außerhalb dieser Areale zu vermuten. Neue Untersuchungen konnten im FAF, den Basalganglien und dem CS Subareale nachweisen, welche an der Steuerung von AFB beteiligt sind und sich mit den Sakkadenarealen kaum überschneiden (Krauzlis, 2004; Cui et al., 2003). Der Projektion vom

FAF über die Basalganglien (NC, SNr) zum CS kommt auch für die Steuerung von AFB eine wichtige Funktion zu (Cui et al., 2003; O'Driscoll et al., 2000). Hinweise auf eine permissive Funktion der SNr für die AFB-Steuerung, wie sie für die Steuerung von Sakkaden besteht, kommen aus Experimenten mit Primaten (Basso et al., 2005). Die dysfunktionale Desinhibition des CS durch die SNr könnte zu einer reduzierten Genauigkeit und einer verzögerten Initiierung der AFB führen. Des Weiteren führen Läsionen des FAF zu einer verlängerten AFB-Initiierung und einer reduzierten Geschwindigkeit der sinusförmigen AFB (Heide et al., 1996; Morrow, 1996; Morrow und Sharpe, 1995). Daher lässt sich die Störung der AFB der MP-Patienten am ehesten mit einer Dysfunktion in der für AFB spezifischen fronto-nigralen Projektion erklären. Vorstellbar ist auch eine Beteiligung der durch dopaminerge Degeneration bedingten retinalen Sehstörung an den AFB-Defiziten der MP-Patienten (Biehlmaier et al., 2007). Da jedoch nur eine selektive Störung von AFB-Parametern bei den MP-Patienten vorliegt, ist es unwahrscheinlich, dass die retinale Sehstörung alleinige Ursache des AFB-Defizits ist. Für die PINK1-Mutationsträger kann aus den Ergebnissen auf intakte AFB-Areale geschlossen werden.

## 4.2 Schlussfolgerung

Die sich in dieser Studie ergebende Dysfunktion der Basalganglien bei den PINK1-Mutationsträgern ist nicht auf die erkrankten homozygoten PINK1-Mutationsträger beschränkt, sondern betrifft auch die asymptomatischen heterozygoten PINK1-Mutationsträger. Somit unterstützen die Ergebnisse weiter die These, dass heterozygote Mutationen im *PINK1-Gen* einen Risikofaktor für das Erkranken an einem Parkinson-Syndrom darstellen.

Dieses Basalganglien-Defizit scheint ein graduelles zu sein, welches bei den heterozygoten PINK1-Mutationsträgern weniger ausgeprägt ist als bei den homozygoten und bei den MP-Patienten am stärksten sichtbar ist. Auch sind die frontalen und präfrontalen Sakkadenareale bei den PINK1-Mutationsträgern im Gegensatz zu den MP-Patienten ungestört. Für die PINK1-Mutationsträger lässt sich somit auf eine mögliche Reorganisation der fronto-striatalen motorischen Schleife schließen, wie sie bei Parkinson-Mutationsträgern gefunden wird (Buhmann et al., 2005). Eine solche kortikale Reorganisation bei den untersuchten PINK1-Mutationsträgern könnte die geringere Basalganglien-Dysfunktion und die intakte Funktion der frontalen und präfrontalen Sakkadenareale erklären. Denkbar ist auch, dass der klinische Progress des durch die

PINK1-Mutation ausgelösten Parkinson-Syndroms langsamer ist als bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom, weil durch die kortikale Reorganisation die nigro-striatale Dysfunktion teilweise kompensiert und somit der klinische Progress verlangsamt wird.

Mit dem Rückstellsakkaden-Paradigma ließen sich besonders sensitiv Defizite in der Basalganglien-Schleife nachweisen. Daher stellen Rückstellsakkaden einen potenziellen Frühmarker zur Identifizierung von Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für ein Parkinson-Syndrom in der präsymptomatischen Phase des dopaminergen Neuronenverlustes dar, die beim idiopathischen Parkinson-Syndrom vorliegt.

Da die PINK1-Mutationsträger im Gegensatz zu den Parkin-Mutationsträgern und den MP-Patienten eine gestörte Prosakkadeninitiierung zeigen, könnte die okulomotorische Untersuchung von Reflexsakkaden helfen, PINK1-Mutationsträger zu identifizieren. Jedoch sind weitere wissenschaftliche Arbeiten notwendig um zu klären, ob die verlängerte Prosakkaden-Latenz spezifisch für PINK1-Mutationsträger ist. Die gestörte Initiierung von Reflexsakkaden weist auf eine Dysfunktion des PPC bei den PINK1-Mutationsträgern hin. Die Funktion des PPC ist bei MP-Patienten typischerweise nicht gestört. Die Parkin-Mutationsträger zeigten ebenfalls für MP-Patienten atypische Sakkadendefizite. Dies könnte als Hinweis dafür gesehen werden, dass die genetischen Parkinson-Syndrome (bedingt durch z.B. PINK1 oder Parkin) Störungen in für das idiopathische Parkinson-Syndrom atypischen Hirnarealen verursachen.

### **4.3 Kritische Würdigung und Ausblick für weiterführende Studien**

Die in dieser Studie untersuchten PINK1-Mutationsträger gehören einer Familie an und tragen die gleiche Mutation im *PINK1-Gen*. Folglich ist es nur begrenzt möglich, allgemeine Rückschlüsse auf durch Mutationen im *PINK1-Gen* verursachte Augenbewegungsstörungen zu ziehen. Da die PINK1-Mutation jedoch eine seltene Ursache eines Parkinson-Syndroms darstellt, ist die in dieser Studie untersuchte Gruppe von Mutationsträgern umfangreich im Verhältnis zu ihrer Verbreitung. In den separaten Auswertungen für die hetero- und homozygoten PINK1-Mutationsträger sowie in der UPDRS-Analyse waren durch die kleinen Stichprobengrößen häufig nur Tendenzen bei den Ergebnissen erkennbar, mit denen allgemeine Aussagen über intakte oder defizitäre kortikale Funktionen dieser Probandengruppen nur eingeschränkt möglich sind. Da die untersuchten MP-Patienten die aus der Literatur bekannten Augenbewegungsstörungen zeigen, stellen sie eine geeignete Vergleichsgruppe dar.

Da dies die erste okulomotorische Studie mit PINK1-Mutationsträgern ist und MP-Patienten eine normale Funktion des PPC zeigen, waren Paradigmen, welche die parietale Funktion testen, nicht Schwerpunkt dieser Arbeit. Das PPC-Defizit der PINK1-Mutationsträger könnte in weiteren Studien mit den Double-Step-Stimuli oder der visuellen Suche genauer untersucht werden, da Läsionen des parietalen Augenfelds die korrekte Ausführung dieser Paradigmen stören (Leigh und Zee, 2006; Heide und Kömpf, 1998). Die Verlaufsuntersuchungen einer größeren Gruppe von PINK1-Mutationsträgern ist von Interesse, um zu klären, welche okulomotorischen Störungen spezifisch für die PINK1-Mutation sind und ob die im Vergleich zu den MP-Patienten intakten Hirnareale später im Krankheitsprogress gestört werden. Ferner sind zusätzliche Studien sinnvoll, um zu klären, ob die gefundenen Sakkadendefizite der PINK1-Mutationsträger genotypspezifische Veränderungen darstellen und welche Bedeutung ihnen als potenzieller Frühmarker zukommt.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden erstmals Augenbewegungen von PINK1-Mutationsträgern untersucht. Mutationen im PINK1-Gen können eine ähnliche klinische Symptomatik wie die von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom verursachen, jedoch mit einem frühen Krankheitsbeginn. Die Fragestellung dieser Arbeit war es daher, ob und welche okulomotorischen Störungen der PINK1-Mutationsträger von denen der Morbus Parkinson Patienten abweichen, um daraus Rückschlüsse auf erhaltene sowie gestörte kortikale Funktionen zu ziehen. Des Weiteren wurde der Frage nachgegangen, ob sich auch für die heterozygoten PINK1-Mutationsträger funktionelle Defizite nachweisen lassen, welche sich als Frühmarker eignen.

In dieser Studie wurden Augenbewegungen von vier erkrankten homozygoten und elf asymptomatischen heterozygoten PINK1-Mutationsträgern mit denen von 14 gesunden Kontrollpersonen und 14 Morbus Parkinson Patienten verglichen. Es wurden Reflex- und Willkürsakkaden sowie Augenbewegungen während der Fixation und langsame Augenfolgebewegungen mit dem EYELINK-II-System gemessen.

Die PINK1-Mutationsträger zeigten im Gegensatz zu den Morbus Parkinson Patienten eine gestörte Initiierung von Reflexsakkaden, jedoch wurden Willkürsakkaden mit normaler Latenz generiert. Des Weiteren hatten die PINK1-Mutationsträger eine erhöhte Sakkadentreppenrate im Rückstellsakkaden-Paradigma. Die heterozygoten PINK1-Mutationsträger führten Memorysakkaden mit vergleichbarer Genauigkeit wie die Kontrollpersonen aus. Allerdings zeigten die homozygoten PINK1-Mutationsträger eine reduzierte Genauigkeit dieser Sakkaden ähnlich wie die Morbus Parkinson Patienten. Selbstinitiierte Sakkaden hingegen wurden von den homozygoten PINK1-Mutationsträgern mit höherer Genauigkeit ausgeführt als von den in UPDRS, Alter und Krankheitsdauer gleichen Morbus Parkinson Patienten. Die Augenendposition bei erinnerten Blickzielen (Memorysakkaden) und die Fehlerrate der Antisakkaden waren bei den PINK1-Mutationsträgern nicht unterschiedlich im Vergleich mit den Kontrollpersonen. Dagegen hatten die Morbus Parkinson Patienten Schwierigkeiten, reflexive Sakkaden zu unterdrücken (Antisakkaden). Die Fixation wurde bei den Morbus Parkinson Patienten vermehrt von Square wave jerks unterbrochen, nicht jedoch bei den PINK1-Mutationsträgern. Ferner ergaben sich für diese im Gegensatz zu den Morbus Parkinson Patienten keine Defizite bei der Ausführung von langsamen Augenfolgebewegungen.

Zusammenfassend lässt sich schließen, dass klinisch gleich schwer betroffene PINK1-Mutationsträger zum Teil ähnliche Läsionsmuster wie Morbus Parkinson Patienten (Sakkadenhypometrie), jedoch keine Defizite in den frontalen und präfrontalen Sakkadenarealen zeigen (normale Fehlerrate der Antisakkaden). Im Gegensatz zu den Morbus Parkinson Patienten offenbarten die PINK1-Mutationsträger eine gestörte Funktion des posterioren parietalen Cortex (verlängerte Reflexsakkaden-Latenz). Asymptomatische PINK1-Mutationsträger weisen demnach Dysfunktionen in Hirnarealen auf, welche beim idiopathischen Parkinson-Syndrom nicht betroffen sind (posteriorer parietaler Cortex). Da die Sakkadentreppenrate der Rückstellsakkaden bereits bei den asymptomatischen PINK1-Mutationsträgern erhöht war, stellen diese einen potenziellen Frühmarker eines präsymptomatischen Basalganglien-Defizits dar. Die Dysfunktion der Basalganglien ist bei den heterozygoten PINK1-Mutationsträgern weniger stark ausgeprägt als bei den homozygoten und bei den Morbus Parkinson Patienten am stärksten nachweisbar. Somit lässt sich ein differentielles Läsionsmuster zwischen den genannten Gruppen als Hinweis auf ein graduelles Basalganglien-Defizit feststellen. Denkbar ist, dass präsymptomatische Kompensations- bzw. Reorganisationsprozesse in der frontostriatalen motorischen Schleife für die weniger gestörten Augenbewegungen der PINK1-Mutationsträger verantwortlich sind, verglichen mit den klinisch gleich schwer erkrankten Morbus Parkinson Patienten. Diese Studie liefert somit Hinweise dafür, dass heterozygote Mutationen im *PINK1-Gen* einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung eines Parkinson-Syndroms bilden. Jedoch sind weitere Verlaufsuntersuchungen notwendig, um zu klären, ob die okulomotorischen Auffälligkeiten der untersuchten Gruppe von PINK1-Mutationsträgern genotypspezifisch sind und geeignete präsymptomatische Marker zur Früherkennung von PINK1-Mutationsträgern darstellen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abadi RV, Gowen E: Characteristics of saccadic intrusions. *Vision Res* 44, 2675-2690 (2004)
2. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, McDonald NQ, Yang YX, Gandhi S, Healy DG, Harvey K, Harvey RJ, Deas E, Bhatia K, Quinn N, Lees A, Latchman DS, Wood NW: A heterozygous effect for PINK1 mutations in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 60, 414-419 (2006)
3. Amador SC, Hood AJ, Schiess MC, Izor R, Sereno AB: Dissociating cognitive deficits involved in voluntary eye movement dysfunctions in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia* 44, 1475-1482 (2006)
4. Anichtchik O, Diekmann H, Fleming A, Roach A, Goldsmith P, Rubinsztein DC: Loss of PINK1 function affects development and results in neurodegeneration in zebrafish. *J Neurosci* 28, 8199-8207 (2008)
5. Armstrong IT, Chan F, Riopelle RJ, Munoz DP: Control of saccades in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 49, 198-201 (2002)
6. Averbuch-Heller L, Stahl JS, Hlavin ML, Leigh RJ: Square-wave jerks induced by pallidotomy in parkinsonian patients. *Neurology* 52, 185-188 (1999)
7. Bares M, Brazdil M, Kanovsky P, Jurak P, Daniel P, Kukleta M, Rektor I: The effect of apomorphine administration on smooth pursuit ocular movements in early Parkinsonian patients. *Parkinsonism Relat Disord* 9, 139-144 (2003)
8. Barton JJ, Sharpe JA, Raymond JE: Retinotopic and directional defects in motion discrimination in humans with cerebral lesions. *Ann Neurol* 37, 665-675 (1995)
9. Basso MA, Pokorny JJ, Liu P: Activity of substantia nigra pars reticulata neurons during smooth pursuit eye movements in monkeys. *Eur J Neurosci* 22, 448-464 (2005)
10. Baumbach P: Augenbewegungsstörungen bei Parkinson-Syndromen mit und ohne Mutationen im Parkin-Gen. *Med. Diss. Lübeck*, 2007
11. Becker W: The neurobiology of saccadic eye movements. *Metrics. Rev Oculomot Res* 3, 13-67 (1989)
12. Beilina A, Van Der BM, Ahmad R, Kesavapany S, Miller DW, Petsko GA, Cookson MR: Mutations in PTEN-induced putative kinase 1 associated with recessive parkinsonism have differential effects on protein stability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 5703-5708 (2005)
13. Biehlmaier O, Alam M, Schmidt WJ: A rat model of Parkinsonism shows depletion of dopamine in the retina. *Neurochem Int* 50, 189-195 (2007)

14. Binkofski F, Reetz K, Gaser C, Hilker R, Hagenah J, Hedrich K, van Eimeren T, Thiel A, Buchel C, Pramstaller PP, Siebner HR, Klein C: Morphometric fingerprint of asymptomatic Parkin and PINK1 mutation carriers in the basal ganglia. *Neurology* 69, 842-850 (2007)
15. Blackinton JG, Anvret A, Beilina A, Olson L, Cookson MR, Galter D: Expression of PINK1 mRNA in human and rodent brain and in Parkinson's disease. *Brain Res* (2007)
16. Blekher T, Siemers E, Abel LA, Yee RD: Eye movements in Parkinson's disease: before and after pallidotomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41, 2177-2183 (2000)
17. Blekher T, Weaver M, Rupp J, Nichols WC, Hui SL, Gray J, Yee RD, Wojcieszek J, Foroud T: Multiple step pattern as a biomarker in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* (2009)
18. Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C, Tavecchia A, Marconi R, Nicholl DJ, Chien HF, Fincati E, Abbruzzese G, Marini P, De Gaetano A, Horstink MW, Maat-Kievit JA, Sampaio C, Antonini A, Stocchi F, Montagna P, Toni V, Guidi M, Dalla LA, Tinazzi M, De Pandis F, Fabbrini G, Goldwurm S, de Klein A, Barbosa E, Lopiano L, Martignoni E, Lamberti P, Vanacore N, Meo G, Oostra BA: Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 65, 87-95 (2005)
19. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U: Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 249 Suppl 3, III/1-III/5 (2002)
20. Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU, Leistner S, Villringer A: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex on memory-guided saccades. *Exp Brain Res* 118, 197-204 (1998)
21. Braun DI, Boman DK, Hotson JR: Anticipatory smooth eye movements and predictive pursuit after unilateral lesions in human brain. *Exp Brain Res* 110, 111-116 (1996)
22. Briand KA, Strallow D, Hening W, Poizner H, Sereno AB: Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 129, 38-48 (1999)
23. Bronstein AM, Kennard C: Predictive ocular motor control in Parkinson's disease. *Brain* 108 ( Pt 4), 925-940 (1985)
24. Brooks J, Ding J, Simon-Sanchez J, Paisan-Ruiz C, Singleton AB, Scholz SW: Parkin and PINK1 mutations in early-onset Parkinson's disease: comprehensive screening in publicly available cases and control. *J Med Genet* 46, 375-381 (2009)

25. Brown MR, DeSouza JF, Goltz HC, Ford K, Menon RS, Goodale MA, Everling S: Comparison of memory- and visually guided saccades using event-related fMRI. *J Neurophysiol* 91, 873-889 (2004)
26. Brown MR, Goltz HC, Vilis T, Ford KA, Everling S: Inhibition and generation of saccades: rapid event-related fMRI of prosaccades, antisaccades, and nogo trials. *Neuroimage* 33, 644-659 (2006)
27. Buhmann C, Binkofski F, Klein C, Buchel C, van Eimeren T, Erdmann C, Hedrich K, Kasten M, Hagenah J, Deuschl G, Pramstaller PP, Siebner HR: Motor reorganization in asymptomatic carriers of a single mutant Parkin allele: a human model for presymptomatic parkinsonism. *Brain* 128, 2281-2290 (2005)
28. Büttner-Ennever JA, Horn AK, Henn V, Cohen B: Projections from the superior colliculus motor map to omnipause neurons in monkey. *J Comp Neurol* 413, 55-67 (1999)
29. Camargos ST, Dornas LO, Momeni P, Lees A, Hardy J, Singleton A, Cardoso F: Familial Parkinsonism and early onset Parkinson's disease in a Brazilian movement disorders clinic: Phenotypic characterization and frequency of SNCA, PRKN, PINK1, and LRRK2 mutations. *Mov Disord* (2009)
30. Carl JR, Gellman RS: Human smooth pursuit: stimulus-dependent responses. *J Neurophysiol* 57, 1446-1463 (1987)
31. Chan F, Armstrong IT, Pari G, Riopelle RJ, Munoz DP: Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43, 784-796 (2005)
32. Clark IE, Dodson MW, Jiang C, Cao JH, Huh JR, Seol JH, Yoo SJ, Hay BA, Guo M: *Drosophila pink1* is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature* 441, 1162-1166 (2006)
33. Condy C, Rivaud-Pechoux S, Ostendorf F, Ploner CJ, Gaymard B: Neural substrate of antisaccades: role of subcortical structures. *Neurology* 63, 1571-1578 (2004)
34. Connolly JD, Goodale MA, Menon RS, Munoz DP: Human fMRI evidence for the neural correlates of preparatory set. *Nat Neurosci* 5, 1345-1352 (2002)
35. Crawford TJ, Henderson L, Kennard C: Abnormalities of nonvisually-guided eye movements in Parkinson's disease. *Brain* 112 ( Pt 6), 1573-1586 (1989)
36. Crevits L, De Ridder K: Disturbed striatoprefrontal mediated visual behaviour in moderate to severe parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63, 296-299 (1997)
37. Cui DM, Yan YJ, Lynch JC: Pursuit subregion of the frontal eye field projects to the caudate nucleus in monkeys. *J Neurophysiol* 89, 2678-2684 (2003)
38. DeJong JD, Jones GM: Akinesia, hypokinesia, and bradykinesia in the oculomotor system of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 32, 58-68 (1971)

39. DeLong MR, Wichmann T: Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 64, 20-24 (2007)
40. Deng H, Dodson MW, Huang H, Guo M: The Parkinson's disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2008)
41. Deng H, Jankovic J, Guo Y, Xie W, Le W: Small interfering RNA targeting the PINK1 induces apoptosis in dopaminergic cells SH-SY5Y. *Biochem Biophys Res Commun* 337, 1133-1138 (2005)
42. DeSouza JF, Menon RS, Everling S: Preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in humans investigated with event-related fMRI. *J Neurophysiol* 89, 1016-1023 (2003)
43. Dias EC, Segraves MA: Muscimol-induced inactivation of monkey frontal eye field: effects on visually and memory-guided saccades. *J Neurophysiol* 81, 2191-2214 (1999)
44. Djarmati A, Hedrich K, Svetel M, Lohnau T, Schwinger E, Romac S, Pramstaller PP, Kostic V, Klein C: Heterozygous PINK1 mutations: A susceptibility factor for Parkinson disease? *Mov Disord* 21, 1526-1530 (2006)
45. Dursteler MR, Wurtz RH: Pursuit and optokinetic deficits following chemical lesions of cortical areas MT and MST. *J Neurophysiol* 60, 940-965 (1988)
46. Erickson RG, Thier P: A neuronal correlate of spatial stability during periods of self-induced visual motion. *Exp Brain Res* 86, 608-616 (1991)
47. Everling S, Dorris MC, Klein RM, Munoz DP: Role of primate superior colliculus in preparation and execution of anti-saccades and pro-saccades. *J Neurosci* 19, 2740-2754 (1999)
48. Everling S, Dorris MC, Munoz DP: Reflex suppression in the anti-saccade task is dependent on prestimulus neural processes. *J Neurophysiol* 80, 1584-1589 (1998)
49. Fearnley JM, Lees AJ: Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 ( Pt 5), 2283-2301 (1991)
50. Fiorio M, Valente EM, Gambarin M, Bentivoglio AR, Ialongo T, Albanese A, Barone P, Pellecchia MT, Brancati F, Moretto G, Fiaschi A, Tinazzi M: Sub-clinical sensory abnormalities in unaffected PINK1 heterozygotes. *J Neurol* (2008)
51. Fischer B, Ramsperger E: Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Exp Brain Res* 57, 191-195 (1984)
52. Fischer B, Weber H, Biscaldi M, Aiple F, Otto P, Stuhr V: Separate populations of visually guided saccades in humans: reaction times and amplitudes. *Exp Brain Res* 92, 528-541 (1993)

53. Ford KA, Goltz HC, Brown MR, Everling S: Neural processes associated with antisaccade task performance investigated with event-related FMRI. *J Neurophysiol* 94, 429-440 (2005)
54. Fukushima J, Fukushima K, Miyasaka K, Yamashita I: Voluntary control of saccadic eye movement in patients with frontal cortical lesions and parkinsonian patients in comparison with that in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 36, 21-30 (1994)
55. Gagnon D, Paus T, Grosbras MH, Pike GB, O'Driscoll GA: Transcranial magnetic stimulation of frontal oculomotor regions during smooth pursuit. *J Neurosci* 26, 458-466 (2006)
56. Gandhi NJ, Keller EL: Spatial distribution and discharge characteristics of superior colliculus neurons antidromically activated from the omnipause region in monkey. *J Neurophysiol* 78, 2221-2225 (1997)
57. Gandhi NJ, Keller EL: Comparison of saccades perturbed by stimulation of the rostral superior colliculus, the caudal superior colliculus, and the omnipause neuron region. *J Neurophysiol* 82, 3236-3253 (1999)
58. Gandhi S, Muqit MM, Stanyer L, Healy DG, Abou-Sleiman PM, Hargreaves I, Heales S, Ganguly M, Parsons L, Lees AJ, Latchman DS, Holton JL, Wood NW, Revesz T: PINK1 protein in normal human brain and Parkinson's disease. *Brain* 129, 1720-1731 (2006)
59. Gautier CA, Kitada T, Shen J: Loss of PINK1 causes mitochondrial functional defects and increased sensitivity to oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2008)
60. Gaymard B, Francois C, Ploner CJ, Condy C, Rivaud-Pechoux S: A direct prefrontotectal tract against distractibility in the human brain. *Ann Neurol* 53, 542-545 (2003a)
61. Gaymard B, Lynch J, Ploner CJ, Condy C, Rivaud-Pechoux S: The parieto-collicular pathway: anatomical location and contribution to saccade generation. *Eur J Neurosci* 17, 1518-1526 (2003b)
62. Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud S, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C: Cortical control of saccades. *Exp Brain Res* 123, 159-163 (1998)
63. Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud-Pechoux S, Pierrot-Deseilligny C: The frontal eye field is involved in spatial short-term memory but not in reflexive saccade inhibition. *Exp Brain Res* 129, 288-301 (1999)
64. Gegg ME, Cooper JM, Schapira AH, Taanman JW: Silencing of PINK1 expression affects mitochondrial DNA and oxidative phosphorylation in dopaminergic cells. *PLoS ONE* 4, e4756 (2009)
65. Gibson JM, Pimlott R, Kennard C: Ocular motor and manual tracking in Parkinson's disease and the effect of treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50, 853-860 (1987)

66. Grunewald A, Gegg ME, Taanman JW, King RH, Kock N, Klein C, Schapira AH: Differential effects of PINK1 nonsense and missense mutations on mitochondrial function and morphology. *Exp Neurol* (2009)
67. Gurvich C, Georgiou-Karistianis N, Fitzgerald PB, Millist L, White OB: Inhibitory control and spatial working memory in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22, 1444-1450 (2007)
68. Handel A, Glimcher PW: Quantitative analysis of substantia nigra pars reticulata activity during a visually guided saccade task. *J Neurophysiol* 82, 3458-3475 (1999)
69. Hanes DP, Smith MK, Optican LM, Wurtz RH: Recovery of saccadic dysmetria following localized lesions in monkey superior colliculus. *Exp Brain Res* 160, 312-325 (2005)
70. Haque ME, Thomas KJ, D'Souza C, Callaghan S, Kitada T, Slack RS, Fraser P, Cookson MR, Tandon A, Park DS: Cytoplasmic Pink1 activity protects neurons from dopaminergic neurotoxin MPTP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 1716-1721 (2008)
71. Hatano Y, Li Y, Sato K, Asakawa S, Yamamura Y, Tomiyama H, Yoshino H, Asahina M, Kobayashi S, Hassin-Baer S, Lu CS, Ng AR, Rosales RL, Shimizu N, Toda T, Mizuno Y, Hattori N: Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 56, 424-427 (2004)
72. Hedrich K, Hagenah J, Djarmati A, Hiller A, Lohnau T, Lasek K, Grunewald A, Hilker R, Steinlechner S, Boston H, Kock N, Schneider-Gold C, Kress W, Siebner H, Binkofski F, Lencer R, Munchau A, Klein C: Clinical spectrum of homozygous and heterozygous PINK1 mutations in a large German family with Parkinson disease: role of a single hit? *Arch Neurol* 63, 833-838 (2006)
73. Heide W, Binkofski F, Seitz RJ, Posse S, Nitschke MF, Freund HJ, Kömpf D: Activation of frontoparietal cortices during memorized triple-step sequences of saccadic eye movements: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 13, 1177-1189 (2001)
74. Heide W, Kömpf D: Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions. *Exp Brain Res* 123, 164-171 (1998)
75. Heide W, Kurzidim K, Kömpf D: Deficits of smooth pursuit eye movements after frontal and parietal lesions. *Brain* 119 ( Pt 6), 1951-1969 (1996)
76. Helmchen C, Schwekendiek A, Pramstaller PP, Hedrich K, Klein C, Rambold H: Blink amplitude but not saccadic hypometria indicates carriers of Parkin mutations. *J Neurol* 253, 1071-1075 (2006)
77. Hikosaka O, Sakamoto M, Miyashita N: Effects of caudate nucleus stimulation on substantia nigra cell activity in monkey. *Exp Brain Res* 95, 457-472 (1993)
78. Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R: Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 80, 953-978 (2000)

79. Hikosaka O, Wurtz RH: Effects on eye movements of a GABA agonist and antagonist injected into monkey superior colliculus. *Brain Res* 272, 368-372 (1983)
80. Hikosaka O, Wurtz RH: Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus. *J Neurophysiol* 53, 266-291 (1985a)
81. Hikosaka O, Wurtz RH: Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. *J Neurophysiol* 53, 292-308 (1985b)
82. Hikosaka O, Wurtz RH: Saccadic eye movements following injection of lidocaine into the superior colliculus. *Exp Brain Res* 61, 531-539 (1986)
83. Hiller A, Hagenah JM, Djarmati A, Hedrich K, Reetz K, Schneider-Gold C, Kress W, Munchau A, Klein C: Phenotypic spectrum of PINK1-associated parkinsonism in 15 mutation carriers from 1 family. *Mov Disord* 22, 145-147 (2007)
84. Hodgson TL, Dittrich WH, Henderson L, Kennard C: Eye movements and spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 37, 927-938 (1999)
85. Hoepken HH, Gispert S, Morales B, Wingerter O, Del Turco D, Mulsch A, Nussbaum RL, Muller K, Droese S, Brandt U, Deller T, Wirth B, Kudin AP, Kunz WS, Auburger G: Mitochondrial dysfunction, peroxidation damage and changes in glutathione metabolism in PARK6. *Neurobiol Dis* 25, 401-411 (2007)
86. Hood AJ, Amador SC, Cain AE, Briand KA, Al Refai AH, Schiess MC, Sereno AB: Levodopa slows prosaccades and improves antisaccades: an eye movement study in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 565-570 (2007)
87. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55, 181-184 (1992)
88. Ibanez P, Lesage S, Lohmann E, Thobois S, De Michele G, Borg M, Agid Y, Durr A, Brice A: Mutational analysis of the PINK1 gene in early-onset parkinsonism in Europe and North Africa. *Brain* 129, 686-694 (2006)
89. Ishihara-Paul L, Hulihan MM, Kachergus J, Upmanyu R, Warren L, Amouri R, Elango R, Prinjha RK, Soto A, Kefi M, Zouari M, Sassi SB, Yahmed SB, Euch-Fayeche G, Matthews PM, Middleton LT, Gibson RA, Hentati F, Farrer MJ: PINK1 mutations and parkinsonism. *Neurology* (2008)
90. Johnson MT, Kipnis AN, Coltz JD, Gupta A, Silverstein P, Zwiebel F, Ebner TJ: Effects of levodopa and viscosity on the velocity and accuracy of visually guided tracking in Parkinson's disease. *Brain* 119 ( Pt 3), 801-813 (1996)

91. Kapoula Z, Isotalo E, Muri RM, Bucci MP, Rivaud-Pechoux S: Effects of transcranial magnetic stimulation of the posterior parietal cortex on saccades and vergence. *Neuroreport* 12, 4041-4046 (2001)
92. Kapoula Z, Yang Q, Coubard O, Daunys G, Orssaud C: Role of the posterior parietal cortex in the initiation of saccades and vergence: right/left functional asymmetry. *Ann N Y Acad Sci* 1039, 184-197 (2005)
93. Kato M, Miyashita N, Hikosaka O, Matsumura M, Usui S, Kori A: Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in the caudate nucleus. I. Deficits in spontaneous saccades. *J Neurosci* 15, 912-927 (1995)
94. Kessler KR, Hamscho N, Morales B, Menzel C, Barrero F, Vives F, Gispert S, Auburger G: Dopaminergic function in a family with the PARK6 form of autosomal recessive Parkinson's syndrome. *J Neural Transm* 112, 1345-1353 (2005)
95. Khan NL, Valente EM, Bentivoglio AR, Wood NW, Albanese A, Brooks DJ, Piccini P: Clinical and subclinical dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Ann Neurol* 52, 849-853 (2002)
96. Kim Y, Park J, Kim S, Song S, Kwon SK, Lee SH, Kitada T, Kim JM, Chung J: PINK1 controls mitochondrial localization of Parkin through direct phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun* 377, 975-980 (2008)
97. Kimmig H, Greenlee MW, Gondan M, Schira M, Kassubek J, Mergner T: Relationship between saccadic eye movements and cortical activity as measured by fMRI: quantitative and qualitative aspects. *Exp Brain Res* 141, 184-194 (2001)
98. Kimmig H, Haussmann K, Mergner T, Lucking CH: What is pathological with gaze shift fragmentation in Parkinson's disease? *J Neurol* 249, 683-692 (2002)
99. Kimmig H, Ohlendorf S, Speck O, Sprenger A, Rutschmann RM, Haller S, Greenlee MW: fMRI evidence for sensorimotor transformations in human cortex during smooth pursuit eye movements. *Neuropsychologia* 46, 2203-2213 (2008)
100. Kitada T, Pisani A, Porter DR, Yamaguchi H, Tscherter A, Martella G, Bonsi P, Zhang C, Pothos EN, Shen J: Impaired dopamine release and synaptic plasticity in the striatum of PINK1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 11441-11446 (2007)
101. Kitagawa M, Fukushima J, Tashiro K: Relationship between antisaccades and the clinical symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 44, 2285-2289 (1994)
102. Klein C: Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease. *Arch Neurol* 63, 328-334 (2006)
103. Klein C, Djarmati A, Hedrich K, Schafer N, Scaglione C, Marchese R, Kock N, Schule B, Hiller A, Lohnau T, Winkler S, Wieggers K, Hering R, Bauer P, Riess O, Abbruzzese G, Martinelli P, Pramstaller PP: PINK1, Parkin, and DJ-1 mutations in Italian patients with early-onset parkinsonism. *Eur J Hum Genet* 13, 1086-1093 (2005)

104. Klein C, Lohmann-Hedrich K: Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 20, 453-464 (2007)
105. Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, Schlossmacher MG, Lang AE: Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lancet Neurol* 6, 652-662 (2007)
106. Kori A, Miyashita N, Kato M, Hikosaka O, Usui S, Matsumura M: Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in the caudate nucleus. II. Deficits in voluntary saccades. *J Neurosci* 15, 928-941 (1995)
107. Krauzlis RJ: Recasting the smooth pursuit eye movement system. *J Neurophysiol* 91, 591-603 (2004)
108. Kumazawa R, Tomiyama H, Li Y, Imamichi Y, Funayama M, Yoshino H, Yokochi F, Fukusako T, Takehisa Y, Kashihara K, Kondo T, Elibol B, Bostantjopoulou S, Toda T, Takahashi H, Yoshii F, Mizuno Y, Hattori N: Mutation analysis of the PINK1 gene in 391 patients with Parkinson disease. *Arch Neurol* 65, 802-808 (2008)
109. Le Heron CJ, MacAskill MR, Anderson TJ: Memory-guided saccades in Parkinson's disease: long delays can improve performance. *Exp Brain Res* 161, 293-298 (2005)
110. Leigh RJ, Zee DS: *The neurology of eye movements*. 4th Edition, Oxford University Press. New York, 2006
111. Lekwuwa GU, Barnes GR, Collins CJ, Limousin P: Progressive bradykinesia and hypokinesia of ocular pursuit in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66, 746-753 (1999)
112. Li CS, Mazzoni P, Andersen RA: Effect of reversible inactivation of macaque lateral intraparietal area on visual and memory saccades. *J Neurophysiol* 81, 1827-1838 (1999)
113. Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, Kitaguchi M, Sasaki S, Kawaguchi S, Miyajima H, Toda T, Mizuno Y, Hattori N: Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology* 64, 1955-1957 (2005)
114. Lin W, Kang UJ: Characterization of PINK1 processing, stability, and subcellular localization. *J Neurochem* (2008)
115. Liu J, Newsome WT: Correlation between speed perception and neural activity in the middle temporal visual area. *J Neurosci* 25, 711-722 (2005)
116. Lohmann-Hedrich K, Brüggemann N, Hagenah J, Klein C: Das Parkinson-Syndrom und seine genetischen Ursachen - eine Standortbestimmung. *Aktuelle Neurologie* 34, 151-161 (2007)

117. Lueck CJ, Crawford TJ, Henderson L, Van Gisbergen JA, Duysens J, Kennard C: Saccadic eye movements in Parkinson's disease: II. Remembered saccades--towards a unified hypothesis? *Q J Exp Psychol A* 45, 211-233 (1992a)
118. Lueck CJ, Tanyeri S, Crawford TJ, Henderson L, Kennard C: Antisaccades and remembered saccades in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53, 284-288 (1990)
119. Lueck CJ, Tanyeri S, Crawford TJ, Henderson L, Kennard C: Saccadic eye movements in Parkinson's disease: I. Delayed saccades. *Q J Exp Psychol A* 45, 193-210 (1992b)
120. Marongiu R, Ferraris A, Ialongo T, Michiorri S, Soleti F, Ferrari F, Elia AE, Ghezzi D, Albanese A, Altavista MC, Antonini A, Barone P, Brusa L, Cortelli P, Martinelli P, Pellicchia MT, Pezzoli G, Scaglione C, Stanzione P, Tinazzi M, Zecchinelli A, Zeviani M, Cassetta E, Garavaglia B, Dallapiccola B, Bentivoglio AR, Valente EM: PINK1 heterozygous rare variants: prevalence, significance and phenotypic spectrum. *Hum Mutat* 29, 565 (2008)
121. Marongiu R, Spencer B, Crews L, Adame A, Patrick C, Trejo M, Dallapiccola B, Valente EM, Masliah E: Mutant Pink1 induces mitochondrial dysfunction in a neuronal cell model of Parkinson's disease by disturbing calcium flux. *J Neurochem* (2009)
122. Merriam EP, Colby CL, Thulborn KR, Luna B, Olson CR, Sweeney JA: Stimulus-response incompatibility activates cortex proximate to three eye fields. *Neuroimage* 13, 794-800 (2001)
123. Milea D, Lobel E, Lehericy S, Duffau H, Rivaud-Pechoux S, Berthoz A, Pierrot-Deseilligny C: Intraoperative frontal eye field stimulation elicits ocular deviation and saccade suppression. *Neuroreport* 13, 1359-1364 (2002)
124. Morrow MJ: Craniotopic defects of smooth pursuit and saccadic eye movement. *Neurology* 46, 514-521 (1996)
125. Morrow MJ, Sharpe JA: Retinotopic and directional deficits of smooth pursuit initiation after posterior cerebral hemispheric lesions. *Neurology* 43, 595-603 (1993)
126. Morrow MJ, Sharpe JA: Deficits of smooth-pursuit eye movement after unilateral frontal lobe lesions. *Ann Neurol* 37, 443-451 (1995)
127. Mosimann UP, Muri RM, Burn DJ, Felblinger J, O'Brien JT, McKeith IG: Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain* 128, 1267-1276 (2005)
128. Müller C, Wenger S, Fertl L, Auff E: Initiation of visual-guided random saccades and remembered saccades in parkinsonian patients with severe motor-fluctuations. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 7, 101-108 (1994)

129. Munoz DP, Broughton JR, Goldring JE, Armstrong IT: Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Exp Brain Res* 121, 391-400 (1998)
130. Munoz DP, Wurtz RH: Fixation cells in monkey superior colliculus. I. Characteristics of cell discharge. *J Neurophysiol* 70, 559-575 (1993a)
131. Munoz DP, Wurtz RH: Fixation cells in monkey superior colliculus. II. Reversible activation and deactivation. *J Neurophysiol* 70, 576-589 (1993b)
132. Muqit MM, Abou-Sleiman PM, Saurin AT, Harvey K, Gandhi S, Deas E, Eaton S, Payne S, Venner K, Matilla A, Healy DG, Gilks WP, Lees AJ, Holton J, Revesz T, Parker PJ, Harvey RJ, Wood NW, Latchman DS: Altered cleavage and localization of PINK1 to aggresomes in the presence of proteasomal stress. *J Neurochem* 98, 156-169 (2006)
133. Murakami T, Moriwaki Y, Kawarabayashi T, Nagai M, Ohta Y, Deguchi K, Kurata T, Morimoto N, Takehisa Y, Matsubara E, Ikeda M, Harigaya Y, Shoji M, Takahashi R, Abe K: PINK1, a gene product of PARK6, accumulates in alpha-synucleinopathy brains. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 653-654 (2007)
134. Muri RM, Gaymard B, Rivaud S, Vermersch A, Hess CW, Pierrot-Deseilligny C: Hemispheric asymmetry in cortical control of memory-guided saccades. A transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychologia* 38, 1105-1111 (2000)
135. Muri RM, Heid O, Nirkko AC, Ozdoba C, Felblinger J, Schroth G, Hess CW: Functional organisation of saccades and antisaccades in the frontal lobe in humans: a study with echo planar functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65, 374-377 (1998)
136. Muri RM, Rivaud S, Gaymard B, Ploner CJ, Vermersch AI, Hess CW, Pierrot-Deseilligny C: Role of the prefrontal cortex in the control of express saccades. A transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychologia* 37, 199-206 (1999)
137. Muri RM, Vermersch AI, Rivaud S, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C: Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. *J Neurophysiol* 76, 2102-2106 (1996)
138. Neggers SF, Raemaekers MA, Lampmann EE, Postma A, Ramsey NF: Cortical and subcortical contributions to saccade latency in the human brain. *Eur J Neurosci* 21, 2853-2863 (2005)
139. Newsome WT, Pare EB: A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). *J Neurosci* 8, 2201-2211 (1988)
140. Nyffeler T, Pierrot-Deseilligny C, Felblinger J, Mosimann UP, Hess CW, Muri RM: Time-dependent hierarchical organization of spatial working memory: a transcranial magnetic stimulation study. *Eur J Neurosci* 16, 1823-1827 (2002)

141. Nyffeler T, Pierrot-Deseilligny C, Pflugshaupt T, von Wartburg R, Hess CW, Muri RM: Information processing in long delay memory-guided saccades: further insights from TMS. *Exp Brain Res* 154, 109-112 (2004)
142. O'Driscoll GA, Alpert NM, Matthyse SW, Levy DL, Rauch SL, Holzman PS: Functional neuroanatomy of antisaccade eye movements investigated with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, 925-929 (1995)
143. O'Driscoll GA, Wolff AL, Benkelfat C, Florencio PS, Lal S, Evans AC: Functional neuroanatomy of smooth pursuit and predictive saccades. *Neuroreport* 11, 1335-1340 (2000)
144. O'Sullivan EP, Jenkins IH, Henderson L, Kennard C, Brooks DJ: The functional anatomy of remembered saccades: a PET study. *Neuroreport* 6, 2141-2144 (1995)
145. O'Sullivan JD, Maruff P, Tyler P, Peppard RF, McNeill P, Currie J: Unilateral pallidotomy for Parkinson's disease disrupts ocular fixation. *J Clin Neurosci* 10, 181-185 (2003)
146. Olk B, Chang E, Kingstone A, Ro T: Modulation of antisaccades by transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field. *Cereb Cortex* 16, 76-82 (2006)
147. Ozyurt J, Rutschmann RM, Greenlee MW: Cortical activation during memory-guided saccades. *Neuroreport* 17, 1005-1009 (2006)
148. Park J, Lee G, Chung J: The PINK1-Parkin pathway is involved in the regulation of mitochondrial remodeling process. *Biochem Biophys Res Commun* 378, 518-523 (2009)
149. Park J, Lee SB, Lee S, Kim Y, Song S, Kim S, Bae E, Kim J, Shong M, Kim JM, Chung J: Mitochondrial dysfunction in *Drosophila* PINK1 mutants is complemented by parkin. *Nature* 441, 1157-1161 (2006)
150. Petit L, Dubois S, Tzourio N, Dejudin S, Crivello F, Michel C, Etard O, Denise P, Roucoux A, Mazoyer B: PET study of the human foveal fixation system. *Hum Brain Mapp* 8, 28-43 (1999)
151. Petit L, Orssaud C, Tzourio N, Crivello F, Berthoz A, Mazoyer B: Functional anatomy of a prelearned sequence of horizontal saccades in humans. *J Neurosci* 16, 3714-3726 (1996)
152. Piccoli C, Sardanelli A, Scrima R, Ripoli M, Quarato G, D'Aprile A, Bellomo F, Scacco S, De Michele G, Filla A, Iuso A, Boffoli D, Capitanio N, Papa S: Mitochondrial Respiratory Dysfunction in Familial Parkinsonism Associated with PINK1 Mutation. *Neurochem Res* (2008)
153. Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Muri RM: Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* 17, 17-25 (2004)

154. Pierrot-Deseilligny C, Muri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Demeret S, Rivaud-Pechoux S: Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 126, 1460-1473 (2003)
155. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y: Cortical control of memory-guided saccades in man. *Exp Brain Res* 83, 607-617 (1991a)
156. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y: Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain* 114 ( Pt 3), 1473-1485 (1991b)
157. Pierrot-Deseilligny C, Rosa A, Masmoudi K, Rivaud S, Gaymard B: Saccade deficits after a unilateral lesion affecting the superior colliculus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54, 1106-1109 (1991c)
158. Pierrot-Deseilligny C, Muri RM, Nyffeler T, Milea D: The role of the human dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behavior. *Ann N Y Acad Sci* 1039, 239-251 (2005)
159. Pierrot-Deseilligny C, Ploner CJ, Muri RM, Gaymard B, Rivaud-Pechoux S: Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans. *Ann N Y Acad Sci* 956, 216-229 (2002)
160. Ploner CJ, Gaymard B, Rivaud S, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C: Temporal limits of spatial working memory in humans. *Eur J Neurosci* 10, 794-797 (1998)
161. Ploner CJ, Gaymard BM, Ehrle N, Rivaud-Pechoux S, Baulac M, Brandt SA, Clemenceau S, Samson S, Pierrot-Deseilligny C: Spatial memory deficits in patients with lesions affecting the medial temporal neocortex. *Ann Neurol* 45, 312-319 (1999a)
162. Ploner CJ, Gaymard BM, Rivaud-Pechoux S, Baulac M, Clemenceau S, Samson S, Pierrot-Deseilligny C: Lesions affecting the parahippocampal cortex yield spatial memory deficits in humans. *Cereb Cortex* 10, 1211-1216 (2000)
163. Ploner CJ, Gaymard BM, Rivaud-Pechoux S, Pierrot-Deseilligny C: The prefrontal substrate of reflexive saccade inhibition in humans. *Biol Psychiatry* 57, 1159-1165 (2005)
164. Ploner CJ, Rivaud-Pechoux S, Gaymard BM, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C: Errors of memory-guided saccades in humans with lesions of the frontal eye field and the dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 82, 1086-1090 (1999b)
165. Poole AC, Thomas RE, Andrews LA, McBride HM, Whitworth AJ, Pallanck LJ: The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial morphology. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2008)
166. Prestel J, Gempel K, Hauser TK, Schweitzer K, Prokisch H, Ahting U, Freudenstein D, Bueltmann E, Naegele T, Berg D, Klopstock T, Gasser T: Clinical and molecular characterisation of a Parkinson family with a novel PINK1 mutation. *J Neurol* (2008)

167. Pridgeon JW, Olzmann JA, Chin LS, Li L: PINK1 Protects against Oxidative Stress by Phosphorylating Mitochondrial Chaperone TRAP1. *PLoS Biol* 5, e172 (2007)
168. Rambold H, Sprenger A, Helmchen C: Effects of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in humans. *J Neurophysiol* 88, 1220-1233 (2002)
169. Rascol O, Clanet M, Montastruc JL, Simonetta M, Soulier-Esteve MJ, Doyon B, Rascol A: Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. Evidence for involvement of dopaminergic systems. *Brain* 112 ( Pt 5), 1193-1214 (1989)
170. Rascol O, Sabatini U, Simonetta-Moreau M, Montastruc JL, Rascol A, Clanet M: Square wave jerks in parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54, 599-602 (1991)
171. Rashbass C: The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *J Neurophysiol* 159, 326-338 (1961)
172. Rivaud S, Muri RM, Gaymard B, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C: Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp Brain Res* 102, 110-120 (1994)
173. Rivaud-Pechoux S, Vermersch AI, Gaymard B, Ploner CJ, Bejjani BP, Damier P, Demeret S, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C: Improvement of memory guided saccades in parkinsonian patients by high frequency subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68, 381-384 (2000)
174. Rivaud-Pechoux S, Vidailhet M, Brandel JP, Gaymard B: Mixing pro- and antisaccades in patients with parkinsonian syndromes. *Brain* 130, 256-264 (2007)
175. Rohe CF, Montagna P, Breedveld G, Cortelli P, Oostra BA, Bonifati V: Homozygous PINK1 C-terminus mutation causing early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 56, 427-431 (2004)
176. Rottach KG, Riley DE, DiScenna AO, Zivotofsky AZ, Leigh RJ: Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol* 39, 368-377 (1996)
177. Shaunak S, O'Sullivan E, Blunt S, Lawden M, Crawford T, Henderson L, Kennard C: Remembered saccades with variable delay in Parkinson's disease. *Mov Disord* 14, 80-86 (1999)
178. Shipp S, de Jong BM, Zihl J, Frackowiak RS, Zeki S: The brain activity related to residual motion vision in a patient with bilateral lesions of V5. *Brain* 117 ( Pt 5), 1023-1038 (1994)
179. Silvestri L, Caputo V, Bellacchio E, Atorino L, Dallapiccola B, Valente EM, Casari G: Mitochondrial import and enzymatic activity of PINK1 mutants associated to recessive parkinsonism. *Hum Mol Genet* 14, 3477-3492 (2005)

180. Sommer MA, Tehovnik EJ: Reversible inactivation of macaque frontal eye field. *Exp Brain Res* 116, 229-249 (1997)
181. Sparks D, Rohrer WH, Zhang Y: The role of the superior colliculus in saccade initiation: a study of express saccades and the gap effect. *Vision Res* 40, 2763-2777 (2000)
182. Sprenger A, Rottach K, Heide W: Okulographische Methoden. *Klin Neurophysiol* 31, 199-203 (2000)
183. Takatori S, Ito G, Iwatsubo T: Cytoplasmic localization and proteasomal degradation of N-terminally cleaved form of PINK1. *Neurosci Lett* (2007)
184. Tan EK, Yew K, Chua E, Puvan K, Shen H, Lee E, Puong KY, Zhao Y, Pavanni R, Wong MC, Jamora D, de Silva D, Moe KT, Woon FP, Yuen Y, Tan L: PINK1 mutations in sporadic early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 21, 789-793 (2006)
185. Tang B, Xiong H, Sun P, Zhang Y, Wang D, Hu Z, Zhu Z, Ma H, Pan Q, Xia JH, Xia K, Zhang Z: Association of PINK1 and DJ-1 confers digenic inheritance of early-onset Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 15, 1816-1825 (2006)
186. Toft M, Myhre R, Pielsticker L, White LR, Aasly JO, Farrer MJ: PINK1 mutation heterozygosity and the risk of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 82-84 (2007)
187. Um JW, Stichel-Gunkel C, Lubbert H, Lee G, Chung KC: Molecular interaction between parkin and PINK1 in mammalian neuronal cells(). *Mol Cell Neurosci* (2009)
188. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW: Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304, 1158-1160 (2004a)
189. Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, Ialongo T, Frontali M, Albanese A, Wood NW: Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet* 68, 895-900 (2001)
190. Valente EM, Brancati F, Ferraris A, Graham EA, Davis MB, Breteler MM, Gasser T, Bonifati V, Bentivoglio AR, De Michele G, Durr A, Cortelli P, Wassilowsky D, Harhangi BS, Rawal N, Caputo V, Filla A, Meco G, Oostra BA, Brice A, Albanese A, Dallapiccola B, Wood NW: PARK6-linked parkinsonism occurs in several European families. *Ann Neurol* 51, 14-18 (2002)
191. Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Caputo V, Romito L, Albanese A, Dallapiccola B, Bentivoglio AR: PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 56, 336-341 (2004b)

192. van Nuenen BF, Weiss MM, Bloem BR, Reetz K, van Eimeren T, Lohmann K, Hagenah J, Pramstaller PP, Binkofski F, Klein C, Siebner HR: Heterozygous carriers of a Parkin or PINK1 mutation share a common functional endophenotype. *Neurology* (2008)
193. van Stockum S, Macaskill M, Anderson T, Dalrymple-Alford J: Don't look now or look away: Two sources of saccadic disinhibition in Parkinson's disease? *Neuropsychologia* (2008)
194. Ventre J, Zee DS, Papageorgiou H, Reich S: Abnormalities of predictive saccades in hemi-Parkinson's disease. *Brain* 115 ( Pt 4), 1147-1165 (1992)
195. Vermersch AI, Gaymard BM, Rivaud-Pechoux S, Ploner CJ, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C: Memory guided saccade deficit after caudate nucleus lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66, 524-527 (1999)
196. Vermersch AI, Rivaud S, Vidailhet M, Bonnet AM, Gaymard B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C: Sequences of memory-guided saccades in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 35, 487-490 (1994)
197. Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N, Pillon B, Bonnet AM, Gaymard B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C: Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol* 35, 420-426 (1994)
198. Wang D, Qian L, Xiong H, Liu J, Neckameyer WS, Oldham S, Xia K, Wang J, Bodmer R, Zhang Z: Antioxidants protect PINK1-dependent dopaminergic neurons in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 13520-13525 (2006)
199. Waterston JA, Barnes GR, Greal MA, Collins S: Abnormalities of smooth eye and head movement control in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 39, 749-760 (1996)
200. Weihofen A, Thomas KJ, Ostaszewski B, Cookson M, Selkoe DJ: Pink1 forms a multi-protein complex with Miro and Milton, linking Pink1 function to mitochondrial trafficking. *Biochemistry* (2009)
201. Weng YH, Chou YH, Wu WS, Lin KJ, Chang HC, Yen TC, Chen RS, Wey SP, Lu CS: PINK1 mutation in Taiwanese early-onset parkinsonism : Clinical, genetic, and dopamine transporter studies. *J Neurol* 254, 1347-1355 (2007)
202. White OB, Saint-Cyr JA, Tomlinson RD, Sharpe JA: Ocular motor deficits in Parkinson's disease. II. Control of the saccadic and smooth pursuit systems. *Brain* 106 (Pt 3), 571-587 (1983)
203. Wipfli M, Felblinger J, Mosimann UP, Hess CW, Schlaepfer TE, Muri RM: Double-pulse transcranial magnetic stimulation over the frontal eye field facilitates triggering of memory-guided saccades. *Eur J Neurosci* 14, 571-575 (2001)
204. Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Yao Z, Abramov AS, Miljan EA, Keen G, Stanyer L, Hargreaves I, Klupsch K, Deas E, Downward J, Mansfield L, Jat P, Taylor J, Heales S, Duchon MR, Latchman D, Tabrizi SJ, Wood NW: PINK1 is necessary

- for long term survival and mitochondrial function in human dopaminergic neurons. *PLoS ONE* 3, e2455 (2008)
205. Yang Q, Kapoula Z: TMS over the left posterior parietal cortex prolongs latency of contralateral saccades and convergence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45, 2231-2239 (2004)
206. Yang Y, Gehrke S, Imai Y, Huang Z, Ouyang Y, Wang JW, Yang L, Beal MF, Vogel H, Lu B: Mitochondrial pathology and muscle and dopaminergic neuron degeneration caused by inactivation of *Drosophila* Pink1 is rescued by Parkin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 10793-10798 (2006)
207. Yang Y, Ouyang Y, Yang L, Beal MF, McQuibban A, Vogel H, Lu B: Pink1 regulates mitochondrial dynamics through interaction with the fission/fusion machinery. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2008)
208. Zadikoff C, Rogaeva E, Djarmati A, Sato C, Salehi-Rad S, George-Hyslop P, Klein C, Lang AE: Homozygous and heterozygous PINK1 mutations: considerations for diagnosis and care of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 21, 875-879 (2006)
209. Zangemeister WH, Canavan AG, Hoemberg V: Frontal and parietal transcranial magnetic stimulation (TMS) disturbs programming of saccadic eye movements. *J Neurol Sci* 133, 42-52 (1995)
210. Zhou C, Huang Y, Shao Y, May J, Prou D, Perier C, Dauer W, Schon EA, Przedborski S: The kinase domain of mitochondrial PINK1 faces the cytoplasm. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2008)

## 7 Danksagung

Als Erstes möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Dr. Kömpf, Direktor der Klinik für Neurologie, dafür bedanken, dass ich in seiner Klinik Augenbewegungsstörungen experimentell untersuchen konnte und mir die Räumlichkeiten sowie die Geräte des Okulomotorik-Labors zur Verfügung standen.

Insbesondere Herrn Prof. Dr. Helmchen danke ich für das Überlassen des Themas, seine sehr engagierte Betreuung und die wertvolle Unterstützung während der Anfertigung der Dissertation. Seine Ratschläge und Förderung halfen mir sehr bei meiner ersten wissenschaftlichen Publikation und den Kongressbeiträgen.

Gleichermaßen bin ich Herrn PD Dr. Kimmig zu großem Dank verpflichtet. Er unterstützte mich nicht nur bei der Durchführung der Studie, sondern trug mit seinen Korrekturvorschlägen in hohem Maß zum Gelingen meiner Arbeit sowie der Publikationen bei.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Sprenger für seine umfassende und tatkräftige Unterstützung sowohl bei der Durchführung der okulomotorischen Messungen, der Datenauswertung als auch für seine inhaltlichen Ratschläge.

Bedanken möchte ich mich ferner bei der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Klein für die Projektplanung und die Rekrutierung der PINK1-Mutationsträger.

Auch allen hier nicht Genannten bin ich für die vielfältige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit dankbar.

Möglich gemacht wurde diese Studie jedoch erst durch die vielen Probanden. Insbesondere den Parkinson Patienten bin ich dankbar, dass sie lange Wege und Mühe auf sich genommen haben, um an dieser Studie teilzunehmen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und allen Freunden bedanken, die mich bei dieser Dissertation so großartig unterstützt haben.