

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

Direktor Prof. Dr. med. K.M. Einhäupl

DISSERTATION

Direktionaler Bias der initialen visuellen Exploration

Ein Neglect-Symptom beim Morbus Parkinson

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Thomas Trottenberg
aus Ahlen/Westf.

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. Karl Max Einhäupl, Berlin
 2. Prof. Dr. med. Werner Poewe, Innsbruck
 3. Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, Dresden

Eingereicht im Januar 2001

Datum der Promotion: 25.01.02

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das spontane visuelle Explorationsverhalten von 31 Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom und von 17 gesunden Kontrollpersonen aus der gleichen Altersgruppe systematisch untersucht. Die Analyse der initialen visuellen Exploration (IVE) wurde mit Hilfe von Texturvorlagen durchgeführt, die aus Elementen der Texton-Forschung aufgebaut waren und die einen attentiven okulomotorischen Suchvorgang voraussetzten. Da ein Teil der Vorlagen differente Zielelemente in der linken und rechten Hälfte beinhaltete, konnte aus den Antworten der Versuchspersonen über das zuerst entdeckte Zielelement, auf die Seite der initialen Exploration geschlossen werden. In einer vorherigen Studie konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Normalpersonen ihre Exploration in der linken Hälfte der Vorlagen beginnt, während die meisten Neglect-Patienten mit rechtshemisphäralen Läsionen auf der rechten Seite anfangen. Standarduntersuchungen auf Neglect-Symptome (Linienteilungstest, Ausstreichtest, doppelseitige simultane Stimulation) wurden bei unseren Versuchspersonen als Referenztests ebenfalls durchgeführt.

Bei der IVE-Aufgabe starteten 65 Prozent der gesunden Kontrollpersonen und 64 Prozent der Parkinson-Patienten mit überwiegender Beeinträchtigung der rechten Körperhälfte (RPD) und linkshemisphäral betontem Dopamindefizit den Suchvorgang erwartungsgemäß auf der linken Seite des Texturenfeldes. Im Gegensatz zu dieser Verteilung zeigten nur 12 Prozent der Parkinson-Patienten mit vornehmlicher linksseitiger Beteiligung (LPD) eine linksgerichtete IVE, während der Rest keine (35%) bzw. eine rechtsseitige (53%) Bevorzugung bei der initialen Exploration aufwies, die damit IVE-Veränderungen bei Neglect-Patienten glich. Die Ergebnisse der Referenztests ergaben bei keiner Untersuchungsgruppe einen Hinweis auf eine spatiale Vernachlässigung.

Das atypische Explorationsverhalten der vornehmlich linksbetroffenen Parkinsongruppe sollte im Zusammenhang mit jüngst entwickelten Konzepten zur Aufmerksamkeitsregulation interpretiert werden, welche eine frühe automatische Orientierung in Richtung des ipsiläsionalen Halbraumes als milde Neglect-Manifestation bzw. als Residualzustand nach einem Hemineglect ansehen. Da dieser subtile Orientierungsvorzug, verglichen mit schwereren und offensichtlicheren klinischen Symptomen des Neglects, weniger einem

Kompensationsmechanismus unterliegt, ist die Sensitivität der IVE-Untersuchung bei Patienten mit einem aus chronischen Störungen resultierenden subklinischen Neglect höher, als die der konventionellen Tests.

Die vorliegenden Ergebnisse steuern dem komplexen Bild der kognitiven und visuospatialen Veränderungen bei Parkinson-Patienten wichtige neue Aspekte bei. Des weiteren ergänzen unsere Resultate das bisherige Wissen über Neglect-Mechanismen sowie über die Rolle dopaminerger Transmittersysteme bei der Regulation von Aufmerksamkeit. Über dies ermutigen die vorliegenden Ergebnisse zu systematischen Untersuchungen von Effekten dopaminerger Medikamente auf Neglect-Phänomene.

Summary

In the present study side preferences in spontaneous visual exploration were assessed systematically in 31 patients with idiopathic Parkinson's disease and 17 age-matched controls. The analysis of the initial visual exploration (IVE) was based on the exploration of texture-arrays derived from texton research requiring attentive oculomotor scanning. Since the left and right half of the arrays contained two different target-elements respectively the side of initial exploration could be deduced from the response of the subject which of the two target-elements was discovered at first. As shown in a previous study most healthy subjects exhibit a marked asymmetry of IVE with a strong left-sided bias when assessed by this paradigm while most neglect-patients with structural right hemispheric lesions initiate exploration in the right half of the arrays. Standard assessments for symptoms of neglect (i.e. line bisection, line cancellation and double simultaneous stimulation) were performed as reference tests in our patients.

In the IVE-task 65 percent of normal controls and 64 percent of patients with predominant involvement of the right body half (RPD) started exploration expectedly on the left half of the arrays. In contrast to this distribution only 12 percent of patients with predominantly left-sided disease (LPD) showed a leftward IVE while the rest had an ambiguous (35%) or rightward (53%) directional bias for initial exploration and thus a behavior that corresponded to the IVE-abnormalities found in neglect-patients. The results of the reference-assessments did not reveal further signs of neglect in any of the patient-groups.

The atypical IVE in patients with predominantly left-sided Parkinson's disease should be interpreted in the context of recent concepts of attention postulating that a bias in early spontaneous orientation directed to the ipsilesional hemifield reflects a mild and residual manifestation of hemineglect. Since this subtle orientational bias is less subject to compensation than more conspicuous clinical signs of neglect sensitivity is higher in IVE-testing than in conventional neglect-assessments in chronic disorders with subclinical neglect.

The present findings contribute a new aspect to the complex picture of cognitive and visuospatial abnormalities in Parkinson's disease. Furthermore our results extend previous knowledge on the mechanisms of neglect and the role of dopamine in the mediation of attention. Additionally our results encourage systematic investigations on dopaminergic medication effects on neglect phenomena.

Schlagwörter:

Morbus Parkinson, Dopamin, visuelle Exploration, Neglect

Keywords:

Parkinson's Disease, dopamine, visual exploration, neglect

1	Einleitung	1
1.1	Ausgangspunkte der Arbeit	1
1.1.1	<i>Klassifikation visuell-räumlicher Prozesse</i>	3
1.1.2	<i>Prämissen und Besonderheiten bei der Untersuchung von Hemiparkinson-Patienten</i>	4
1.1.3	<i>Psychologische Grundlagen zur Aufmerksamkeit</i>	7
1.1.3.1	Generelle Reaktionsbereitschaft („alertness“)	8
1.1.3.2	Selektive Aufmerksamkeit („selective attention“)	9
1.1.3.3	Vigilanz („vigilance“)	11
1.1.4	<i>Funktionen selektiver Aufmerksamkeit</i>	11
1.1.4.1	Warum wird Information selektiert ?	11
1.1.4.2	Nach welchen Kriterien erfolgt die Selektion ?	12
1.1.4.3	Auf welcher Stufe wird selektiert ?	13
1.1.5	<i>Konzepte der selektiven Aufmerksamkeit</i>	13
1.1.5.1	Ortsbasierte selektive Aufmerksamkeit	13
1.1.5.2	Objektbasierte selektive Aufmerksamkeit	14
1.1.6	<i>Neurobiologisches Modell der selektiven Aufmerksamkeit</i>	15
1.1.7	<i>Einführung in das Neglect-Syndrom</i>	18
1.1.7.1	Klinik und Tests der Hauptsymptome	20
	A) <i>Attentionaler oder sensorischer Neglect</i>	20
	B) <i>Extinktionsphänomene</i>	22
	C) <i>Intentional-motorischer Neglect</i>	23
	D) <i>Räumlicher, hemispatialer Neglect</i>	25
	E) <i>Personeller Neglect</i>	26
1.1.7.2	Erklärungstheorien und Mechanismen des Neglect-Syndrom	26
	A) <i>Hypothesen zur Pathogenese der attentionalen Störung</i>	27
	B) <i>Hypothesen zur Pathogenese der intentionalen Störung</i>	33
	C) <i>Hypothesen zur Pathogenese der repräsentationalen Störung</i>	34

1.1.8	<i>Das dopaminerge Systems und die Entstehung von Neglect-Syndromen</i>	37
1.2	Herleitung der Aufgabenstellung	40
2	Methodik	43
2.1	Charakteristika der Versuchspersonen	43
2.1.1	<i>Einschlusskriterien</i>	43
2.1.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	44
2.1.3	<i>Gruppenzuteilung der Versuchspersonen</i>	49
2.1.4	<i>Spezifische Medikation</i>	50
2.2	Das IVE-Paradigma	51
2.2.1	<i>Psychologische Grundlagen zur Versuchsmethodik</i>	51
2.2.1.1	Erweiterung durch die Merkmalsintegrationstheorie von Treisman	52
2.2.1.2	Anwendung der FIT zur Untersuchung visuospatialer Aufmerksamkeit	54
2.2.1.3	Die Textontheorie von Bela Julesz	55
2.2.1.4	Anwendung der Textontheorie auf unser Stimulusmaterial	57
2.2.2	<i>Aufbau der Explorationsvorlagen-Serie</i>	58
2.2.3	<i>Versuchsablauf bei der Untersuchung der IVE</i>	60
2.2.3.1	Standardversuchsprozedur	60
2.2.3.2	Vergleichsversuchsprozedur	61
2.2.3.3	Unterschied des gewählten Verfahrens zur Prozedur von Hättig	62
2.3	Konventionelle Neglect-Tests	64
2.3.1	<i>Linien-Teilungs-Test</i>	64
2.3.2	<i>Ausstreich-Test</i>	65
2.3.3	<i>Konfrontationstest</i>	65
2.4	Datenanalyse	65
3	Ergebnisse	67

3.1	Der IVE-Versuch	67
3.1.1	<i>Untersuchung der zwei Versuchsparadigmen</i>	67
3.1.2	<i>Einfluss des Dopamindefizits auf die IVE</i>	69
3.1.3	<i>Einfluss der klinischen Asymmetrie auf die IVEA der PD-Patienten</i>	72
3.1.4	<i>Untersuchung der potentiellen Medikamenteneffekte</i>	73
3.1.5	<i>Betrachtung von Versuchsauslassungen und Fehlbenennungen</i>	76
3.2	Referenztests	77
3.2.1	<i>Linien-Teilungs-Test</i>	77
3.2.2	<i>Ausstreich-Test</i>	78
3.2.3	<i>Konfrontationstest</i>	79
3.3	Störgrößeneffekte	79
4	Diskussion	81
4.1	Asymmetrie der IVE bei gesunden Individuen	81
4.1.1	<i>Direktionale Abweichung der prototypischen Hemisphärenasymmetrie</i>	83
4.1.2	<i>Graduelle Abweichung der prototypischen Hemisphärenasymmetrie</i>	84
4.1.3	<i>Asymmetrie des individuellen Aktivierungs-Systems</i>	84
4.2	Asymmetrie der IVE bei Parkinson-Patienten	87
4.2.1	<i>Rechtsgerichtete IVE bei LPD-Patienten: die Motor-Hypothese</i>	90
4.2.2	<i>Rechtsgerichtete IVE bei LPD-Patienten: die Attentionale-Hypothese</i>	93
4.3	Konventionelle Neglect-Untersuchungen bei gesunden Individuen	95
4.3.1	<i>Ausstreichtest</i>	95
4.3.2	<i>Linienteilungstest</i>	96
4.4	Konventionelle Neglect-Untersuchungen bei Parkinson-Patienten	96
4.5	Ausblick und weitere Forschungsansätze	97

6	Literaturverzeichnis	101
7	Anhang A	114
8	Anhang B	119

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Medianschnitt der linken Hemisphäre.....	37
Abbildung 2: Texton-identische Bildelemente „10“ und „2“ nach Julesz	56
Abbildung 3: Textur- und Distraktorelemente	58
Abbildung 4: Kontroll-Explorationsvorlage „10-10“.....	59
Abbildung 5: Test-Explorationsvorlage „10-01“	59
Abbildung 6: Zusammenhang der Linksexplorationsindices im Standard- und Vergleichsversuch.....	68
Abbildung 7: Prozentualer Anteil der Links-, Rechts- und nicht klassifizierbaren Explorierern	70
Abbildung 8: Box-plot der Linksexplorationsindices	71
Abbildung 9: Korrelationsplot des Linksexplorationsindex mit der Erkrankungsschwere	73
Abbildung 10: Linksexplorations-Index der LPD-Patienten vor und nach Medikation	76
Abbildung 11: Verteilung von Asymmetrie-Scores bei drei unterschiedlichen Aufgaben	86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Komponenten der Aufmerksamkeit	8
Tabelle 2: Kodierungsschema der EHI-Items	45
Tabelle 3: Charakteristika der Versuchspersonengruppen.	50
Tabelle 4: Behandlung der Patienten.....	51
Tabelle 5: Darstellung des Zusammenhangs zwischen für die drei VPN-Gruppen	68
Tabelle 6: Darstellung des prozentualen Explorationsverhaltens.....	70
Tabelle 7: VPN-Gruppenvergleiche der Linksexplorationsindices.....	72
Tabelle 8: Behandlungseffekt auf die Explorationspräferenz.	74
Tabelle 9: Erkrankungsdauer und Erkrankungsschwere für beide Parkinson-Gruppen.	75
Tabelle 10: Fehlerraten und Auslassungen.....	76
Tabelle 11: Ergebnisse der Linien-Teilungs-Tests.	77
Tabelle 12: Varianzanalytische Daten der Linien-Teilungs-Tests mit den jeweiligen F- Werten der ANOVA.	78
Tabelle 13: Prüfung der Störgrößen auf Gruppenunterschiede.	79
Tabelle 14: Einzelgruppenvergleiche der Depressions- und Demenzwerte.....	80

Abkürzungen

6-OHDA	6-Hydroxydopamin	IVEA	Initiale visuelle Explorationsasymmetrie
ACC	Anteriorer Cortex Cinguli	LEI	Linksexplorationsindex
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem	LPD	Left Parkinson's Disease
CS	Corpus Striatum	LVF	Left Visual Field
deNovo	unbehandelter Patient	MMS	Mini-Mental-Scale
DLFK	Dorsolateraler frontaler Kortex	MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6- Tetrahydropyridine
EEG	Elektroenzephalogramm	MVB	Mediales Vorderhirnbündel
EK	Entorhinaler Kortex	NST	Nigrostriataler Trakt
ERP	Evoziertes Potential	PD	Parkinson's Disease
FIT	Feature Integration Theory	PET	Positronen Emissions Tomographie
fMRT	Funktionelle Kernspintomographie	UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
GDS	Geriatric Depression Scale	REM	Rapid Eye Movements
IPS	Idiopathisches Parkinson- Syndrom	RPD	Right Parkinson's Disease
IVE	Initiale visuelle Exploration	RVF	Right Visual Field
		VPN	Versuchsperson

1 Einleitung

„Denn was fängt man am jüngsten Tag, wenn die menschlichen Werke gewogen werden,
mit drei Abhandlungen über die Ameisensäure an?! Andererseits,
was weiß man vom jüngsten Tag, wenn man nicht einmal weiß,
was alles bis dahin aus der Ameisensäure werden kann?!“
M.o.E., Robert Musil

1.1 Ausgangspunkte der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit geht es um eine spezielle neuropsychologische Untersuchung von Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Symptomatik als Korrelat des lateralisierten nigrostriatalen Dopamindefizites. Der Kern der neuropsychologischen Untersuchung stellt die Analyse der direktionalen visuellen Exploration als subklinisches Korrelat eines Neglect-Syndroms dar. Im folgenden Kapitel soll zunächst eine kurze Herleitung für die Zusammenhangsvermutung dieser neuropsychologischen Störung mit der Parkinson-Erkrankung gegeben werden, bevor dies in den anschließenden Kapiteln genauer ausgeführt wird.

Neglect ist definiert worden als ein Unvermögen bedeutungsvolle Stimuli zu bemerken, zu beantworten oder sich orientierend darauf hin zu wenden, welche auf der Gegenseite einer Hirnläsion dargeboten werden und die nicht durch ein primäres sensorisches oder motorisches Defizit erklärt werden [Heilman 1979]. Ein kontraläsionales Neglect-Syndrom ist in der Literatur als Resultat von Hirnschädigungen verschiedener Lokalisation beschrieben worden. Beeinträchtigungen des dorsolateralen Frontallappens [Vallar and Perani 1986; Damasio et al. 1980], des inferioren Parietallappens [Heilman and Valenstein 1979], des Gyrus cingulus [Heilman and Valenstein 1972], des Neostriatum [Caplan et al. 1990; Hier et al. 1977], des Thalamus [Watson and Heilman 1979], des lateralen Hypothalamus [Ross and Stewart 1981] und der Formatio reticularis [Cappa and Vallar 1992] sind beim Menschen oder beim Tier in

ursächlichem Zusammenhang¹ mit Vernachlässigungssyndromen dargestellt worden. Viele dieser Strukturen sind über dopaminerge Transmittersysteme verbunden. So wird beispielsweise die neglect-induzierende Schädigung des lateralen Hypothalamus beim Menschen mit einer Störung der aufsteigenden dopaminergen Bahnen im medialen Vorderhirnbündel vom Mittelhirn zum Neostriatum, dem frontalen Kortex und dem Gyrus cingulus begründet [Ross and Stewart 1981].

Unser Interesse an einem möglichen Zusammenhang zwischen dem neuropsychologischen Neglect-Syndrom und dopaminergen Transmittersystemen wurde zudem auch durch die Kenntnis von drei Einzelfallberichten angeregt, welche verschiedene Dopaminagonisten in der Behandlung eines persistierenden Neglect-Syndroms beim Menschen erfolgreich eingesetzt haben. Erstens konnte Patienten durch eine Behandlung mit Ritalin bzw. Bromocriptin geholfen werden, die unter einem akinetischen Mutismus, einer schweren Form des motorischen Neglects [Watson and Heilman 1979], nach Läsion des retikulären Aktivierungssystems [Daly and Love 1958] bzw. nach Schädigung des anterolateralen Hypothalamus [Ross and Stewart 1981] litten. Zweitens konnten Fleet und Mitarbeiter [Fleet et al. 1987] einen positiven Effekt von Bromocriptin bei zwei Patienten mit akutem bzw. chronischem Neglect-Syndrom durch neuropsychologische Tests belegen.

Die wohl am besten beschriebene neuro-degenerative Erkrankung mit vorwiegendem Befall des dopaminergen Systems ist das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS, Morbus Parkinson²,

¹ Die Zusammenhänge zwischen verschiedenen, nach einer Hirnschädigung auftretenden Störungen sind natürlich so komplex, dass sie durch die globale Aussage, es bestehe oder es bestehe kein ursächlicher Zusammenhang, im Grund nicht adäquat wiedergegeben werden. Erfolgversprechender scheint unter logischen Aspekten eigentlich die Formulierung von Bedingungsnetzen: Als Ursache für ein Ereignis E, z.B. das Auftauchen eines Neglect-Syndroms, lässt sich ein anderes Ereignis ansehen, dessen Auftreten eine (1) notwendige oder (2) hinreichende oder (3) notwendige und hinreichende Bedingung dafür darstellt, dass das Ereignis E zustande kam. Man kann nun wiederum notwendige und hinreichende Bedingungen dafür angeben, dass ein Ereignis, das eine notwendige oder hinreichende Bedingung für das Auftreten eines anderen Ereignisses ist, existiert. Diese Weise fortsetzend erhält man ein weitverzweigtes Netz von Bedingungen, das als Bedingungsnetz für das zuerst betrachtete Ereignis angesehen werden sollte [vgl. Stegmüller 1983]. Es ist trügerisch, simplifizierend die Funktion eines Hirnareals aufgrund der Dysfunktion im Störungsfall nachweisen zu wollen: „Allotting to each area of brain the function, in its undamaged state, of precluding the deficit that characterized behavior when it is damaged does not explain, but merely restates the finding.“ [Kinsbourne 1987]

² Benannt nach dem Erstbeschreiber, dem Londoner Arzt James Parkinson im Jahre 1817

Parkinson-Krankheit, PD). Eine asymmetrische Degeneration des dopaminergen nigrostriatalen Systems ist der zentrale pathogenetische Mechanismus, welcher den motorischen Symptomen des idiopathischen Parkinson-Syndroms zugrunde liegt³. Es wird heute angenommen, dass die Symptome der Parkinson-Krankheit etwa ab einem Ausfall von 50-60 % der Nigrazellen oder ab einer Reduktion von 70-80 % der dopaminergen Terminalen im Striatum klinisch sichtbar werden [Agid 1991]. Die Asymmetrie der motorische Symptome findet ihr Abbild in einer reduzierten dopaminergen Aktivität im Striatum kontralateral zu den ausgeprägteren Bewegungsstörungen [Nahmias et al. 1985]. Ausgeprägte motorische Asymmetrien bei PD-Patienten werden als Hemiparkinson-Syndrom bezeichnet. Die Möglichkeit kognitive Funktionen an Hemiparkinson-Patienten zu untersuchen, stellt damit eine elegante Methode zur Erforschung der Modulation „visuell räumlicher Prozesse“ durch das nigrostriatale System dar. Die Frage, was man unter „visuell-räumlichen Prozessen“ versteht, wird daher im folgenden Abschnitt erläutert. Zudem werden Besonderheiten bei der Untersuchung von Parkinson-Patienten diskutiert.

1.1.1 Klassifikation visuell-räumlicher Prozesse

Visuell-räumliche Prozesse werden als eine Gruppe von komplexen Verhaltensweisen definiert, die sich aus mehreren elementaren Funktionen zusammensetzen. Diese lassen sich in sechs Untergruppen aufteilen, die im Ausmaß ihrer individuellen visuellen, motorischen und kognitiven Beteiligungen differieren. Durch die nahtlosen Übergänge zwischen den Gruppen ist eine gewisse Willkür nicht vermeidbar.

Es werden unterschieden: 1. *visuell-sensorische* Fähigkeiten, welche z.B. mit Tests der Farbwahrnehmung oder der visuellen Genauigkeit geprüft werden können; 2. *visuoperzeptive* Fähigkeiten, welche sich weiter unterteilen lassen in diskriminative und wiedererkennende Funktionen und sich einerseits durch Linien-Orientierungstests, eingebettete Figuren bzw.

³ Obwohl sich der Morbus Parkinson aufgrund der apparativen Diagnostik heute relativ sicher diagnostizieren lässt, kommt es insbesondere bei der Differenzialdiagnose zu anderen systemdegenerativen Erkrankungen auch in spezialisierten Zentren zu Fehldiagnosen in bis zu 20 % der Fälle. [Rajput et al. 1991]

andererseits durch Tests mit bekannten Örtlichkeiten und Gesichtern untersuchen lassen; 3. *visuomotorische* Fähigkeiten, die mit Zeichnungsreproduktionstests geprüft werden können; 4. *visuospatial-attentive* Funktionen, die z.B. mit visuellen Suchaufgaben, wie auch in der vorliegenden Arbeit, getestet werden können; 5. *visuospatial-kognitive* Fähigkeiten, die durch Tests der räumlichen Antizipationsfähigkeit oder durch Untersuchung des mentalen figuralen Rotationsvermögens geprüft werden kann; und 6. die *körperliche Orientierungsfähigkeit*, wie sie durch Körperhaltetests und Körperteil-Identifikations-Tests ermittelt werden kann.

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die Funktionsstörungen der oben skizzierten Subgruppen bei Parkinson-Patienten nachweisen konnten, jedoch hier nicht näher referiert werden sollen. Eine Übersichtsarbeit findet sich bei Cummings und Huber [*Cummings and Huber 1992*]. Da Neglect-Symptome in erster Linie als Resultat von Störungen der visuospatial-attentiven Funktionen verstanden werden, stehen diese Prozesse im Vordergrund der vorliegenden Untersuchung.

1.1.2 Prämissen und Besonderheiten bei der Untersuchung von Hemiparkinson-Patienten

Bei der Beurteilung visuospatial-attentiver Funktionen bei Hemiparkinson-Patienten als Extremvariante eines lateralisierten Parkinson-Syndroms werden gewöhnlich, so auch in der hier vorliegenden Arbeit, drei begründete Grundannahmen gemacht:

1. Linkshemiparkinson-Patienten (LHP), also Patienten mit einer fast ausschließlichen Parkinson-Symptomatik der linken Extremitäten, weisen vorwiegend eine dopaminerge Dysfunktion der rechten Hemisphäre auf. Bei Rechtshemiparkinson-Patienten (RHP) gilt entsprechend die umgekehrte Annahme [*Nahmias, Garnett, Firnau, and Lang 1985*].

2. Die linke Hirnhälfte ist bei rechtshändigen Individuen besonders in die Verarbeitung linguistischer Prozesse involviert, während die Rechte bevorzugt visuospatiale Funktionen bereitstellt [Warrington 1982; Baxter and Warrington 1983; Warrington et al. 1986].
3. Die asymmetrische dopaminerge Dysfunktion der nigrostriatalen Bahn, welche u.a. für die motorischen Störungen verantwortlich ist, wird durch eine asymmetrische Dysfunktion der Hirnabschnitte parallelisiert, die der gestörten kognitiven Funktion zugrunde liegen [Cummings and Huber 1992].

Die Untersuchung und das Verständnis visuospatialer Fähigkeiten bei Parkinson-Patienten ist mit einer Vielzahl definitorischer, konzeptioneller und methodischer Herausforderungen verbunden. Zu den schwierigsten Problemen bei der Erforschung dieser Prozesse gehört die nahezu unvermeidbare Kontamination der Tests durch motorische Aktionen. Hierbei kann das visuomotorische Versagen einerseits als elementare Störung der Bewegung bei Parkinson-Patienten verstanden werden, andererseits aber auch als Folge eines visuospatial-attentiven Defizits. Brown und Marsden [Brown and Marsden 1986] vermuteten gar ein völliges Verschwinden dieser visuospatialen Defizite bei Parkinson-Patienten, wenn Zeitbegrenzungen und Anforderungen an die manuelle Geschicklichkeit aus den verwendeten Versuchsanordnungen eliminiert würden.

Wenn eine motorische Reaktion in einem Test gefordert wird, so ist die Art der *Medikation*, die Zeitspanne zur letzten Einnahme und ein möglicherweise vorhandenes On/Off-Phänomen bei der Interpretation der Ergebnisse genau zu beurteilen. Im Hinblick auf die Medikation sollte auch die Tatsache bedacht werden, dass mehrere Studien eine durch Anticholinergika hervorgerufene supprimierende Wirkung auf kognitive Funktionen nachgewiesen haben. Eine negative Wirkung auf visuospatiale Funktionen konnte jedoch nicht gefunden werden [Levin et al. 1991].

Das Vorhandensein einer *primären Demenz* ist ein weiterer maßgeblicher Punkt bei der Einschätzung visuospatialer Testergebnisse. Hierbei stellt sich die Frage, ob ein visuospatiales Defizit eine besondere Gruppe von Parkinson-Patienten mit einem isolierten Ausfall *einer* Funktion charakterisiert oder ob es als ein Symptom eines mehr generalisierten, leichten

kognitiven Abbaus verstanden werden muss. Erschwerend kommt hinzu, dass die Demenz bei Parkinson-Patienten unterschiedlich definiert wurde, so dass Kriterien, die zum Syndrom der subkortikalen Demenz führen, nicht unbedingt alle Merkmale einer Demenz nach Beurteilung anhand des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III-R) erfüllen. Weiterhin kann die Demenz beim Morbus Parkinson verschiedener Ätiologie sein. Die intellektuellen Veränderungen können primär als Folge des Dopaminverlustes, einer Kombination von Transmitterverlusten in verschiedenen Systemen einschließlich von Dopamin und Acetylcholin oder einer Verknüpfung einer Parkinson-Erkrankung mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ verstanden werden. Die nicht selten bei Parkinson-Erkrankten zu findende *Depression* oder Stimmungsveränderung, kann die Geschwindigkeit, die Genauigkeit und die Motivation bei visuospatialen Experimenten beeinflussen, so dass sie bei Studien als mögliche intervenierende Variable berücksichtigt werden muss.

Da der Morbus Parkinson eine allmählich progredient verlaufende Erkrankung ist, wird oft von den hinzutretenden kognitiven Störungen angenommen, dass sie sich in einer gewissen Parallelität mit den zunehmenden motorischen Behinderungen entwickeln. Daher werden in vielen Studien gemittelte Test-Scores für Patientengruppen mit einer randomisierten Erkrankungsschwere benutzt, welche sich an den motorischen Defiziten orientieren. Dieses trifft auch für die vorliegende Arbeit zu. Diese Herangehensweise kann jedoch die potentiell anderen Entwicklungsmuster von visuospatialen Ausfällen bei der Parkinson-Erkrankung verwischen und kann eine Ursache für die gegensätzlichen Ergebnisse diesbezüglich in der Literatur darstellen.

1.1.3 *Psychologische Grundlagen zur Aufmerksamkeit*

„Everyone knows what attention is. It is the taking possession by the mind, in clear and vivid form, of one out of what seem several simultaneously possible objects of trains of thought.“
(William James, 1890 in [James 1950])

Da in den folgenden Kapiteln im Zusammenhang mit visuospatial-attentiven Funktionen oft von „Aufmerksamkeitsstörungen“ und „attentionalen⁴ Prozessen“ gesprochen werden wird, sollen an dieser Stellen einige Vorbemerkungen gemacht werden, die eine Einordnung und Definition dessen ermöglichen, was hier behandelt wird.

Ein Jahrhundert nach James' Ausspruch ist die Definition des Aufmerksamkeitsbegriffs wesentlich komplexer und schwieriger geworden. Erdmann sah die „Aufmerksamkeit“ noch als einen nicht weiter zurückzuführenden Faktor an, als die psychische Energie schlechthin, während Mach und Wundt wie auch schon Kant vorher die Aufmerksamkeit als Folge der Willenstätigkeit ansahen [Broadbent 1958; Broadbent 1957]. James selbst wies der Aufmerksamkeit nicht einen Platz im Bewusstsein zu, sondern er setzte sie sozusagen vor das Bewusstsein. Er verstand die Aufmerksamkeit als einen Selektionsprozess von Elementen, die noch nicht im Bewusstsein sind, d.h., einige Elemente dürfen in das Bewusstsein aufsteigen, andere nicht. James war der Meinung, die Aufmerksamkeit sei eine notwendige Bedingung für die Klarheit des Bewusstseins, jedoch keine hinreichende. Zusätzlich sind kognitive Prozesse erforderlich. James betonte die Bedeutung der Aufmerksamkeit bei der Wechselbeziehung zwischen Organismus und Umwelt. Durch die selektive Funktion der Aufmerksamkeit wird eine psychologische Umwelt aus der physikalischen Umwelt herausgelöst, und somit dient die Aufmerksamkeit der Anpassung [James 1950].

Obwohl es heute keine übereinstimmende Definition der Aufmerksamkeit gibt, lassen sich in der Literatur drei dominierende Komponenten finden, die jedoch weder exklusiv noch umfassend sind und sich gegenseitig beeinflussen. Es gibt viele Gründe, um für jede Komponente der Aufmerksamkeit differierende neuronale Substrate anzunehmen, die letztlich jedoch ein

⁴ Im angloamerikanischen Sprachraum wird der Ausdruck „attentional“ benutzt, für den es kein geeignetes deutsches Adjektiv gibt, so dass hier die eingedeutschte Version mit gleicher Bedeutung verwendet werden soll.

gemeinsames System formen. Auf diesem Komponentensystem der Aufmerksamkeit, wie es auch von Posner und Boies [*Posner and Boies 1971*], Posner und Dehaene [*Posner and Dehaene 1994*] sowie Posner und Petersen [*Posner and Petersen 1990*] vertreten wird, fußt die vorliegende Arbeit (siehe Tab. 1). Die Komponenten stellen sich wie folgt dar.

Tabelle 1: Komponenten der Aufmerksamkeit

Komponente:	Funktion:
I. Reaktionsbereitschaft / „alertness“ - tonische Aktivierung / „arousal“ - phasische Aktivierung / „arousal“ II. Selektive Aufmerksamkeit - vorbewusst - bewusst III. Vigilanz	- Tagesfluktuation in der Wachheit/Leistung - plötzliche generalisierte Leistungssteigerung durch einen Warnreiz - Erleichterung der Verarbeitung selektierter Informationen, parallele Prozessierung multipler Eingänge und simultane Pfadaktivierung - willkürliche Verlagerung von Aufmerksamkeit, sequentielle Verarbeitung, limitierte Kapazität Aufrechterhaltung bewusster Aufmerksamkeit über längere Zeit

1.1.3.1 Generelle Reaktionsbereitschaft („alertness“)

Die erste Komponente der Aufmerksamkeit stellt ein System dar, welches eine *generelle* neuronale Bereitschaft („alertness, arousal“) zur Informationsverarbeitung erzeugt, die sowohl durch elektrophysiologische wie behaviorale Veränderungen definiert werden kann. Eine Veränderung der neuronalen Exzitation kann die Art und Weise beeinflussen, wie Stimuli detektiert und verarbeitet werden und hat damit Einfluss auf Verarbeitungsgeschwindigkeit und Fehlerrate. Es beeinflusst dabei jedoch nicht den Aufbau der Information z.B. in den sensorischen Systemen, sondern die Schwelle, ab der dem entsprechenden Stimulus Aufmerksamkeit gezollt wird [*Posner 1978*]. Die Aktivierung kann sich sowohl auf die kognitive Aktivität, als auch auf die prämotorischen und motorische Systeme auswirken. Diese Aktivierung lässt sich in eine *tonische* und eine *phasische* Aktivierung unterteilen. Erstere beschreibt den langsamen Wechsel des Wachheitszustandes eines Individuums im Tagesverlauf, z.B. den Schlaf/Wach-Rhythmus oder das morgendliche Leistungshoch. Letztere meint ein plötzliches Ansteigen der Aktivierung, wie sie beispielsweise nach einem Warnreiz auftritt. Der

phasische Anteil dieses psychophysiologischen Aktivierungskomplexes, stellt auch eine Komponente des räumlichen Orientierungsreflexes⁵ nach Pawlow dar. Als neuronale Substrate gelten dem aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS) im Hirnstamm und Thalamus sowie dem frontalen Kortex besonderes Interesse [Heilman *et al.* 1985a]. Patienten mit Läsionen im rechten Frontallappen sind in ihrer Fähigkeit Warnsignale zur Aktivierung zu nutzen weit mehr eingeschränkt, als linksfrontal geschädigte Patienten [Pardo *et al.* 1991]. Der Hirnstamm und Teile des thalamischen Retikularsystems wirken auf verschiedene Weise. Die Reizung des Retikularsystems im Hirnstammes führt beispielsweise zum Erwachen des Versuchstieres aus dem Schlaf und bewirkt eine relativ lang andauernde Zunahme an Aktivierung, die sich oft auf mehrere Stunden erstreckt. Dies ist als generalisierte Weckreaktion bekannt. Sie bewirkt eine Aktivierung, die sich auf die ganze Hirnrinde ausbreitet. Adaptation tritt erst nach einer relativ großen Zahl von Versuchswiederholungen ein. Im Gegensatz dazu ruft die Reizung des Retikularsystems des Thalamus eine „lokalisierte Reaktion“ hervor, die kürzere Zeit andauert und auf das Gebiet der Hirnrinde beschränkt bleibt, das dem entsprechenden Kern des Thalamus zugeordnet ist. Verhältnismäßig schnell, nach etwa zehn Reizungen, erfolgt hier die Adaptation. Insbesondere auf dieses System, welches durch dopaminerge nigrostriatale Neurone moduliert werden kann, wird später noch genauer einzugehen sein.

1.1.3.2 Selektive Aufmerksamkeit („selective attention“)

Die zweite Komponente stellt einen Selektionsmechanismus für gegebene konkurrierende Umgebungsreize, interne Stimuli oder spezifische mentale Inhalte bereit, mit dessen Hilfe Informationen für die bewusste neuronale Weiterverarbeitung ausgewählt werden und andere supprimiert werden. Sie unterscheidet sich von der phasischen Erregung der ersten Komponente dadurch, dass sie den Organismus nicht für die Reaktion auf jeden beliebigen Reiz vorbereitet. Die selektive Aufmerksamkeit kann durch *exogene* Stimuli auf einen sensorischen Reiz

⁵ Der Orientierungsreflex ist ein integrierter Teil des komplexeren exploratorischen Verhaltens, wird durch die Unbestimmtheit einer neuen Situation modalitätsunspezifisch ausgelöst und richtet sich auf unbekannte Objekte. Er ist ein einheitliches funktionales System, das sich aus folgenden Komponenten zusammensetzt: 1. somatischen (z.B. Kopf-, Augenbewegungen), 2. vegetativen (Herzfrequenz, Pupillenveränderungen...), 3. EEG-Veränderungen, 4. sensorischen Komponenten (Absinken der Wahrnehmungsschwellen)

ausgerichtet werden, z.B. eine plötzliche Bewegung, die im Augenwinkel wahrgenommen wird oder sie kann *endogen* durch ein zentrales Kommando ausgelöst werden, z.B. die Entscheidung, vor dem Überqueren einer Kreuzung nach links und rechts zu schauen. Einige Autoren konnten wiederholt zeigen, dass diese endogene Aufmerksamkeitsverlagerung unterteilt werden kann in eine *offene* Ausrichtung, z.B. in Form einer Kopf- bzw. Augenbewegung sowie eine *verdeckte* Form, welche eine mentale Verlagerung zur Quelle des Reizes beinhaltet [Posner 1980; Posner et al. 1988]. In einem großen Umfang läuft der Prozess der selektiven Aufmerksamkeit automatisch und unbewusst ab, so dass eine parallele simultane Verarbeitung der vielfältigen primären Reizinformationen in gewissem Grad möglich ist. Bei der weiteren Informationsauswahl für Entscheidungsprozesse und Antwortreaktionen ist jedoch ein separates Aufmerksamkeitssystem notwendig, welches unter willentlicher Kontrolle steht. Hierbei ist die Informationsmenge limitiert, die das Bewusstsein erreicht bzw. der „Aufmerksamkeit gezollt“ werden kann („cocktail party-Phänomen“⁶). Experimentell lässt sich der Grad der Aufmerksamkeit, der einer Aufgabe gewidmet wird, als Zeit erfassen, die benötigt wird, um sich von dieser Aufgabe zu lösen und auf einen unverbundenen Reiz zu antworten. Da Hirnverletzte oftmals mit einer größeren Einschränkung der bewussten Aufmerksamkeitskapazität leben müssen, berichten sie häufiger von Aufgaben, die sie früher taten „ohne darüber nachzudenken“ und die nun ein deutliches Ausmaß an Konzentration verlangen. Zu dieser limitierten simultanen Verarbeitungskapazität des bewussten Aufmerksamkeitssystems kommt eine beschränkte Fähigkeit hinzu, die Aufmerksamkeit aufrecht zu erhalten (Vigilanz). Die Verfügbarkeit und Kapazität dieses limitierten Aufmerksamkeitssystems wird stark durch andere Komponenten des attentiven Systems beeinflusst und ist schwer von diesen zu differenzieren. Der Medizinstudent, der in der vorangegangenen Nacht keinen Schlaf bekommen hat und nun während der Vorlesung einschläft, ist ein bezeichnendes Beispiel dafür, wie die Aufrechterhaltung der Konzentration des selektiven Aufmerksamkeitsmechanismus vom Niveau des tonischen Aktivierungssystems abhängt. Auf das neuronale Substrat des selektiven Aufmerksamkeitssystems wird später noch eingegangen.

⁶ Der von E.C. Cherry geprägte Begriff „Cocktailparty-Phänomen“ beschreibt „... die Fähigkeit, aus einer Fülle akustischer Signalfolgen ... eine Signalfolge auszuwählen und selektiv wahrzunehmen, z.B. einem Gesprächspartner im Stimmengewirr einer Cocktailparty zuzuhören“ [Dorsch 1987].

1.1.3.3 Vigilanz („vigilance“)

Für den dritten Aspekt des Begriffes „Aufmerksamkeit“ liegen mindestens acht Definitionen vor, die auf unterschiedlichen Konzepten basieren [Pennekamp 1992]. Die „klassische“ Definition des Vigilanzbegriffs, wie sie auch von Posner [Posner 1994] vertreten wird, beschreibt Vigilanz als Bereitschaft, in langandauernden Beobachtungssituationen geringe, zufällig auftretende Reizunterschiede in der Umwelt wahrzunehmen und zu beantworten. Pribram und McGuinness [Pribram and McGuinness 1992] schreiben: „Maintaining attention in the sense of alertness is presumably involved in human ability to perform in long, boring tasks like those that psychologists design to study vigilance.“ Da Vigilanztests *mit* Vorwarnreiz, die nur kurze Aufmerksamkeitsintervalle von der Versuchsperson (VPN) erfordern, ähnliche Leistungsabläufe und EEG-Aktivität produzieren, wird die Vigilanz hier als eine generelle Komponente der Aufmerksamkeit verstanden.

Wenn im Folgenden der Begriff der Aufmerksamkeit benutzt wird, so ist er in erster Linie in der Bedeutung der selektiven Aufmerksamkeit zu verstehen. Allgemein formuliert ist Aufmerksamkeit hier die selektive Verarbeitung eines Teiles der zu einem Zeitpunkt insgesamt verfügbaren Informationsmenge. Die verfügbare Information kann sowohl externen Ursprungs (Wahrnehmung) als auch internen Ursprungs (Gedanken, Vorstellungen usw.) sein.

1.1.4 Funktionen selektiver Aufmerksamkeit

1.1.4.1 Warum wird Information selektiert ?

Eine oft vertretene Antwort auf diese Frage ist, dass die Kapazität des menschlichen Informationsverarbeitungssystems begrenzt ist und deshalb die verfügbaren Ressourcen selektiv eingesetzt werden müssen. Diese Auffassung geht auf Broadbent's [Broadbent 1958] Filter-Theorie („bottle-neck-theory“) zurück. Mit dem Entstehen des Doppelaufgabenparadigmas entwickelte sich ein Verständnis von Aufmerksamkeit, das als „die Metapher der begrenzten Kapazität“ bezeichnet wurde. Es wurde jedoch kritisiert, dass die begrenzte Kapazität im Sinne einer negativen Korrelation von Aufgabenanforderung und Leistung nicht zwingend dazu berechtigt, eine Begrenztheit der Aufmerksamkeit im Sinne eines Defizits zu konstatieren. Die

Feststellung, dass die Verarbeitungskapazität eines Organismus bedingt durch seine endliche Zahl an Neuronen und deren Verschaltungen begrenzt ist, darf als so richtig wie trivial betrachtet werden. Dass aber die mögliche Leistungsinterferenz in einer Doppelaufgabe das notwendige Ergebnis einer defizitären Aufmerksamkeitskapazität ist, wird z.B. von Neumann [Neumann 1992] nicht als zwingend angesehen. Die Begrenztheit der Aufmerksamkeit im Sinne ihrer Fokussiertheit bzw. ihrer Selektivität (Enge der Aufmerksamkeit) ist nicht ihr Defizit, sondern ihre Stärke. Neumann veranschaulicht dies am Bild des Radios, bei dem es „kein Ausdruck begrenzter Leistungsfähigkeit ist, dass man mit einem Radio zu einer Zeit nur eine Station empfangen kann“ [Neumann 1992]. Durch eine Selektion von Information wird eine optimale Reaktion erst möglich (optimal in Relation von Aufwand, Zeit und Effekt). Wäre die „Enge“ nicht gegeben, flößen redundante Informationen solange ungefiltert in die Ressourcen, bis eine (hypothetische) Kapazitätsauslastung erreicht wäre. Neumann sieht also eine beschränkte Kapazität nicht als die primäre Ursache für selektive Prozesse an; selektive Aufmerksamkeit wird statt dessen im Dienste einer koordinierten Handlungssteuerung für notwendig erachtet: „Die Begrenztheit der Aufmerksamkeit ist lediglich die Folge ihrer Aufgabe - der Selektion - und nicht umgekehrt.“ [Neumann 1992]. Einen ähnlichen Standpunkt („selection-for-action“) vertritt auch Allport [Allport 1987].

1.1.4.2 Nach welchen Kriterien erfolgt die Selektion ?

Hier werden im wesentlichen zwei Mechanismen unterschieden: Der Erste stellt, wie schon beschrieben, die Möglichkeit dar, *willkürlich* (*systembedingt, endogen*) eine bestimmte Position oder eine bestimmte interne Repräsentation vor anderen präferiert zu verarbeiten. Für einen freilebenden Organismus ist es jedoch überlebenswichtig, dass er in einer sich ändernden Umgebung schnell auf neue, potentiell gefahrbringende Situationen reagieren kann. Es ist daher biologisch sinnvoll, dass z.B. plötzlich auftauchende Objekte die Aufmerksamkeit auch *unwillkürlich* (*reizbedingt, exogen*) auf sich ziehen können. Einige wesentliche Reizmerkmale sind hierbei in einem der folgenden methodischen Kapitel zur präattentiven visuellen Wahrnehmung dargelegt, da sie für die in dieser Studie getroffene Stimuluswahl von großer Bedeutung sind.

1.1.4.3 Auf welcher Stufe wird selektiert ?

Die Differenzierung zwischen reizbedingter und systembedingter Aufmerksamkeit führt zu der Frage, auf welcher Verarbeitungsstufe Selektionsmechanismen angesiedelt sind. Es wurde diskutiert, ob die Selektion eines Reizes vor oder nach seiner Identifikation erfolgt. Im letzteren Fall liegt der Engpass der Informationsverarbeitung nicht innerhalb des Wahrnehmungssystems, sondern wird auf einer späteren „post-kategorialen“ Stufe angesiedelt, was gut mit der vorgenannten Konzeption einer „selection-for-action“ vereinbar ist, da erst auf dieser Stufe Selektionsprozesse zur Festlegung einer auszuführenden Handlung erforderlich sind. Im Gegensatz hierzu steht die Auffassung, dass eines von mehreren dargebotenen Objekten zunächst „prä-kategorial“ selektiert werden muss, damit es identifiziert werden kann. Es werden damit Kapazitätsgrenzen für komplexe Wahrnehmungsleistungen (Identifikation) angenommen, die eine frühe Selektion (prä-kategorial) aufgrund von elementaren Informationen wie Farbe, einfache Formmerkmale und insbesondere Position erforderlich macht. Trotz umfangreicher Forschung ist die Frage nach einer frühen oder späten Selektion bisher keineswegs geklärt, da es zahlreiche Befunde gibt, die jeweils für die eine oder andere Position sprechen.

1.1.5 Konzepte der selektiven Aufmerksamkeit

Konzepte der selektiven Aufmerksamkeit unterscheiden eine ortsbasierte von einer objektbasierten Selektion.

1.1.5.1 Ortsbasierte selektive Aufmerksamkeit

In den vergangenen Jahren ist die Arbeitsweise der selektiven Aufmerksamkeit oftmals analog eines „Scheinwerfers“ konzeptualisiert worden [Posner 1980; Treisman and Gelade 1980], was durch viele empirische Befunde gerechtfertigt erscheint. Die Region des visuellen Feldes, auf die der Scheinwerfer gerichtet ist, erfährt eine präferierte, *ortsbasierte* Informationsverarbeitung. Die Metapher impliziert dabei die *Unteilbarkeit* der räumlichen Aufmerksamkeit, da das Licht eines Scheinwerfers zu einem Zeitpunkt nur *eine zusammenhängende* Region beleuchten kann.

Hierbei kann der „Aufmerksamkeitskegel“ auch ohne Veränderung der Augenstellung im visuellen Feld bewegt werden („covert shifts of attention“), wie z.B. Posner und Mitarbeiter [Posner et al. 1982] nachweisen konnten. Dies ist offenbar auch bedeutend für die Spezifikation neuer Zielpositionen für nachfolgende Sakkaden, um die relevante Region zudem mit höherem räumlichen Auflösungsvermögen verarbeiten zu können. Verwandte Konzeptionen postulieren eine „Zoom-Linse“ vor dem Scheinwerfer, die den kreisförmig konzeptualisierten Lichtkegel variiert und damit den Detailliertheitsgrad der Verarbeitung von Einzelreizen determiniert.

Nach der Scheinwerfer-Metapher müsste sich der „Aufmerksamkeitskegel“ kontinuierlich von einer Position zur anderen bewegen bzw. kontinuierlich von einem Durchmesser zum anderen wechseln. Befunde von Tsal [Tsal 1983] scheinen diese Annahme zu belegen. Er fand, dass die Zeit für einen Aufmerksamkeitswechsel mit ca. 8 ms pro Sehwinkelgrad monoton mit dessen räumlicher Distanz ansteigt und dass Objekte, die auf dem Weg zwischen Start- und Zielposition liegen, offenbar ebenfalls eine Aufmerksamkeitszuwendung erfahren, gemessen an ihrer Verarbeitungsgeschwindigkeit. Posner und Mitautoren [Posner et al. 1980] konnten zeigen, dass fokussierte Aufmerksamkeit *nicht* gleichzeitig auf mehrere voneinander entfernt liegende Lokalisationen gerichtet werden kann. Sie erklären ihre Ergebnisse mit der „Zoom-Linsen-Metapher“: zwei voneinander entfernt liegende Reize können zwar simultan verarbeitet werden, aber nur dann, wenn die Zoom-Linse auf einen entsprechend großen *zusammenhängenden* Bereich aufgeblendet ist, wobei der Detailliertheitsgrad abnimmt.

1.1.5.2 Objektbasierte selektive Aufmerksamkeit

Der Annahme der Scheinwerfer-Metapher, dass die visuelle Selektion *ortsbasiert* erfolgt, steht die Auffassung gegenüber, dass die visuelle Selektion *objektbasiert* ist [Neisser 1967]. Der Zwei-Stufen-Konzeption visueller Informationsverarbeitung folgend, wird angenommen, dass die erste, präattentive Stufe eine Szene parallel verarbeitet und sich an Elementarmerkmalen orientierend in einzelne Objekte segmentiert. Die zweite, seriell arbeitende Stufe wendet sich dann genau einem Objekt zur detaillierteren Analyse zu. Besonders überzeugend erscheint diese Annahme für den Fall, dass zwei Objekte sich an etwa der gleichen Raumposition überlagern. Hier erscheint eine rein ortsbasierte Selektion eines Objektes unzureichend. Einige Experimente

legen jedoch nahe, dass raumbasierte und objektbasierte Selektion gemeinsam wirksam sind [Kramer and Jacobson 1991]. Eine mögliche Vorstellung ist die einer objektbasierten Selektion innerhalb einer räumlich präferierten Region.

1.1.6 Neurobiologisches Modell der selektiven Aufmerksamkeit

Ein in der neuropsychologischen Literatur oft zitiertes neurobiologisches Modell der selektiven Aufmerksamkeit, auf das in den folgenden Kapiteln häufiger rekurriert werden wird, wurde von Michael Posner entwickelt. Posner's Theorie basiert auf drei fundamentalen Voraussetzungen:

- Das Aufmerksamkeitssystem des Gehirns ist *anatomisch getrennt* von den Systemen, die unabhängig von der Aufmerksamkeitszuwendung sensorische Informationen verarbeiten. Dieses System interagiert zwar mit differenten Arealen des Gehirns, bewahrt jedoch seine eigene Identität.
- Die Aufmerksamkeitsfunktionen werden bereitgestellt von einem *Netzwerk* anatomischer Areale und sind weder das Resultat eines einzelnen Zentrums [i. Ggs. vgl. [Mesulam 1981], noch werden sie als generelle Funktion des arbeitenden Gehirns erzeugt [i. Ggs. vgl. [Rizzolatti and Berti 1990;Rizzolatti and Berti 1993].
- Die Areale, die in die Steuerung der Aufmerksamkeit involviert sind, führen *differente Funktionen* aus, die mit kognitiven Termini spezifiziert werden können.

Um diese Prinzipien zu illustrieren, teilt Posner sein Aufmerksamkeitssystem in Subsysteme ein, die unterschiedliche, aber miteinander verbundene Funktionen erfüllen. Sie bestehen aus

- I. der Orientierung hin zu einem sensorischen Reiz,
- II. der Signalerkennung für die fokale, bewusste Verarbeitung und
- III. der generellen Aktivierung bzw. der Vigilanz.

Im folgenden Abschnitt soll speziell auf die beiden erstgenannten Funktionen eingegangen werden, da dies die direktionalen Komponenten sind, die bei der Entstehung von Neglect-Symptomen eine besondere Rolle spielen.

I. Orientierung hin zu sensorischen Reizen:

Die visuelle Orientierung ist im Allgemeinen an der Foveation⁷ des Stimulus zu erkennen („overt shift of attention“), welche die Effizienz der Reizverarbeitung steigert. Eine entsprechende Konsequenz konnte auch bei verdeckten Aufmerksamkeitsverlagerungen nachgewiesen werden („covert shift of attention“), also ohne Kopf- bzw. Augenbewegungen [Posner et al. 1984]. Die Verbesserung der örtlichen Effizienz, welche z.B. aus der schnelleren Reaktion auf Stimuli an der erwarteten Position besteht, tritt auch auf, bevor eine Blicksakkade zu dieser Stelle erfolgt, als ob diese Funktion das Auge zur passenden Lokalisation im visuellen Feld lotsen würde. In verschiedenen Bereichen des Gehirns konnten Neuronenpopulationen ausgemacht werden, die mit einer gesteigerten Entladungsfrequenz auf die Aufmerksamkeitsverlagerungen reagieren. Sie liegen im posterioren Parietallappen, im lateralen Pulvinarkern des posterolateralen Thalamus und im Colliculus superior, einem System, das Posner als das *posteriore Aufmerksamkeitssystem* zusammenfaßt. Schädigungen an diesen Stellen führten zu charakteristischen funktionalen Ausfällen, die bei der Erläuterung der Disengagement-Hypothese von Posner zur Neglect-Entstehung näher beschrieben werden.

II. Selektion visueller Information und Signalerkennung:

Das visuelle Feld wird von verschiedenen Kortexarealen verarbeitet, die funktional in einer divergierenden Baumstruktur organisiert sind. Die kortikalen Neurone, die früh im visuellen Pfad gelegen sind, haben kleine rezeptive Felder und reagieren mehr oder weniger automatisch auf die von ihnen präferierten Stimuli. Je höher sich die Neurone in dieser Hierarchie befinden, um so weiter wird ihr rezeptives Feld, desto sensibler reagieren sie auf attentionale Prozesse und desto weniger reagieren sie auf die passive Darbietung ihrer Präferenzreize. Die selektive Aufmerksamkeit stellt nach Posner zumindest zwei verschiedene Funktionen bereit. Zum einen muss das Gehirn die Verarbeitung des ausgewählten Reizes relativ zu anderen Stimuli bevorzugen bzw. die unselektierten Reize abschwächen, andererseits muss der ausgewählte

⁷ Foveation = visuelle Fixation mit Abbildung des Sinnesreizes auf die Fovea, dem retinalen Ort des schärfsten Sehens

Stimulus den für die Weiterverarbeitung passenden Kortexarealen zugeleitet bzw. diese vorbereitet werden. Neuere Arbeiten haben unter Verwendung von Positronen-Emissions-Tomographien (PET) Hinweise auf die kortikalen bzw. subkortikalen Netzwerke gegeben, die in diese Funktionen involviert sind [Zeki *et al.* 1991]. Posner unterscheidet hier das schon erwähnte, auf einer frühen Ebene wirksame *posteriore attentive System* (parietaler Kortex, Pulvinar, Colliculus superior), welches weitgehend verantwortlich für *positionale* Stimulusselektion sowie die verdeckte räumliche Verlagerung der Aufmerksamkeit ist. Auf der anderen Seite ist das im späteren Verarbeitungsprozess wirkende *anteriore System* (anteriorer Gyrus cingulus, Basalganglien) angesiedelt, welches bevorzugt exekutive („attention for action“, „preparing appropriate response“) Funktionen sowie die Rekrutierung aufgabenspezifischer Kortexareale wahrnimmt anhand von *semantischen* Stimulusinhalten, z.B. Form oder Farbe („target detection“).

PET-Studien stützen auch die klinische Beobachtung, dass die attentiven Funktionen der beiden Hemisphären nicht symmetrisch angelegt sind. Der rechte Parietallappen zeigt einen gesteigerten Blutfluss bei attentiven Verlagerungen in beide visuellen Halbfelder, während die linke Hirnhälfte nur durch Verschiebungen in das kontralaterale Feld aktiviert wird [Corbetta *et al.* 1993]. Im Normalfall arbeiten die beiden Hemisphären jedoch zusammen und bilden einen einheitlichen attentiven „Lichtkegel“. Diese Zusammenarbeit ist maßgeblich auf die Integrität des Balken (Corpus callosum) angewiesen. Bei visuellen Suchaufgaben („conjoined feature task“, vgl. Merkmalsintegrationstheorie nach Treisman, Näheres bei der Beschreibung des Stimulusmaterials im Methodenteil) sind gesunde VPN nicht schneller, wenn die gleiche Anzahl an Distraktoren auf beide visuellen Halbfelder verteilt ist, als wenn sie in einem Halbfeld konzentriert sind. Hingegen bearbeiten Split-brain-Patienten, d.h. Patienten mit einem durchtrennten Balken, die Aufgabe mit gleichmäßig auf beide Felder verteilten Distraktoren mit nahezu der doppelten Geschwindigkeit, verglichen mit der Bedingung, in welcher alle Nicht-Zielreize in einem Feld konzentriert sind. Dies zeigt, dass die attentiven Mechanismen nach einer Balkendurchtrennung entkoppelt werden können.

Es gibt viele Hinweise dafür, dass die Hirnaktivität in vielen kortikalen Arealen als eine Funktion des attentiven Sets selektiv verstärkt oder abgeschwächt werden kann. Wenn eine VPN beispielsweise instruiert wird, auf eine bestimmte Stimulusdimension zu achten, so werden die

Hirnabschnitte, die auf die Verarbeitung jener Dimension spezialisiert sind, selektiv aktiviert. Dies geschieht auch unabhängig von der physikalischen Existenz dieser Reizdimension. Diese Nachweise konnten mit Hilfe von PET-Studien [Corbetta et al. 1991] und mit Studien, die Evozierte Potentiale (ERP) benutzten [Hillyard and Mangun 1987; Mangun and Hillyard 1990], geliefert werden. Neurozelluläre Ableitungen an Affen zeigten, dass die relative Verstärkung des erwarteten Reizes tatsächlich die Suppression der Aktivität auf unerwartete Stimuli einschloss. Nach Posner sollen die attentiven Effekte generell in einer früh im Verarbeitungsprozess stattfindenden *Abschwächung von unerwarteter Information* und in einer *Verstärkung relevanter Information* im späteren Verlauf wirksam werden. Die Neurone im lateralen Kniehöcker oder in Area V₁ reagieren auf ihre Präferenzstimuli unabhängig von attentiven Prozessen. Die ersten Neurone des visuellen Pfades, die einen attentiven Einfluss zeigen liegen in der extrastriatalen Area V₄. Da die Nervenzellen der frühen visuellen Areale auch unter passiven Bedingungen auf geeignete Reize mit der nahezu optimalen Feuerrate reagieren, liegt der Aufmerksamkeitseffekt hier in der selektiven Suppression dieser automatischen Aktivität. Im späteren Verlauf reagieren die Nervenzellen weniger automatisch. Der Informationsfluss wird damit durch die Aktivierung von Zellen beeinflussbarer, welche die erwartete Stimulusdimension kodieren. Beide Funktionen der Steuerung können vom anterioren (z.B. für Form und Farbe) wie vom posterioren (für die Lokalisation) attentiven System wahrgenommen werden [Posner 1994; Posner and Dehaene 1994]. Wie diese beiden Systeme miteinander jedoch kooperieren, ist noch unklar.

1.1.7 Einführung in das Neglect-Syndrom

In den folgenden Absätzen soll nun genauer darauf eingegangen werden, was unter einem „Neglect“ verstanden wird und welche Rolle die oben beschriebenen attentionalen Prozesse bei der Entstehung desselben spielen.

Beim Menschen führt eine unilaterale Läsion, die den striatalen Kortex vollständig zerstört, zu einer völligen und permanenten Blindheit im kontralateralen visuellen Feld. Diese Patienten reagieren jedoch auf das Defizit ständig mit kompensatorischen Orientierungsbewegungen in

Richtung des kontraläsionalen Raumes und weisen daher eine bemerkenswert geringe Behinderung auf. Im Gegensatz hierzu sind Patienten mit einer mehr anterioren einseitigen Läsion des dorsolateralen Assoziationskortex, obwohl sie nicht blind sind, oftmals schwer behindert durch ein Syndrom, welches als *Neglect* bezeichnet wird und sich dadurch äußert, dass diese Individuen es versäumen, sich zum kontraläsionalen Raum zu orientieren bzw. sich über kontralaterale Objekte und Ereignisse bewusst zu werden.

Eine kurze und prägnante Definition des Neglect-Syndroms stammt von Kenneth M. Heilman [Heilman 1979]: „*Neglect is the failure to report, respond, or orient to novel or meaningful stimuli presented to the side opposite a brain lesion, when this failure cannot be attributed to either sensory or motor defects.*”

In der akuten Phase des Neglects nach einer größeren Läsion, kann man bei einem Patienten oft eine Augen- und Kopfdeviation zur Seite der Schädigung wahrnehmen, sowie eine bruske Orientierungsreaktion auf jeden Reiz im ipsiläsionalen Feld. Wenn man sich ihm von kontralateral nähert oder ihn anspricht, dreht er sich nicht herum, sondern antwortet indes jemand anderem, der sich im ipsilateralen Raum befindet. Er kleidet, rasiert oder kämmt nicht die kontraläsionale Seite seines Körpers und missachtet das Essen auf der korrespondierenden Seite seines Tellers. Er startet einen Lese- oder Schreibvorgang in der Mitte der Vorlage, sofern es sich um einen Patienten unseres Kulturkreises und eine rechtshemisphärale Läsion handelt. Beim Kopieren oder Zeichnen vernachlässigt er die kontraläsionale Seite der Objekte. Das betroffene Individuum ist sich des Verlustes seiner halben Welt oder auch der Lähmung einer Körperhälfte dabei nicht bewusst.

Bei weniger stark betroffenen Patienten kann sich das Defizit nur unter der Bedingung einer kompetitiven Stimulation äußern. Wenn sie nicht anderweitig abgelenkt werden oder wenn sie gar angehalten werden, auf kontraläsionale Reize zu achten, können sie jene Stimulationen recht verlässlich wahrnehmen. Dies ändert sich jedoch, wenn das gleiche Signal simultan mit dem anderen Reiz auf der ipsiläsionalen Seite dargeboten wird. In diesem Fall wird nur der ipsilaterale Reiz angegeben, während der kontraläsionale negiert wird, ein Phänomen, das man als Extinktion bezeichnet.

1.1.7.1 Klinik und Tests der Hauptsymptome

Zunächst soll kurz die Phänomenologie der Hauptsymptome des Neglect-Syndroms mit entsprechenden Test- und Untersuchungsmöglichkeiten beschrieben werden, bevor im nächsten Abschnitt auf die Hypothesen zu Mechanismen und Pathogenese eingegangen wird.

Die möglichen Hauptsymptome umfassen

- A) einen attentionalen oder sensorischen Neglect,
- B) eine Extinktion,
- C) einen intentional-motorischen Neglect,
- D) einen räumlichen Neglect und
- E) ein auf die eigene Person bezogener Neglect,

neben Symptomen wie Allästhesie, Allokinesie und Anosognosie. Sie können bei Patienten isoliert oder in Kombination vorkommen.

A) Attentionaler oder sensorischer Neglect

Unter einem attentionalen oder sensorischen Neglect wird ein Wahrnehmungsdefizit für kontraläsionale Stimuli bei Lebewesen mit Hirnläsionen verstanden, bei denen die Lokalisationen nicht die primärsensorischen Kortexareale oder die sensorischen Projektionsfasersysteme betreffen. Die Unterscheidung von Störungen der Primärsensorik, z.B. einer Hemianopsie, kann gelegentlich nur durch Kenntnis der genauen Lokalisation durch bildgebende Verfahren erfolgen, obwohl bei Patienten mit Unaufmerksamkeit eine Verminderung der Neglect-Symptomatik durch instruktive Hinweise zur vernachlässigten Seite bzw. neue oder motivierende Stimuli typisch ist. Die räumliche Verteilung der Aufmerksamkeit hängt dabei nicht ausschließlich von der Position des Stimulus im visuellen Feld ab, sondern auch von der relativen Lokalisation des Reizes in bezug auf das räumliche Feld, welches durch die Kopf- und Körperhaltung der Person definiert ist. Nur wenn Augen, Kopf und Körper auf einen Punkt hin ausgerichtet sind, kann von einer Kongruenz dieser drei Koordinatensysteme ausgegangen werden. Bei Störungen können die einzelnen Koordinatensysteme einzeln betroffen

sein. Beispielsweise kann ein Patient mit einer körperbezogenen Halbseitenunaufmerksamkeit unfähig sein, bei gerade nach vorn oder nach kontraläsional ausgerichtetem Blick, Stimuli der läsionsabgewandten Seite wahrzunehmen, wohingegen er bei Ausrichtung des Blickes nach ipsiläsional auch Stimuli wahrnimmt, die an derselben Position im visuellen Feld lokalisiert sind, wie die zuvor missachteten Reize, da diese nun, bezogen auf die Kopf-/Körperachse, im ipsiläsionalen Halbfeld gelegen sind [Nadeau and Heilman 1991]. Anders als die scharfe, retinotopie Grenze der aus einer Läsion des striatalen Kortex resultierenden Hemianopsie, ist das Aufmerksamkeitsdefizit nach parietaler Schädigung in Form eines Gradienten verteilt (direktional). Dies kann exemplarisch durch die Abnahme z.B. der einfachen Reaktionsgeschwindigkeit auf visuelle Reize nachgewiesen werden, je weiter sie in den kontraläsionalen Raum versetzt werden [D'Erme et al. 1992]. Patienten mit einem unilateralen Neglect sind in erster Linie Reizen aus dem kontralateralen Feld gegenüber unaufmerksam, wengleich sich oft auch ein leichtes Wahrnehmungsdefizit für die ipsiläsionale Seite zeigt.

Ein besonderes Problem stellt das betroffene Referenzsystems dar. In den bisher angeführten Beispielen scheint das spatiale Koordinatensystem an der geozentrischen Achse orientiert zu sein, wobei hierdurch der Nullpunkt des Systems nicht eindeutig definiert ist. So kann der Raum z.B. mit Referenz auf die retinalen, die Kopfachsen- oder die Körperachsen-Koordinaten aufgeteilt werden. Es scheint jedoch zudem auch ein objektzentriertes Referenzsystem zu geben. Ein Patient berichtete z.B. beim Konfrontationstest zwar die kontraläsionale periphere Fingerbewegung als Einzelstimulation, negiert jene jedoch bei simultaner Reizung im ipsiläsionalen visuellen Halbraum (Extinktion). Neigte der gegenüberstehende Untersucher jetzt seinen Oberkörper seitlich um 90 Grad im Uhrzeigersinn und wiederholte den Test, so wurde in diesem Fall die untere Fingerbewegung extinguiert, welche sich vormals im kontraläsionalen Raum befand. Bei Neigung des Untersuchers in die entgegengesetzte Richtung wurde der obere Fingerreiz negiert. Dieser von Lynn Robertson [Robertson and Lamb 1988; Robertson et al. 1987] entwickelte Extinktionstest zeigte bei diesem Patienten, dass sich der Neglect nicht nur in retinotopen oder kraniozentrischen Koordinaten äußern kann, sondern sich auch in dem wahrgenommenen, objektbasierten Referenzrahmen manifestieren kann. Ein objektbasierter Neglect konnte auch von anderen Autoren gezeigt werden [Behrmann and Tipper 1999; Tipper and Behrmann 1996].

B) Extinktionsphänomene

Wenn der Läsion keine progrediente Ätiologie zugrunde liegt, verbessert sich die anfängliche Symptomatik der Neglect-Patienten in den meisten Fällen, so dass sie die initial kontraläsional ignorierten Stimuli mehr und mehr wahrnehmen. Wenn jedoch bilaterale Reize simultan⁸ appliziert werden, versagen sie oftmals bei der Wahrnehmung des kontraläsionalen Stimulus. Dieses Phänomen wurde bei der somaästhetischen Modalität zuerst von Loeb und Oppenheim beschrieben und wird als *Extinktion bei Doppelstimulation* bezeichnet. Da diese Symptome bei Patienten auch im visuellen und auditiven Bereich vorkommen können, sollten alle drei Modalitäten geprüft werden. Es ist hierbei anzumerken, dass der zweite Reiz nicht zwingend in der kontralateralen Körper- bzw. Raumhälfte gegeben werden muss und, dass der Ort der Stimulation bzw. die Reizintensität einen Einfluss auf die Sensitivität der Explorationsdiagnostik hat. Zudem kann der „extinguierte“ Reiz auch lediglich verblassen oder an Farbe bzw. Form verlieren [Bender 1945;Bender 1952].

Es handelt sich bei der Extinktion auch nicht um eine einfache Interferenz mit reduzierter Übertragung der sensorischen Information als Manifestation einer Kompetition, wie es klassische Erklärungstheorien nahe legten. Sie tritt nämlich auch auf, wenn der Patient den ipsiläsionalen Reiz nur erwartet bzw. die Aufmerksamkeit vorher verdeckt in das ipsiläsionale Feld verschiebt [Posner, Cohen, and Rafal 1982;Posner, Walker, Friedrich, and Rafal 1984].

Neuere Ergebnisse lassen die „Extinktion“ in ganz neuem Licht erscheinen. So konnte die Verarbeitung von Informationen aus dem vernachlässigten Feld bis zu einem bemerkenswert hohen Niveau gezeigt werden [Karnath and Hartje 1987]. Die Extinktion wird durch die Art der zur Stimulation benutzten Objekte beeinflusst und ist wahrscheinlicher, wenn die beiden Reize gleich sind. Wird in einem einfachen Test zur simultanen Reizpräsentation beispielsweise ein

⁸ Die Synchronizität der Stimuli scheint von wesentlicher Bedeutung zu sein. So konnten Birch et al. [Birch and Valle 1967] zeigen, dass die taktilen Extinktionsphänomene einer Gruppe hirngeschädigter Patienten erheblich verringert oder aufgehoben waren, wenn die von der zerebralen Schädigung betroffene Körperseite mindestens 300 ms vor der nicht betroffenen Körperhälfte stimuliert wurde. Wurde die gesunde Seite zuerst gereizt, trat dieses Phänomen nicht auf. Die Autoren schlossen auf unterschiedliche Verarbeitungsgeschwindigkeiten der beiden Hemisphären, wobei die langsamere Aktivierung der geschädigten Hirnhälfte dann durch die schnellere adäquate Aktivierung der normalen Hemisphäre gehemmt wird.

Schlüssel im ipsiläsionalen Feld und ein Kamm kontralateral angeboten, wird zunächst der Schlüssel und darauf der Kamm angegeben. Benutzt man jedoch zum Beispiel zwei Gabeln, so wird nur von die ipsiläsionale Gabel erkannt und die andere Gabel extinguiert. Die Stimulusinformationen müssen also bis zu einem Level verarbeitet werden, bei dem die Identität festgestellt werden kann. Das bedeutet für die Extinktion, dass sie erst spät im neuronalen Verarbeitungsprozess vor der Selektion für die expressive Aktivität auftritt. Interessanterweise taucht dieser vom Stimuluscharakter abhängige Effekt nur auf, wenn die Objekte in den Attributen differieren, welche vom Probanden zu beachten sind. Wenn z.B. auf die Form geachtet werden soll, resultiert aus der simultanen Präsentation zweier in der Form identischen Objekte eine Extinktion, obwohl sie verschiedenfarbig sein mögen, während ein gegensätzliches Ergebnis zu verzeichnen ist, wenn auf die Farbe der Objekte geachtet werden soll [Baylis and Driver 1993]. Diese Beobachtungen veranschaulichen Mechanismen der präattentiven visuellen Wahrnehmung und verdeutlichen die Rolle der Aufmerksamkeit bei der Objekterkennung, der bewussten Wahrnehmung und der Umsetzung der Perzeption in motorische Aktivität.

C) Intentional-motorischer Neglect

Der intentional-motorische Neglect stellt eine Störung der Bewegungsinitiation dar, welche nicht durch eine Läsion der Pyramidenbahnen, des unteren Motoneurons, der motorischen Endplatte oder der Muskulatur hervorgerufen wird, und welche bestimmte Muskelgruppen, eine Körperhälfte oder den ganzen Körper betrifft. Es lässt sich eine *nicht-direktionale Akinesie* von einer *direktionalen Akinesie* abgrenzen, wobei letztere durch eine Initiationsstörung von gerichteten Bewegungen, meist in die kontraläsionale Richtung, unabhängig von der verwendeten Extremität gekennzeichnet ist. Da Bewegungen als Reaktion auf äußere Stimuli sowie auch stimulusunabhängig auftreten können, unterscheidet man eine *endogene Akinesie* von einer *exogenen Akinesie*. Zur Beurteilung der endogenen Akinesie, die typischerweise bei Parkinson-Patienten zu finden ist, werden die spontanen Bewegungsäußerungen beobachtet. Der Ausfall einer motorischen Antwort auf einen Reiz bei ungestörter Spontanbeweglichkeit, wird oftmals einem sensorischen Defizit oder einem sensorischen Neglect zugeschrieben, wobei die Möglichkeit einer exogenen Akinesie als Ursache nicht selten unbeachtet bleibt. Das Linien-Teilungs-Paradigma von Coslett [Coslett et al. 1990] kann als Test auf eine exogene direktionale

Akinesie verwendet werden. Hierbei führt der Proband einen Linienteilungstest aus, ohne dass die visuelle Kontrolle der eigenen Hand oder der Linie von der VPN direkt, sondern über eine Videoanlage erfolgt. Der Aktionsort und das visuelle Feld können auf diese Weise unabhängig voneinander gesteuert werden. Wenn die Linienteilung nicht durch die räumliche Anordnung des Monitors, z.B. eine seitliche Verlagerung nach rechts oder links, beeinflusst wird und ein neglect-typischer Teilungsfehler zur ipsiläsionalen Seite auftritt, deutet dies auf eine exogen-evozierte, direktionale Akinesie des benutzten Armes. Eine kongeniale Versuchsanordnung wurde auch von Bisiach [*Bisiach et al. 1990*] zur Unterscheidung von attentionalen und intentionalen Faktoren entwickelt. Kritisch sei zu diesen Verfahren jedoch angemerkt, dass z.B. die Verlagerung des Videomonitors auf die gegenüberliegende Seite nicht nur den Halbraum der motorischen Antwort von der visuellen Information dissoziiert, sondern auch die Seite der kinaesthetischen Afferenz des benutzten Armes von der visuellen Szene. Daher kann die Antwortdifferenz zwischen den Versuchen mit demselben versus dem gegenüberliegenden Halbraum als Konsequenz aus der Beteiligung differenter Anteile visueller und kinaesthetischer Afferenzen beim Neglect als auch aus der attentional-perzeptuellen versus der motorischen Dissoziation verstanden werden [siehe auch [*Vallar et al. 1993*]]. Ein weiteres Problem mit den sogenannten „Spiegelbildaufgaben“, die zur Trennung zwischen attentionalen und intentionalen Anteilen beim Neglect benutzt werden, ist, dass die Differenz zwischen beiden Testergebnissen auch durch die Inkompatibilität dieser „Umdenkaufgaben“ zustande kommt [*Tegner and Levander 1991; Bisiach et al. 1995; Duncan et al. 1999*].

Zur Untersuchung einer endogen-evozierten, direktionalen Akinesie der Augen, werden die spontanen Augenbewegungen beobachtet, wobei ein Bias⁹ zur ipsiläsionalen Seite auffallen kann. Eine exogene Akinesie lässt sich auf einfache Weise prüfen. Hierbei fixiert der Proband die Glabella des vor ihm stehenden Untersuchers, der wie beim Konfrontationstest die Arme jeweils im linken und rechten visuellen Feld des Patienten positioniert. Die VPN wird instruiert, zur gleichseitigen Hand des Untersuchers zu blicken, wenn der Zeigefinger sich aufwärts bewegt

⁹ Im Allgemeinen wird unter einem Bias in der Meinungsforschung eine durch falsche Untersuchungsmethoden (z.B. durch Suggestivfragen) verursachte Verzerrung des Ergebnisses einer Repräsentativerhebung verstanden. In der vorliegenden Arbeit wird unter einem Bias nach seiner englischen Übersetzung eine Schiefe oder ein Hang zu etwas im psychophysischen Kontext verstanden.

und zur gegenüberliegenden Hand, wenn sich der Zeigefinger abwärts bewegt. Erfolgt bei Aufwärtsbewegung des kontraläsionalen Fingers keine entsprechende Blickbewegung, so kann ein sensorisches Defizit (Hemianopsie), ein sensorischer Neglect oder eine direktionale Akinesie vorliegen. Wenn dann jedoch die geforderte Blickbewegung auf eine Abwärtsbewegung des ipsiläsionalen Fingers unterbleibt, so ist dies als Hinweis auf eine exogen-evozierte, direktionale Akinesie zu werten [Butter et al. 1988].

Auch über das Phänomen einer motorischen Extinktion ist berichtet worden. Sie zeigt sich als kontraläsionale Akinesie bei Aufforderung, beide oberen oder unteren Extremitäten simultan zu bewegen, wohingegen die einseitige Bewegung funktioniert [Valenstein and Heilman 1981]. Patienten mit einer weniger ausgeprägten Störung im intentionalen System zeigen oftmals kein völliges Defizit in der Bewegungsinitiation, sondern nur eine Verzögerung des Bewegungsbeginns, was nach Heilman und Mitarbeitern [Heilman et al. 1993a] als Hypokinesie bezeichnet wird. Um diese Störungen deutlich zu machen, eignen sich besonders die Messungen der einfachen Reaktionszeit, weil hier der kognitive Anspruch minimiert wird.

Unter einer motorischen Impersistenz wird die Unfähigkeit zur Aufrechterhaltung einer Bewegung bzw. Haltung verstanden. Sie ist das intentionale Analogon zur attentionalen Distraktibilität.

D) Räumlicher, hemispatialer Neglect

Ein hemispatialer Neglect wurde von Heilman [Heilman, Watson, and Valenstein 1993a] angenommen, wenn Patienten einen bei einer Vielzahl von Aufgaben den kontraläsionalen Halbraum vernachlässigen. Wenn sie beispielsweise eine Blume oder ein Zifferblatt zeichnen sollen, wird nur die entsprechende Hälfte des Objektes dargestellt. Beim Linienteilungstest wird die geschätzte Mitte nach ipsiläsional verschoben. Die Patienten versagen bei Aktionen im körperbezogenen Halbraum (körperzentriert), bei Aktionen in bezug auf eine Objektseite (objektzentriert) oder bei beidem [Rapcsak et al. 1989]. Neben diesen Horizontalformen des räumlichen Neglects, die kaum von attentional-sensorischen bzw. intentional-motorischem Neglect unterschieden werden können, wurden auch Formen mit Vernachlässigungen im

vertikalen und radialen Raum sowie im Nah- und Fernraum beschrieben [Shelton et al. 1990]. Zur Untersuchung eignen sich Ausstreich-Tests [Albert 1973] oder Bisektionsaufgaben (Linien, Körper) [Heilman 1979]. Die Sensitivität der Ausstreich-Tests nimmt mit gesteigerter Differentiationsschwierigkeit zwischen Zielreiz und Distraktoren zu [Rapcsak, Verfaellie, Fleet, and Heilman 1989] (vgl. auch Merkmalsintegrations-Theorie im Methoden-Kapitel).

E) Personeller Neglect

Personen mit dieser Form des Neglects haben das Bewusstsein für die Existenz einer Körperhälfte (Hemiasomatognosie) oder eines Körperteiles verloren. Sie beklagen sich z.B. über die „fremde“ Hand („c'est le main de mon marie“) oder das „fremde“ Bein in ihrem Bett und fallen hinterher, wenn sie versuchen, „es“ aus dem Bett zu werfen [Sacks 1987].

1.1.7.2 Erklärungstheorien und Mechanismen des Neglect-Syndrom

Das Interesse an möglichen Neglect-Mechanismen zur Entstehung desselben hat eine lange Geschichte, dessen frühe Theorien sich in zwei Hauptrichtungen aufteilen lassen. Auf der einen Seite stehen die Autoren, die speziell den visuellen Neglect einem „lower order visual sensory defect“ zuschreiben [Bender 1952; Battersby et al. 1956]. Andere Verfasser vertreten die Ansicht, dass dem Neglect-Syndrom ein Defizit im „higher order cognitive process“ zugrunde liegen muss. Bis vor einigen Jahren war das Hauptargument gegen die Rolle des „lower order defect“ beim visuellen Neglect, dass man Patienten ohne Anzeichen eines Neglect-Syndroms untersucht hatte, die ein schweres visuelles Defizit aufwiesen, während Patienten, bei denen klinische Anzeichen für ein Neglect, z.B. Extinktionen, vorhanden waren, keine primär visuellen Defekte zeigten. Mittlerweile sind die Stimmen für ein kausales sensorisches Defizit verstummt, zumal Bisiach und Koautoren [Basso et al. 1980] nachweisen konnten, dass Vernachlässigungen auch innerhalb der imaginären Repräsentation vorkommen können und Ladavas [Ladavas 1987] zeigte, dass Extinktion des kontraläsionalen Stimulus auch innerhalb des gesunden visuellen Feldes existieren kann. Hinzu kommen Studien, die auf differente räumliche Bezugssysteme hinweisen [Calvanio et al. 1987].

Die meisten spatialen Defizite, die im Rahmen eines Neglect-Syndroms auftreten, werden heute einem einzelnen oder mehreren von drei Basismechanismen zugeschrieben:

- A) attentionale Störung
- B) intentionale Störung
- C) repräsentationale Störung

A) Hypothesen zur Pathogenese der attentionalen Störung

Bisher wurden mindestens vier unterschiedliche Mechanismen zur Erklärung der attentionalen Störung vorgeschlagen: (1.) *Unaufmerksamkeitshypothese*, (2.) *Ipsiläsionaler attentiver Bias*, (3.) Unfähigkeit, die fokussierte Aufmerksamkeit von der ipsiläsionalen Seite zu lösen („Disengagement“-Hypothese nach Posner), und (4.) *Reduzierte sequentiell-attentionale Verarbeitungskapazität*.

Diese Erklärungsansätze schließen sich nicht notwendigerweise aus und sind in Neglect-Entstehungstheorien, z.B. von Karnath [Karnath 1988], auch miteinander verbunden. Ein attentionaler Neglect wird häufig assoziiert mit Läsionen des parietalen Kortex, einem supramodalen Assoziationsareal [Bisiach, Geminiani, Berti, and Rusconi 1990; Coslett, Bowers, Fitzpatrick, Haws, and Heilman 1990; Tegner and Levander 1991].

A.1) Unaufmerksamkeitshypothese:

Die Hypothese von der halbseitigen Unaufmerksamkeit postuliert, dass Patienten mit einem linksseitigen Neglect diesen Raum nicht in ihre Tätigkeiten einbeziehen, weil ihnen die Reize aus dieser Raumhälfte nicht bewusst werden. Wenn sie beispielsweise den auch in dieser Arbeit eingesetzten Linienteilungstest ausführen, so zeichnen sie ihre geschätzte Linienmitte mit einem Fehler zur rechten Seite ein, weil sie das linke Ende der Linie nicht vollständig beachten.

Es gibt zahlreiche Beobachtungen, die diese Hypothese stützen. So wurde der linksseitige

Neglect durch Aufmerksamkeitsverlagerung nach kontraläsional abgeschwächt und bei Instruktion zur Beachtung von ipsiläsionalen Stimuli verstärkt [Riddoch and Humphreys 1983; Reuter-Lorenz et al. 1990; Butter 1992]. Kartsounis [Kartsounis and Warrington 1989] konnte nachweisen, dass die Zeichnung bedeutungsvoller Bilder ebenfalls geringere Anzeichen für einen räumlichen Neglect boten, verglichen mit inhaltsarmen, nicht-räumlichen Zeichnungen und schloss daraus auf die Existenz intrinsischer Hinweisreize, die ebenso zur Neglect-Reduktion in der Lage waren.

A.2) Ipsiläsionaler attentiver Bias:

Dieser hypothetische Mechanismus zur Entstehung einer gerichteten attentionalen Störung postuliert ursächlich eine verstärkte Hinwendung zur ipsiläsionalen Seite. Dies äußert sich beispielsweise in Ausstreichtests dadurch, dass Patienten mit einem linksseitigen Neglect im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen die Bearbeitung oft von rechts nach links durchführen. Dieses Phänomen der quasi magnetischen Anziehung durch ipsiläsionale Reize ist Klinikern schon lange im Rahmen des Konfrontationstests bekannt gewesen¹⁰. Andere Autoren wiesen bei rechts-parietal geschädigten Patienten ipsiläsional verkürzte Reaktionszeiten nach, wenn sie mit Antworten auf Reize der linken Seite verglichen wurden und sahen darin einen Hinweis auf einen ipsiläsionalen attentiven Bias [Ladavas et al. 1990].

Nach der Theorie von Kinsbourne [Kinsbourne 1970; Kinsbourne 1970; Kinsbourne 1993] zur Entstehung dieses Bias inhibieren sich beide Hemisphären im Normalfall gegenseitig, wobei die Fasern nicht im Corpus callosum verlaufen, sondern über den Hirnstamm ziehen. Die hypothetisierten bihemisphäriellen Regulatoren („opponent processors“) sind hierbei jeweils für die Ausrichtung der Aufmerksamkeit in Richtung des jeweils kontralateralen Raumes zuständig. Im Fall einer einseitigen Schädigung kommt es danach durch Abnahme der Hemmung auf die gesunde Hemisphäre zu deren *Hyperaktivität*, woraus der attentive Bias, also ein Aufmerksamkeitsgradient, zur ipsiläsionalen Hälfte resultiert.

¹⁰ Im angloamerikanischen Sprachraum ist dies als „peeking“ oder „Fisher’s sign“ bekannt.

Auch Heilman [*Heilman, Watson, and Valenstein 1993a; Heilman and Van den 1980*] vertritt die Annahme eines attentiven Bias als Konsequenz einer asymmetrischen Aufmerksamkeitssteuerung der Hemisphären. Nach seiner Theorie steuert die dominante Hemisphäre die Aufmerksamkeit in die kontralaterale Richtung, während die nicht-dominante Hirnhälfte die Aufmerksamkeit in beide Richtungen lenken kann. Heilman führt den post-läsionell entstehenden Bias im Gegensatz zu Kinsbourne jedoch auf die *Hypoaktivität* der geschädigten Hemisphäre zurück. Eine Wippe mag sich zu einer Seite neigen, weil das hier befindliche Kind schwerer ist (Kinsbourne's-„Hyperarousal“-Theorie) oder das andere Kind leichter (Heilman's „Hypoarousal“-Theorie).

Kritik an der Kinsbourne'schen Gradienten-Theorie durch bihemisphärele „opponent processors“ wurde durch Karnath geübt [*Karnath et al. 1998*], der symmetrisch verlagerte Suchsakkaden und Kopfbewegungen als auch symmetrisch versetzte manuelle Explorationsbewegungen [*Karnath and Perenin 1998*] zur ipsiläsionalen Seite bei Neglect-Patienten fand, ohne einen immer weiter zunehmenden rechtsgerichteten Bias nachweisen zu können, wie er jedoch nach der Gradienten-Theorie von Kinsbourne zu postulieren wäre. Diese Befunde interpretierte er als Anhalt für eine Rotation der subjektiven Raumkoordinaten seiner Patienten an der geozentrischen Achse (um ca. 15°) nach ipsiläsional.

Gewichtige Gründe für die Betrachtungsweise von Heilman stammen aus Studien des Verhaltens und der Hirnphysiologie. Ladavas [*Ladavas, Petronio, and Umilta 1990*] fand eine gesteigerte Latenz in der vertikalen Verlagerung der Aufmerksamkeit auf der kontraläsionalen Seite, welche nicht von der Hyperarousal-Hypothese erklärt werden kann, da diese nur eine direktionale Verlangsamung in der Horizontalachse voraussagt. Physiologische Unterstützung für die Hypoarousal-Hypothese von Heilman liefert der Nachweis einer EEG-Verlangsamung der gesunden Hirnhälfte [*Heilman and Van den 1979*] sowie der Hinweis eines geringeren Metabolismus kontraläsional im PET [*Fiorelli et al. 1991*].

Zudem müsste sich nach Kinsbourne die Reaktionslatenz auf rechtsseitige Zielreize durch die Disinhibition der linken Hemisphäre eher verkürzen, je ausgeprägter das Neglect-Syndrom nach links ist. Bartolomeo und Koautoren [*Bartolomeo and Chokron 1999*] fanden jedoch eine Verlängerung zu beiden Seiten, mehr zu linken als zu rechten Zielen, was für die Hypoarousal-

Theorie von Heilman spricht. Die Reaktionslatenz für rechte Zielreize war durch den läSIONsbedingten Wegfall der rechten Prozessoren, die Aufmerksamkeitsausrichtungen nach Heilman in beide Richtungen steuern, ebenfalls gestört. Jedoch verlängerten sich die Reaktionslatenzen auf rechte Zielreize mit zunehmendem Neglect-Syndrom nicht im gleichen Ausmaß, wie die Latenzen auf linke Ziele, so dass ein kompensatorischer attentiver Rechtsbias angenommen und ein Kombinationsmodell dieser beiden Theorien befürwortet wurde [Bartolomeo and Chokron 1999].

A.3) Disengagement-Hypothese:

Das von Posner in den 80er Jahren entwickelte Modell des attentiven Systems geht von der Annahme aus, dass die Aufmerksamkeit von einem Netzwerk gesteuert wird, dessen Bestandteile differente, spezifizierbare Operationen erfüllen. Er schlug hierfür drei Basisfunktionen („disengage“, „move“, „engage“) vor, die er mit einer geeigneten Testanordnung operationalisierte. Wenn jemand seine Aufmerksamkeit auf eine definierte Stelle richtet, muss er sie zunächst vom Ort der gegenwärtigen Beachtung lösen („disengagement“) und sie zur Position des neuen Stimulus verschieben („movement“), um sie dort wieder zu fokussieren („engagement“). Posner [Posner, Walker, Friedrich, and Rafal 1984] untersuchte Patienten mit superiorer Parietallappenschädigung und Kontrollpersonen unter Verwendung von gelenkten Reaktionszeitaufgaben auf periphere Reize. Die zentralen Hinweisstimuli wiesen entweder in die Richtung des folgenden lateralen Reaktionsreizes (valider Hinweis), wodurch die Reaktionszeit erwartungsgemäß gesenkt wurde („benefit“) oder in die entgegengesetzte Richtung (invalides Hinweis), wodurch die Reaktionslatenz auch im Vergleich zu einem Hinweisreiz mit Null-Information bezogen auf die Richtung vergrößert wurde („cost“). Die Zunahme der Zeit zwischen Hinweisreiz und Reaktionsreiz (SOA, „stimulus onset asynchrony“) vergrößerte hierbei die Effekte in einem gewissen Rahmen.

Posner und Mitarbeiter [Posner, Walker, Friedrich, and Rafal 1984] fanden bei ihrem Patientenkollektiv eine signifikant verlängerte Reaktionszeit auf kontraläsionale Zielreize, wenn invalide Hinweisreize die Aufmerksamkeit zuvor in ipsiläsionale Richtung gelenkt hatten, so dass sie auf eine Beteiligung des superioren Parietallappens an der Disengagement-Operation

schlossen. Es zeigte sich zudem, dass die Disengagement-Störung von der Bewegungsrichtung der Aufmerksamkeit abhing und nicht vom visuellen Feld per se oder einem Halbraum. Die Funktion, welche die Movement-Operation repräsentiert (valider Hinweis), entsprach bei diesen Patienten im Hinblick auf die Reaktionslatenzen der Leistung der Kontrollen.

Mit demselben Paradigma wurden auch Assoziationen zwischen dem Colliculus superior¹¹ und der Movement-Funktion (zusammen mit der Rückkehr-Inhibierung, „Inhibition-of-return“¹²) sowie zwischen dem lateralen Pulvinar/Thalamus und der Engagement-Funktion hergestellt [Rafal et al. 1988; Posner, Petersen, Fox, and Raichle 1988].

Nach Posner's Hypothese kann bei Patienten mit einem attentionalen Neglect-Syndrom also ursächlich eine Disengagement-Störung von der ipsiläsionalen Raumhälfte vorliegen, so dass die Aufmerksamkeit nicht in die kontraläsionale Richtung gelenkt werden kann. Morrow und Ratcliff [Morrow and Ratcliff 1989] konnten diesen Effekt später auch verstärkt bei Patienten mit klinischen Neglect-Symptomen nachweisen. Es sei jedoch nochmals hervorgehoben, dass dieses Defizit in der Aufmerksamkeitssteuerung auch bei Patienten nachgewiesen werden konnte, bei denen mit klassischen Neglect-Tests kein spatiales Defizit nachzuweisen war. Bemerkenswert an Posner's Ergebnissen [Posner, Walker, Friedrich, and Rafal 1984] ist zudem das verstärkte Disengagement-Defizit bei seinen rechtsparietal geschädigten Patienten, da dies im Einklang steht mit der klinisch beobachtbaren Häufung von Neglect-Syndromen nach rechtsparietalen Läsionen.

Mark und Mitautoren [Mark et al. 1988] testeten die Disengagement-Hypothese bei Patienten mit halbseitiger räumlicher Vernachlässigung durch den Vergleich eines Standard-Ausstreich-Test mit einem Ausstreich-Test, bei dem die gefundenen Zielreize gelöscht werden. Auf diese

¹¹ Es gibt viele Hinweise für die Beteiligung des Colliculus superior nicht nur an der Initiation von Augenbewegungen, sondern auch an der selektiven Verlagerung der Aufmerksamkeit im visuellen Feld in Vorbereitung von Blicksakkaden [Wurtz and Mohler 1976].

¹² Wenn mit einem *peripheren* Hinweisreiz die Aufmerksamkeit automatisch lateralisiert und mit einem folgenden Zentralreiz wieder zur Mitte ausgerichtet wird, ist die Reaktionslatenz auf einen Stimulus an der zuvor aktivierten Position verlängert. Es findet also in Bereichen, auf welche die Aufmerksamkeit unmittelbar vorher gerichtet war, eine Inhibition statt, die als „inhibition of return“ bezeichnet wird [Posner, Cohen, and Rafal 1982].

Weise sollten bei der zweiten Version keine Schwierigkeiten mit der Aufmerksamkeitsablösung bestehen und die Neglect-Symptomatik abnehmen. Die Auswertung zeigte, dass in diesem Versuch tatsächlich mehr Zielelemente gefunden wurden, obschon die Probanden weiterhin Elemente auf der kontraläsionalen Seite vernachlässigten. Dies deutete auf einen Einfluss der nicht-vernachlässigten Elemente hin, welcher jedoch nicht zwingend auf eine Störung der Disengage-Funktion zurückgeführt werden kann. Auch die obengenannten Bias-Hypothesen von Kinsbourne und Heilman würde ein solches Ergebnis erwarten lassen. Es lässt sich argumentieren, dass ipsiläsionale Ziele die Aufmerksamkeit zwar mit höherer Wahrscheinlichkeit auf sich ziehen, als kontraläsionale Reize, andererseits aber auch in Abwesenheit ipsiläsionaler Elemente ein Hang zur nicht-vernachlässigten Seite bestehen bleibt.

Obwohl die Bias-Hypothesen eine Begründung für die Seite der Vernachlässigung und eine teilweise Erklärung für das Neglect-Syndrom liefern, können sie jedoch nicht aufzeigen, warum kontraläsionale Stimuli völlig außer acht gelassen werden.

Gemeinsame Schwäche der Bias- und Disengagement-Hypothesen ist die offensichtliche Unzulänglichkeit bei der Erklärung anderer Symptome des Neglects. So müssen Anosognosie, Allästhesie oder das Unbewusstsein der Patienten bezüglich ihrer Vernachlässigung im Rahmen eines Neglect-Syndroms ebenfalls geklärt werden.

A.4) Reduzierte sequentiell-attentionale Verarbeitungskapazität:

Chatterjee [*Chatterjee et al. 1992*] untersuchte eine Patientin mit unilateralem Neglect-Syndrom zweimal mit Hilfe eines Standard-Ausstreich-Tests, wobei sie im zweiten Durchgang abwechselnd ein linkes und rechtes Zielelement durchstreichen sollte. Mit dieser Suchstrategie gelang es ihr zwar die bis dahin vertikale Vorgehensweise und den rechtsgerichteten Bias zu überwinden, aber es führte nicht zur Neglectreduktion, da sie nun Ziele im Zentrum der Vorlage nicht beachtete. Diese veränderte räumliche Verteilung der vernachlässigten Elemente ist schwierig mit den aktuellen Theorien zum Neglect in Einklang zu bringen. Die Autoren schlugen

erklärend eine limitierte Kapazität für sequentielle Aufmerksamkeitsprozesse oder für intentionale Prozesse vor.

B) Hypothesen zur Pathogenese der intentionalen Störung

Bei der Neglect-Pathogenese durch einen motorisch-intentionalen Mechanismus wird angenommen, dass sich das hemispatiale Neglect-Syndrom entwickelt, weil Patienten weniger oder gar nicht in der Lage sind, auf kontraläsionale Reize motorisch zu reagieren, obwohl sie sich der Stimuli im kontraläsionalen Halbraum wohl bewusst sind [*Valenstein and Heilman 1981*]. Diese eingeschränkte motorische Antwortmöglichkeit resultiert aus einer Unfähigkeit im kontraläsionalen Raum zu agieren bzw. aus einem motorisch-intentionalen Bias zur ipsiläsionalen Seite. Es gibt zahlreiche Beobachtungen, die diese Sichtweise stützen können.

Einige Autoren trainierten Affen auf Stimuli mit der jeweils kontralateralen Extremität zu antworten. Diese Tiere mit hemispatialem Neglect nach operativer, unilateraler Läsion des Frontallappens oder der *Formatio reticularis* bzw. nach parietotemporaler Schädigung zeigten eine normale Reaktion auf kontraläsionale Stimuli, wohingegen ipsiläsionale Reize nicht beantwortet wurden [*Watson et al. 1978; Valenstein et al. 1982*]. Diese Ergebnisse wurden als Hinweis dafür gewertet, dass der Mechanismus des Neglects dieser Tiere nicht in einer sensorischen Unaufmerksamkeit besteht, sondern als motorisch-intentionales Defizit zu verstehen ist.¹³

Um zu erforschen, ob ein attentionales oder intentionales Defizit die Ursache für das abweichende Verhalten von Patienten mit hemispatialem Neglect-Syndrom darstellt, verwendete Coslett [*Coslett, Bowers, Fitzpatrick, Haws, and Heilman 1990*] den schon in einem vorhergehenden Kapitel beschriebenen Versuch zur Entkopplung von intentional-motorischen

¹³ Es ist darauf hinzuweisen, dass die meistens benutzten Stimulus-response-Aufgaben bei Menschen und Tieren mit verschiedenen Gedächtnistypen verknüpft sind. Bei Tieren stellt der eingesetzte konditionierte Reflex den Typ eines prozeduralen Gedächtnisvorgangs dar, während beim Menschen die Instruktion vor einem Test im episodischen Kurzzeitgedächtnis abgelegt wird. Experimentelle Arbeiten weisen auf differente assoziierte neuronale Strukturen hin [*Squire and Zola-Morgan 1988; Squire and Zola-Morgan 1991*]. Bei der Übertragung tierexperimenteller Daten auf den Menschen sollte dieser Umstand daher grundsätzlich abgewogen berücksichtigt werden.

und attentional-sensorischen Komponenten. Er fand bei zwei seiner vier Patienten eine Verbesserung im Linienteilungstest, wenn der Monitor vom kontraläsionalen Halbraum auf die ipsiläsionale Seite gerückt wurden, was auf ein primär attentionale Störung hindeutet. Die übrigen beiden Patienten zeigten keinen Einfluss der Monitorposition, wiesen jedoch deutliche Verbesserungen durch Verlagerung der Aktion bzw. der Linie in den ipsiläsionalen Halbraum auf, was auf ein primär intentionales Defizit deutet. Die mögliche Dissoziierbarkeit dieser Prozesse konnte auch schon von Heilman nachgewiesen werden [Heilman et al. 1980; Schwartz et al. 1997].

Analog zur attentionalen Bias-Hypothese fand Heilman [Heilman et al. 1983] einen intentional-motorischen Bias zur ipsiläsionalen Seite. Seine Patienten mit linksseitiger Vernachlässigung zeigten, nach Aufforderung mit geschlossenen Augen und gestrecktem rechten Arm auf einen imaginären Punkt auf ihrer mittleren Sagitalebene vor ihnen zu deuten, eine klare Abweichung zur rechten Seite, während Kontrollen einen leichten Fehler nach links aufwiesen. Diese Abweichung kann nicht durch ein attentionales Defizit erklärt werden. Weiter zeigten seine Probanden in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Neglect-Syndroms erhöhte Reaktionslatenzen bei der Aufgabe, einen Hebel in die kontraläsionale Richtung zu bewegen verglichen mit der umgekehrten Richtung, was er als Hinweis auf eine direktionale intentionale Störung interpretierte. Belege für einen motorisch-intentionalen Bias lieferten auch andere Autoren [Bisiach, Geminiani, Berti, and Rusconi 1990]. Ein intentionaler Neglect oder eine direktionale Hypokinesie wird häufig mit einer Läsion des frontalen Kortex verbunden [Coslett, Bowers, Fitzpatrick, Haws, and Heilman 1990; Bisiach, Geminiani, Berti, and Rusconi 1990; Tegner and Levander 1991].

C) Hypothesen zur Pathogenese der repräsentationalen Störung

Wenn das Wissen von der linken Raumhälfte in der rechten Hemisphäre abgelegt und diese Repräsentation zerstört wird, ist es denkbar, dass die Aufmerksamkeit nicht mehr in die linke Raumhälfte gelenkt werden kann, weil von dort ja nichts Bedeutungsvolles mehr im Bewusstsein repräsentiert wird, auf das die Aufmerksamkeit gelenkt werden könnte. In ähnlicher Weise könnte die interne Repräsentation auch als Voraussetzung für gesteuerte Bewegungen im Raum

betrachtet werden und im Störungsfall intentionale Defizite erklären. Diese Auffassung wird vor allem von Bisiach vertreten.

Bisiach und Luzzatti [*Bisiach and Luzzatti 1978*] berichteten von einem Patienten mit rechtshemisphäraler Schädigung, der einen ihm wohlbekannten Platz in Mailand aus dem Gedächtnis beschreiben sollte. Wenn er sich den Ort von einer definierten Position vorstellte, so konnte er nur die auf der rechten Seite gelegenen Gebäude erinnern. Forderte man ihn jedoch auf, den Platz von der gegenüberliegenden Seite aus zu beschreiben, so beschrieb er die vorher nicht genannten Häuser, vergaß aber die zuvor erinnerten Bauten, da diese nun in seiner Vorstellung in der vernachlässigten Hälfte lagen. Eine mögliche Erklärung hierfür stellt ein repräsentationaler Raum dar, in dem Erinnerungen zusammengefügt werden und dessen neuronales Substrat sich in der jeweils kontralateralen Hemisphäre befindet. Wenn Normalpersonen eine vergleichbare Aufgabe lösen, so bewegen sie ihre Augen oftmals in die Richtung ihrer Imagination. Dies legt nahe, dass man bei Erinnerung von szenischen Details ein Bild aktivieren muss, um sich dann zu einem bestimmten Punkt in diesem Bild zu orientieren. Es ist daher auch möglich, dass der Patient von Bisiach zwar eine intakte mentale Repräsentation besaß, aber darin eingeschränkt war, seine Aufmerksamkeit intern zu orientieren.

Im Gegensatz zu dieser willentlichen Ausrichtung, beschreiben andere Autoren auch Augenbewegungsmuster während der REM-Schlafphasen bei Neglect-Patienten, die als bevorzugt ipsiläsionale Ausrichtung in den Traumbildern interpretiert werden [*Doricchi et al. 1991*]. Ob dieses verblüffende Phänomen aus einer beeinträchtigten internen Repräsentation des extrapersonalen Raumes resultiert oder aus dem Versagen, die Aufmerksamkeit adäquat im intern repräsentierten Raum zu lenken, wird kontrovers diskutiert [*Bisiach 1993*] und ist von der Sache her nicht leicht zu bestimmen.

Um die Dominanz der rechten Hemisphäre bei der Entstehung von Neglect-Syndromen zu erklären, wurde diese Repräsentationshypothese von Bisiach mit einer Komponenten-These („categorical versus coordinate“) verbunden. Hiernach ist die linke Hemisphäre dominant speziell für die Generation korrekter kategorialer Beziehungen zwischen den Teilen eines Bildes, während die rechte Hirnhälfte auf das Arrangement der imaginären Bildbestandteile nach ihren präzisen spatialen Koordinaten spezialisiert ist.

Der Verlust der Repräsentation bzw. des Wissens von der einen Raumhälfte ließe eine Manifestation in allen bisher beschriebenen Neglect-Symptomen erwarten. Die Betroffenen würden sowohl intentionale, wie attentionale und imaginatorische Störungen aufweisen. Solange ein Patient nicht Symptome aus allen genannten Bereichen zeigt, kann die Störung nicht einem Verlust der spatialen Repräsentation zugeschrieben werden.

1.1.8 Das dopaminerge Systems und die Entstehung von Neglect-Syndromen

Viele Hinweise deuten auf die Beteiligung dopaminergener Neurone bei der Regulierung attentionaler und intentionaler Aspekte des Neglect-Syndroms hin. Die präzise Rolle dopaminergener Fasern bei der Exploration des Raumes wird jedoch bisher nicht gut verstanden. Einige Autoren halten diese Bahnen im Hinblick auf intentional-motorische Mechanismen für wichtig [Carli *et al.* 1985], während andere Autoren ebenso eine Beteiligung an attentional-perzeptiven Aspekten annehmen [Marshall and Gotthelf 1979; Ljungberg and Ungerstedt 1976].

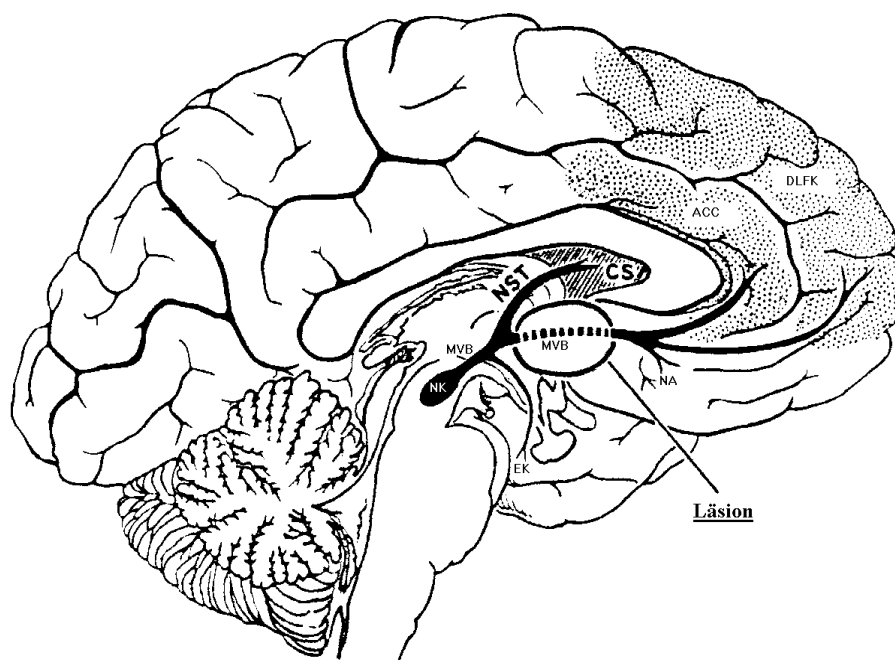


Abbildung 1: Medianschnitt der linken Hemisphäre.

Dargestellt sind die Verbindungen des medialen Vorderhirnbündels mit Läsion im MVB: MVB=mediales Vorderhirnbündel, NK=nigraler Komplex, NST=nigrostriataler Trakt, EK=entorhinaler Kortex, NA=Nucleus accumbens septi, CS=Corpus striatum, ACC=anteriorer Cortex cinguli, DLFK=dorsolateraler frontaler Kortex

Insgesamt werden im Allgemeinen drei verbundene dopaminerge Bahnsysteme beschrieben: Die nigrostriatalen Fasern ziehen von der Pars compacta der Substantia nigra zum Striatum, während die mesolimbischen und mesokortikalen Bahnen ihren Ausgangspunkt im ventralen Tegmentum des Mittelhirns medial zur Substantia nigra haben und einerseits in den limbischen

Feldern des basalen Vorderhirns (Nucleus accumbens septi, Tuberculum olfactorium) bzw. andererseits im frontalen Kortex enden. Diese dopaminergen Fasern ziehen im medialen Vorderhirnbündel (MVB) durch den lateralen Hypothalamus (Abb. 1).

Ross und Stewart [Ross and Stewart 1981] berichteten von einem Patienten mit akinetischem Mutismus als Folge einer bilateralen Schädigung des anterioren Hypothalamus. Dieser Patient besserte sich durch eine Behandlung mit dem Dopaminagonisten Bromocriptin. Da diese Läsion wahrscheinlich anterior zur Stelle gelegen war, an der die nigrostriatalen Fasern vom medianen Vorderhirnbündel abweichen, schlugen die Autoren vor, dass die Schädigung der mesolimbischen und mesokortikalen Bahnen kritisch für die Hypokinesie ihres Patienten war. Inwieweit bei der bilateralen Form von einem Neglect-Syndrom gesprochen werden kann, wird kontrovers diskutiert. Der akinetische Mutismus ist ein Zustand, in dem lediglich eine passive „Bewusstheit“ zu bestehen scheint. Der Patient bleibt sich über die Vorgänge der Umwelt im Klaren, ist jedoch unfähig oder „will nicht“ reagieren und kommunizieren. Das, was Crick [Crick 1994] den Willen oder „aktive Bewusstheit“ nennt, scheint dabei verschwunden zu sein. Es gibt zwei Typen des akinetischen Mutismus: eine „vigilante“ und eine „somnolente“ Form [Segarra 1970]. Erstere ist assoziiert mit Läsionen des Gyrus cinguli und des medialen Vorderhirnbündels, die letztere Form geht mit Läsionen des im Mittelhirn gelegenen Tegmentums einher. Einige Arbeiten konnten die Beteiligung dopaminergere Fasern dabei nachweisen, und einzelne Fallberichte zeigen ein Ansprechen von Patienten mit einem akinetischen Mutismus auf den Dopaminagonisten Bromocriptin [Echiverri et al. 1988; Ross and Stewart 1981]. Ein akinetischer Mutismus wurde auch im Zusammenhang mit einer Läsion im dorsalen Thalamus [Segarra 1970], durch Gabe von Baclofen bei einem Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [Parmar 1991] sowie als Komplikation eines Hydrozephalus mit wiederholten Shunt-Dysfunktionen [Anderson 1992] und als Folge einer nekrotisierenden Leukenzephalopathie [Gutling et al. 1992] beschrieben, was die pathogenetische Vielfalt des Syndroms verdeutlicht. Möglicherweise besteht der Unterschied zwischen dem „vigilanten“ und dem „somnolenten“ Typ des akinetischen Mutismus in der Beteiligung von Schlaf-assoziierten Strukturen im Tegmentum bei der somnolenten Form.

Auch tierexperimentelle Studien legten eine Beteiligung dopaminergere Fasern bei der Entstehung von Neglect-Syndromen nahe. Die von Marshall [Marshall et al. 1971; Corwin et al.

1986; Marshall and Gottlieb 1979] mit Läsionsexperimenten an den dopaminergen Fasern untersuchten Ratten, zeigten nach einer anfänglichen Phase mit einem Rotationsverhalten zur geschädigten Seite ein symmetrisches Spontanbewegungsbild. Wurden sie jedoch z.B. in die Schwanzspitze gekniffen, drehten sie sich bevorzugt zur lädierten Seite und reagierten zudem nicht orientierend auf taktile Stimuli der kontraläsionalen Seite. Ein solches Neglect-Syndrom war auch durch Schädigung der dopaminergen Fasern im lateralen Hypothalamus mit 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) zu provozieren.

Im Gegensatz hierzu führte eine unilaterale Stimulation der aufsteigenden dopaminergen Bahnen oder des Striatums bei Tieren zu einem Rotationsverhalten, welches zur Seite der Reizung entgegengesetzt war, als ob sie sich zur kontralateralen Raumhälfte orientierten. Die bei gesunden Ratten [Zimmerberg et al. 1974; Glick and Cox 1978] aber auch bei Kindern [Gospe-SM et al. 1990] nachzuweisende spontane Rotationsasymmetrie, wurde von Glick und Mitarbeitern [Glick and Cox 1978; Glick et al. 1975] auf eine Asymmetrie der striatalen Dopaminkonzentration zurückgeführt, aus der das Drehverhalten weg von der Seite des höheren Dopamingehaltes resultiert. In einer späteren Studie konnte von diesen Autoren eine erhöhte Dopaminkonzentration vor allem im linken Globus pallidus gezeigt werden [Glick et al. 1982]. Marshall [Marshall et al. 1974; Marshall and Teitelbaum 1974] konnte bei seinen mit 6-OHDA geschädigten Ratten eine Proportionalität zwischen dem Ausmaß des Neglects und der striatalen Dopaminkonzentration nachweisen. In den geschädigten Arealen kommt es nach Ausfall der dopaminergen Stimulation kompensatorisch zu einem gesteigerten Ansprechen auf Dopamin, welches zumindest teilweise durch eine Erhöhung der entsprechenden Rezeptorzahlen bewirkt wird und mit der Abschwächung des Neglect-Syndroms korreliert [Neve et al. 1982].

Obwohl die Neglect-Symptome, die durch die oben beschriebenen Läsionen im lateralen Hypothalamus und dem ventralen Tegmentum provoziert wurden, für einen sensorischen Neglect gehalten wurden, konnten Ratten, die trainiert wurden, auf Reize mit einer kontralateralen Drehbewegung zu reagieren, auf Stimuli ihrer „vernachlässigten“ Seite adäquat reagieren. Hingegen zeigten sie auf ipsiläsionale Reize keine Reaktion, was deutlich für den intentionalen Charakter des Neglect-Syndrom in diesen Fällen sprach [Hoyman et al. 1979]. Ein ähnliches Paradigma wurde von Watson und Mitarbeitern [Watson, Miller, and Heilman 1978] bei Affen benutzt, wobei sie ebenfalls ein intentionales Defizit als Folge einer Störung der

aszendierenden Dopaminfasern nachweisen konnten. Andere Autoren fanden bei Makaken, bei denen durch die intraarterielle Applikation von 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP) selektiv die dopaminergen Neurone einer Hirnhälfte geschädigt wurden und damit ein Hemiparkinsonismus erzeugt wurde, eine subtile Seitenpräferenz der initialen spontanen motorischen Aktivität. Während bei gesunden Tieren keine Seitenbevorzugung in der Wahl der rechts und links von der Mittellinie verteilten Rosinen gefunden werden konnten, zeigten die Hemiparkinson-Affen bei Benutzung des intakten Arms eine Präferenz für die Früchte der ipsiläsionalen Hälfte, bevor sie nach den kontraläsionalen Belohnungen griffen [*Schneider et al. 1992*].

Bei Ratten konnte der durch eine unilaterale, mediale, präzentrale Läsion ausgelöste kontraläsionale Neglect durch den Dopaminagonisten Apomorphin reduziert werden. Dieser Effekt konnte durch die vorherige Gabe von Spiroperidol, einem Dopaminrezeptorenblocker, unterbunden werden [*Corwin, Kanter, Watson, Heilman, Valenstein, and Hashimoto 1986; Marshall and Gotthelf 1979*]. Deuel und Collins [*Deuel and Collins 1984*] fanden einen ipsilateralen striatalen und thalamischen Hypometabolismus bei Affen, die ein Neglect-Syndrom nach frontaler Hirnschädigung aufwiesen. Diese Ergebnisse wurden als ein Hinweis für einen frontokortikalen Einfluss auf das dopaminerge System gedeutet („remote effect“).

1.2 Herleitung der Aufgabenstellung

Auf der Basis der vorangegangenen umfassenden Darstellung der Hintergründe zu spatialen Aufmerksamkeitsstörungen und Neglect-Syndromen unter besonderer Berücksichtigung von Befunden zu Zusammenhängen mit dem dopaminergen System soll die Fragestellung und Hypothese der vorliegenden Untersuchung abgeleitet werden.

Tiermodelle des Neglects legen eine mögliche signifikante Beteiligung dopaminergere Afferenzen zum Striatum sowie zu mesolimbischen und mesofrontalen Regionen bei der Modulierung von direktional intentionalen oder attentionalen Prozessen nahe.

Eine asymmetrische Degeneration des dopaminergen nigrostriatalen Systems ist der hauptsächliche pathogenetische Mechanismus, welcher den motorischen Symptomen des idiopathischen Parkinson-Syndroms zugrunde liegt. Die Asymmetrie der motorische Symptome findet, wie schon beschrieben, ihr Abbild in einer reduzierten dopaminergen Aktivität im Striatum kontralateral zu den ausgeprägteren Bewegungsstörungen.

Vor diesem Hintergrund ist es erstaunlich und bemerkenswert, dass direktionale Phänomene eines Neglect-Syndroms bisher jedoch nur selten bei Parkinson-Patienten berichtet wurden [Starkstein et al. 1987; Villardita et al. 1983].

Eine mögliche Erklärung für die offensichtlichen Diskrepanzen zwischen den im Tierexperiment und bei Parkinsonpatienten gefundenen Daten ist die schnelle Kompensation klinischer Neglect-Zeichen. Kürzlich veröffentlichte Studien legen ein relativ schnelles Verschwinden offensichtlicher klinischer Neglect-Zeichen im chronischen post-läsionalen Stadium nahe, während jedoch ein subtiler direktonaler Bias der visuellen Exploration auch noch Jahre nach einer vermeintlichen Kompensation nachgewiesen werden konnte. Die Paradigmen, welche zur Darstellung dieses Bias benutzt wurden, umfassen Aufgaben mit überlappenden Figuren [Gainotti et al. 1991], chimerischen Gesichter [Mattingley et al. 1994], die Wundt-Jastrow-Illusion [Pizzamiglio et al. 1992] und Texturfelder zur visuellen Exploration [Hattig 1992].

Da sich das striatale Dopamindefizit beim idiopathischen Parkinson-Syndrom langsam progredient entwickelt, können möglicherweise entstehende visuospatiale Defizite theoretisch unmittelbar kompensiert werden, so dass die genannten Untersuchungen möglicherweise benötigt werden, um subtile lateralisierte visuospatiale Defizite aufzudecken.

Die vorliegende Arbeit wurde mit der Fragestellung entworfen, ob klinisch asymmetrisch betroffene Parkinsonpatienten mit einer zugrunde liegenden asymmetrischen Degeneration des nigrostriatalen dopaminergen Systems im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen subtile visuospatiale Defizite aufweisen, wie sie als Residualsymptom bei Patienten mit strukturellen Hirnläsionen gefunden werden können.

Aufgrund der allgemein angenommenen Dominanz der rechten Hemisphäre für visuospatiale Prozesse, sollten hypothetisch insbesondere Patienten mit einem rechtshemisphäriellen Dopamindefizit vergleichbare Residualstörungen bei derartigen Untersuchungen zeigen, wie Patienten mit einer strukturellen rechtshemisphärischen Läsion.

2 Methodik

Im folgenden methodischen Teil werden zunächst die für die Fragestellung notwendig zu untersuchenden Probanden näher spezifiziert, Gründe für Ein- und Ausschlusskriterien diskutiert und die entsprechenden Verfahren hierzu erklärt. Es schließt sich dann eine kurze Einleitung in die wahrnehmungspsychologischen Grundlagen und Theorien an, die zum Verständnis der Versuchsmethodik notwendig sind, bevor die Versuchsprozedur genau beschrieben wird.

2.1 Charakteristika der Versuchspersonen

2.1.1 *Einschlusskriterien*

Wir rekrutierten zunächst 34 Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom, welche als Einschlusskriterien den etablierten klinischen Diagnosekriterien entsprechen [Gibb and Lees 1988] und bei der neurologischen Untersuchung eine asymmetrische Betroffenheit der motorischen Phänomene aufweisen mussten sowie 17 gesunde Kontrollpersonen der gleichen Altersstufe mit regelrechtem neurologischen Untersuchungsbefund.

Rekrutierung der Versuchspersonen

Alle Patienten stammten aus der Parkinson-Sprechstunde des Universitätsklinikums Rudolf-Virchow in Berlin. Dort wurden sie meist seit längerer Zeit ambulant betreut, oder sie befanden sich zur medikamentösen Neueinstellung mit Parkinson-Medikamenten in stationärer Behandlung. Jeder Patient, der den Einschlusskriterien entsprach, wurde um Teilnahme an der Studie gebeten. Die im Hinblick auf das Alter, das Geschlechtsverhältnis, den sozialen Hintergrund angepassten gesunden Kontrollpersonen setzten sich zusammen aus dem Klinikpersonal, aus Begleitpersonen oder Ehepartnern der Patienten sowie aus dem

Bekanntenkreis des Autors. Von allen Versuchspersonen wurde nach eingehender Aufklärung über den Zweck der Untersuchung und über die Versuchsdurchführung ihr freiwilliges schriftliches Einverständnis eingeholt.

2.1.2 *Ausschlusskriterien*

Da in dieser Arbeit hemisphären-spezifische Differenzierungen für visuospatiale Prozesse untersucht werden sollen, sind bei der Auswahl der VPN mögliche Einflussfaktoren auf die hemisphärische Organisation zu berücksichtigen. In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Studien, die potentiell intervenierende Variablen untersucht haben. Im folgenden Absatz sollen kurz die für diese Arbeit wichtigsten Variablen diskutiert werden, die in der Händigkeit, der Demenz, der Depression, visuellen Einschränkungen, Hirn- und Allgemeinerkrankungen, Medikamentenwirkungen sowie dem Geschlecht bestehen.

- Händigkeit:

Die Handpräferenz ist eine einflussreiche Variable, weil sie eine Verhaltensmanifestation einer hemisphärischen Asymmetrie für bestimmte manuelle Aktivitäten darstellt und sie ebenfalls eine bestimmte Relation zur hemisphäralen Asymmetrie anderer Funktionen hat. So ist z.B. eine komplementäre Anlage für spezifische linguistische und visuospatiale Prozesse wesentlich wahrscheinlicher bei Rechtshändern als bei Personen mit linker Handpräferenz. Obwohl es zur Zeit zwar keine deutlichen Anzeichen dafür gibt, dass die Händigkeit mit der Arousal-Asymmetrie der Hemisphären verbunden ist [Kim et al. 1990], andererseits jedoch gezeigt werden konnte, dass die Händigkeit einen Einfluss auf viele visuospatiale Explorationsaufgaben hat [Hattig 1992], sollten zur Homogenisierung der Untersuchungspopulationen ausschließlich Rechtshänder an dieser Studie teilnehmen.

Zur Evaluierung wurde eine modifizierte Version des Edinburgh Handedness Inventory (EHI) [Oldfield 1971] eingesetzt. Dieser Fragebogen besteht aus einer Liste von zehn unimanuellen Tätigkeiten, zu denen die Versuchsperson ihre Handpräferenz angeben sollte. Zur Festlegung der

Händigkeit wurde beim EHI in Anlehnung an Bryden [Bryden 1977; Tapley and Bryden 1983] jedes der zehn Items, welche auf fünf Stufen variieren konnten, mit einem Punktwert kodiert (Tabelle 2).

Tabelle 2: Kodierungsschema der EHI-Items

Punkte	Rechte Hand	Linke Hand
1	XX	
2	X	
3	X	X
4		X
5		XX

Hierbei entspricht „XX“ einer strikten Bevorzugung einer Extremität, die nur gezwungenermaßen abgeändert werden würde, ein beidseitiges einfaches „X“ einer leichten Bevorzugung der entsprechenden Extremität und ein „X“ auf beiden Seiten eine fehlende Präferenz im Hinblick auf das betreffende Item.

Die Summe der so kodierten Einzelitems ergibt einen Rohwert, der theoretisch zwischen 10 (extrem rechtshändig) und 50 (extrem linkshändig) Punkten variieren kann. Versuchspersonen mit einem Punktwert kleiner 20 wurden als rechtshändig klassifiziert und in die Studie aufgenommen. Zwei Parkinson-Patienten wurden aufgrund der festgestellten Linkshändigkeit von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Fragen zur familiären Linkshändigkeit eingeschlossen, so dass Personen mit linkshändigen Verwandten ersten Grades ausgeschlossen werden konnten. Dies traf für keine Versuchsperson zu, mit Ausnahme der beiden wegen Linkshändigkeit ausgeschlossenen Patienten.

- Demenz

Bisher gibt es wenige Ergebnisse, die eine einfache Beziehung zwischen Aspekten der hemisphärischen Asymmetrie und intellektuellen Fähigkeiten innerhalb der Gruppe der

Rechtshänder nachweisen. Eine mögliche Relation ist bei Personen außerhalb des „normalen“ Bereichs¹⁴ gegeben [Hellige 1993]. Aus diesen Gründen wurde bei unseren zugelassenen VPN nur der intellektuelle „Normalbereich“ mit folgender Methodik sichergestellt. Bei jedem Versuchsteilnehmer wurde eine Demenz mit Hilfe der Mini-Mental-Scale (MMS, siehe Anhang A) [Folstein et al. 1975] ausgeschlossen, so dass ein verlässliches Verständnis für die eigentliche Versuchsprozedur zu erwarten war. Personen mit einem MMS-Test-Score unter 27 Punkten sollten nicht zugelassen werden, was jedoch keinen Probanden betraf.

- Depression

Die Existenz der hemisphären Asymmetrie in Bezug auf Emotionen hat zu der Annahme einer potentiellen Relation zwischen Asymmetrien und der Psychopathologie geführt. Eine bekannte, wenn auch nicht unwidersprochene Hypothese ist, dass die Schizophrenie verbunden ist mit einer Dysfunktion des linksfrontalen Kortex. Dieser ist bedeutend für die Kontrolle des posterioren/parietalen visuospatialen Systems und diverser Sprachfunktionen. Außerdem zeichnen sich rechtshemisphäre Störungen bei Personen ab, die unter einer endogenen Depression leiden. Aus diesem Grund wurden Personen mit dem Verdacht einer erheblichen derartigen Störung von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen. Zu diesem Zweck wurde ein Befindlichkeitsfragebogen (siehe Anhang A) mit fünfzehn Items vorgelegt. Wir verwendeten die an die Altersstufe angepasste Geriatric-Depression-Scale von Sheik und Yesavage [Sheikh and Yesavage 1986;Sheikh et al. 1991]. Patienten mit einem Punktwert von fünf und mehr Punkten sollten von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen werden. Dies war jedoch bei keinem Probanden erforderlich.

- Visuelle Einschränkungen

Eine ausreichende Sehschärfe jeder Versuchsperson, ggf. nach Brillenkorrektur, wurde mit

¹⁴ Hierzu gehört beispielsweise die Verbindung extremer intellektueller Frühreife, Linkshändigkeit, Geschlecht und Aspekten der hemisphären Asymmetrie, die mit der fetalen Testosteron-Hypothese erklärt wird, welche zu einer erhöhten rechtshemisphären Funktion führen soll.

geeigneten Mitteln (Zahlentafel, Snellen-Test) sichergestellt. Ein Gesichtsfelddefekt wurde orientierend mit dem Konfrontationstest während der klinisch-neurologischen Untersuchung bei allen Teilnehmern ausgeschlossen.

- Maßgebliche Hirn- u. Allgemeinerkrankungen

Jeder Proband wurde zu vergangenen und aktuellen Erkrankungen intensiv befragt. Insbesondere wurde hierbei auf Erkrankungen Wert gelegt, die das Testergebnis möglicherweise beeinflussen könnten, wie z.B. Patienten mit ischämischen, toxischen, metabolischen, entzündlichen oder traumatischen Hirnschädigungen. Ergab sich ein derartiger Verdacht, wurde die VPN von der weiteren Teilnahme ausgenommen. Ein Parkinson-Patient, bei dem in der Anamnese ein ischämischer Schlaganfall mit guter Restitution bekannt war, wurde er von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen.

- Medikamente

Anamnestisch wurde auch die spezielle und allgemeine Medikamenteneinnahme der Probanden exploriert. Hierbei sollten insbesondere Patienten mit ausgeprägt psychotrop wirkenden Medikamenten, wie Antidepressiva, Sedativa, Neuroleptika, etc. ausgefiltert werden. Keiner der untersuchten Patienten machte jedoch entsprechende zu einem Ausschluss führende Angaben.

- Geschlecht

Die Möglichkeit, dass sich die hemisphärale Asymmetrie beim Menschen für Frauen und Männer unterscheidet ist im Hinblick auf die zahlreichen Effekte fetaler Hormone auf die Hirnentwicklung bei anderen Spezies und im Blick auf die vielen Verhaltenseffekte durch zirkulierende Geschlechtshormone plausibel. So kann denn auch beispielsweise das bessere Abschneiden von Frauen bei Tests der verbalen Flüssigkeit oder der manuellen Fertigkeiten nachgewiesen werden, während Männer bei Tests erfolgreicher sind, die spatiale Fähigkeiten oder die visuelle Perzeption prüfen. Es ist evident, dass hierbei beträchtliche Überlappungen

vorhanden sind und die Differenzen der Mittelwerte typischerweise sehr klein in Relation zu den Varianzen sind. Die Hypothese von der größeren hemisphäralen Asymmetrie bei Männern wird kontrovers diskutiert. So kann beispielsweise die angeführte geringere Aphasierate bei Frauen nach linkshemisphäraler Läsion alternativ auch mit einer geschlechtsdifferenten intrahemisphäralen Organisation erklärt werden. Frauen sind hierbei durch eine fokalere und mehr anterior gelegene Repräsentation der für die Sprachfunktion kritischen Areale seltener betroffen [Kimura 1987]. Bezüglich der charakteristischen Arousal-Asymmetrie wies die schon zitierte Studie von Kim und Mitautoren [Kim, Levine, and Kertesz 1990] keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf. Auch wenn einige Autoren geschlechtsbedingte Unterschiede nachweisen konnten, von denen sie annahmen, dass sie hemisphärale Asymmetrien reflektieren, so bedeutet dies noch keine permanente Asymmetrie, da Frauen und Männer beispielsweise bei einer Reihe von Aufgaben differente kognitive Strategien benutzen [Bryden 1982]. Es ist bekannt, dass das Muster der hemisphäralen Asymmetrie welches in einigen Experimenten festgestellt wurde, mehr determiniert wird durch die benutzten Verarbeitungsstrategien als durch die Natur der Stimuli per se [Hellige 1993]. Eine weitere Variable, die bei der Beurteilung von Geschlechtsunterschieden wichtig sein kann und evtl. einige Widersprüche in der Literatur erklären kann, ist die Abhängigkeit der weiblichen Performance vom menstruellen Zyklus. So fanden einige Autoren ein besseres Abschneiden von Frauen bei Aufgaben, die spatiale Fähigkeiten prüfen in der östrogenarmen menstruellen Zyklusphase verglichen mit der Lutealphase mit ihrem hohen Östrogenspiegel.

Da zusammengefasst die geschlechtsspezifischen Differenzen bei der hemisphäralen visuospatialen Asymmetrie nicht hinreichend belegt sind, sollen in dieser Studie Geschlechtsunterschiede nur insofern berücksichtigt werden, als dass der Anteil von Frauen und Männern in allen Untersuchungsgruppen annähernd gleich sein sollte.

Untersuchungsgruppe nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien

Nach Ausschluss von drei Versuchspersonen (2 Parkinson-Patienten wegen Linkshändigkeit, 1 Parkinson-Patient wegen eines Schlaganfalls in der Anamnese), nahmen an den weiteren neuropsychologischen Untersuchungen 31 Parkinson-Patienten und 17 Kontrollpersonen teil.

2.1.3 Gruppenzuteilung der Versuchspersonen

Die gesunden Kontrollpersonen bildeten ohne weitere Einteilung eine eigene Versuchspersonengruppe (VPN-Gruppe). Die Parkinson-Patienten wurden von einem erfahrenen Neurologen neurologisch untersucht. Das Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung durch die Parkinson-Erkrankung wurde mit Hilfe des üblichen auf die Motorik bezogenen Teils der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III, siehe Anhang A) eingestuft. Alle Patienten zeigten eine deutlich asymmetrische Symptomatik und wurden anhand dieser Skala im Hinblick auf die Körperseite mit der überwiegenden motorischen Beeinträchtigung in eine von zwei möglichen Patientengruppen eingeteilt. Die Gruppe, die im folgenden Text als „*RPD*“ bezeichnet wird, beinhaltet die Parkinson-Patienten, die eine überwiegende Beteiligung der rechten Extremitäten aufwiesen, während die Gruppe, die mit „*LPD*“ abgekürzt wird, konsekutiv die Patienten mit stärkerer Betroffenheit der linken Extremitäten umfasst.

Eine Mindestausprägung der klinischen Asymmetrie wurde nicht festgelegt, jedoch wurde das Ausmaß der Asymmetrie quantitativ erfasst, indem wir für jeden Patienten einen Asymmetrie-Score berechneten, welcher den Differenzbetrag zwischen der Summe der seitenbezogenen UPDRS-III-Punkte (Testpunkte 25-61, siehe Anhang A) bezüglich der stärker betroffenen Körperhälfte und der Summe der seitenbezogenen Items der schwächer betroffenen Seite reflektierte. Die Gruppencharakteristika der zur Untersuchung gelangten Versuchspersonen sind der folgenden Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Charakteristika der Versuchspersonengruppen.

	LPD n = 17	RPD n = 14	Kontrollen n = 17
Alter [Jahre]	61.5 (10.6)	63.0 (6.4)	61.4 (9.0)
Verhältnis von Frauen / Männern*	5 / 12	3 / 11	3 / 14
Ausbildung [Jahre]	12.8 (3.3)	11.9 (1.8)	12.6 (2.6)
Erkrankungsdauer [Monate]	44.8 (43.0)	49.7 (31.9)	-
UPDRS-III-Gesamtpunktwert	15.2 (6.2)	14.3 (7.6)	-
UPDRS-III-linke Extremitäten	9.1 (3.7)	2.2 (2.2)	-
UPDRS-III-rechte Extremitäten	1.4 (1.5)	7.4 (4.2)	-

Die UPDRS-III-Punktwerte stellen die Gesamtsumme sowie die Summe der lateralisierten motorischen Symptome dar. Angegeben sind die Mittelwerte und (Standardabweichungen).

* Bei der Geschlechtsverteilung wurde die jeweilige Anzahl angegeben.

2.1.4 Spezifische Medikation

Bei elf Patienten (7 LPD, 4 RPD) wurde die Diagnose eines Morbus Parkinson erst kurz vor dieser Studie gestellt, so dass eine medikamentöse Einstellung vor der Testdurchführung nicht erfolgt war. Bei diesen Patienten war jedoch Tage zuvor zur Diagnosesicherung ein Apomorphin-Test durchgeführt worden. Hierbei wird Apomorphin, ein hochwirksamer Dopaminagonist mit schnell einsetzender Wirkung (ca. 20 Minuten) und kurzer Wirkungszeit (ca. 60 Minuten), subkutan appliziert, nachdem zuvor die Motorik anhand des UPDRS-III beurteilt wurde. Innerhalb einer Stunde wird diese Beurteilung mehrfach wiederholt. Eine Besserung des UPDRS-III-Punktwertes um mehr als 30% im Vergleich zum Ausgangswert wurde als weiterer Hinweis auf das Vorliegen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms gewertet. Im negativen Fall sollte der Patient von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen werden, was jedoch bei keinem Patienten erforderlich war. Die Patienten, die schon seit längerer Zeit Parkinson-Medikamenten einnahmen, wurden unter Beibehaltung ihrer gewohnten Medikation untersucht. Bei sieben Parkinson-Patienten, bei denen motorischen Fluktuationen bekannt waren, wurde die Untersuchung während der sogenannten ON-Phasen durchgeführt, d.h. während der Phase der maximalen sichtbaren und subjektiv empfundenen Kompensation der

Bewegungsdefizite. Zwar konnten mehrere Studien eine durch Anticholinergika hervorgerufene supprimierende Wirkung auf kognitive Funktionen nachweisen, jedoch konnte eine negative Wirkung auf visuospatiale Funktionen nicht gefunden werden [Levin, Llabre, Reisman, Weiner, Sanchez, Singer, and Brown 1991]. Aus diesem Grund schlossen wir Patienten mit Anticholinergikaeinnahme nicht von der Teilnahme aus. Nähere Informationen zum Medikamenteneinsatz in den Gruppen ist in der folgenden Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: Behandlung der Patienten

Medikation*	LPD n=17	RPD n=14
deNovo (keine Medikation)	7	4
Behandelt	10	10
L-Dopa	7	8
Dopaminagonist	6	8
Deprenyl	2	2
Amantadin	1	1
Anticholinergikum	1	2

* Mehrfachnennungen bei den Medikamenten sind möglich

2.2 Das IVE-Paradigma

Da für die Entwicklung und Begründung der benutzten Versuchsmethodik zur Darstellung von subtilen lateralisierten attentionalen Defiziten Theorien aus der Wahrnehmungs-psychologie verwendet wurden, sollen diese im folgenden Abschnitt kurz im Hinblick auf ihrer Relevanz zur Methode dargestellt werden.

2.2.1 Psychologische Grundlagen zur Versuchsmethodik

Schon Neisser [Neisser 1967] unterschied zwei Stufen der visuellen Verarbeitung: eine frühe, *präattentive* Stufe, die parallel das gesamte visuelle Feld bearbeitet und eine spätere, *attentive*

Stufe, die zu einem Zeitpunkt nur einen Teil der Gesamtinformation bearbeiten kann. Nach dieser weitgehend akzeptierten Konzeption, liefert die automatisch und schnell arbeitende präattentive Stufe eine erste, grobe Segmentierung einer visuellen Szene aufgrund auffälliger Bildmerkmale, während die zweite, langsamer arbeitende Stufe einzelne Bildareale bzw. Objekte, die von der präattentiven Stufe ausgegliedert worden sind, einer detaillierteren Verarbeitung unterzieht.

Eine wesentliche Funktion präattentiver Informationsverarbeitung ist es, ein zu identifizierendes Objekt von den umgebenden, nicht zu ihm gehörenden Konturen abzugrenzen. Erst durch diese Trennung einer Figur als Einheit von dem umgebenden Hintergrund sowie von anderen Figuren, lassen sich einzelne Objekte als solche erkennen. Objektmerkmale, die offenbar zur Figur-Hintergrund-Differenzierung herangezogen werden können, sind Farbe, Helligkeit, Raumentiefe, räumliche Nähe, geschlossene Umrisskonturen sowie gleichgerichtete Bewegung von objekt-eigenen Konturen. Da abrupte Veränderungen in diesen elementaren Merkmalen wahrscheinlich Objektgrenzen kennzeichnen, sollten sie die attentive Stufe „auf sich lenken“. Eine wichtige Eigenschaft eines Segmentierungsvorganges ist es, dass dieser ohne Wissen um die Identität der dargebotenen Objekte arbeiten muss. Die segmentierten Entitäten sind zunächst lediglich Kandidaten für noch zu identifizierende Objekte.

Zusammenfassend können folgende Aufgaben einer frühen, präattentiven Verarbeitungsstufe zugeordnet werden, deren neurophysiologisches Korrelat im occipitalen Kortex liegt:

- Markierung homogener Bereiche im Gesichtsfeld als zusammengehörig
- Verwendung abrupter Veränderungen in elementaren Merkmalen zur Markierung von Figurgrenzen
- Auslösung einer reizbedingten Aufmerksamkeitszuwendung durch Hervorhebung von Positionen, die durch Merkmalsänderungen besonders auffällig sind („salient positions“)

2.2.1.1 Erweiterung durch die Merkmalsintegrationstheorie von Treisman

Die Merkmalsintegrationstheorie (feature integration theory, FIT) von Treisman [Treisman and Gelade 1980] sowie auch die folgende Textontheorie von Julesz [Julesz 1981a; Julesz

1981b; Julesz 1984; Julesz 1986] basieren auf der von Neisser [1967] propagierten Zwei-Stufen-Konzeption der visuellen Wahrnehmung, führen jedoch darüber hinaus. Beide Theorien nehmen an, dass die erste Stufe visueller Verarbeitung räumlich-parallel, schnell und ohne Bedarf attentiver Ressourcen elementare visuelle Merkmale wie Orientierung und Farbe im gesamten visuellen Feld automatisch analysiert. Für jede Merkmalsdimension (z.B. Orientierung oder Farbe), die von einem speziellen Detektor¹⁵ („feature detector“) erkannt werden kann, wird ein Satz von separaten Merkmalskarten („feature maps“) angenommen. Die Merkmalskarten einer Dimension sind für die Extraktion unterschiedlicher Merkmalsausprägungen zuständig (für die Dimension Farbe könnten z.B. drei Merkmalskarten für die Farben rot, grün und blau postuliert werden).

Die Aufgabe der zweiten, seriell arbeitenden Stufe ist es, elementare Merkmale an einer bestimmten Bildposition zu komplexen Repräsentationen zu verknüpfen sowie die räumliche Anordnung elementarer Merkmale zueinander zu bestimmen. Es wird postuliert, dass die Verknüpfung von elementaren Merkmalen („conjunction“) seriell durch fokale Aufmerksamkeit geschieht¹⁶, die über eine retinotopisch organisierte Positionskarte („master map of locations“) auf die elementaren Merkmale der ersten Stufe zugreift und erst durch diesen Prozess die Lokalisation der dort befindlichen Merkmale ermitteln kann¹⁷. Die Theorie sagt voraus, dass mit dem Ansteigen attentiver Anforderungen bzw. der Distraktorzahl diese Konjunktionen schwieriger zu entdecken sein werden, während das Auffinden von Elementarmerkmalen davon

¹⁵ Bekanntlich existieren Zellen mit einer entsprechenden Funktion im primären visuellen Kortex. Hubel und Wiesel [Hubel and Wiesel 1959] wiesen z.B. erstmals nach, dass die formspezifischen Zellen in V1 receptive Felder aufweisen, die auf unterschiedlich orientierte Balken und Kanten spezialisiert sind.

¹⁶ Eine Reihe von Arbeiten scheint zu bestätigen, dass Scheinverknüpfungen von elementaren Merkmalen auftreten, wenn fokale Aufmerksamkeit in gewisser Weise „abgelenkt“ bzw. „überlastet“ wird (In einer Vorlage mit der Figur „S“ und der Figur „H“ werden in einer dual-task Situation auch gelegentlich das Vorkommen der Figur „\$“ angegeben.). Aus diesem Befund wurde der Schluss gezogen, dass, in Übereinstimmung mit der Merkmalsintegrationstheorie, fokale Aufmerksamkeit zur Integration elementarer Merkmale *notwendig* ist. Das Design ist jedoch kritisiert worden [Green 1991]. Vor allem wird das Auftreten von Scheinverknüpfungen nicht als zwingender Beleg für die Verknüpfungsfunktion fokaler Aufmerksamkeit angesehen. Eine mögliche Alternativerklärung ist beispielsweise, dass fokale Aufmerksamkeit nicht für die Verknüpfung sondern für die präzise Lokalisation von Merkmalen benötigt wird.

¹⁷ Einige Autoren berichteten [Treisman and Gelade 1980], dass offenbar ein elementares Merkmal ohne Lokalisation identifiziert werden kann. Dies wird von Verfechtern der Merkmalsintegrationstheorie als Evidenz für die Hypothese verwendet, dass elementare Merkmale unabhängig von ihrer räumlichen Position repräsentiert werden. Allerdings konnte dieser Befund nicht repliziert werden [Green 1991]. Neuere Arbeiten lieferten sogar ein entgegengesetztes Ergebnis; sie zeigten, dass Versuchspersonen in einigen Fällen einen Zielreiz zwar lokalisieren, aber nicht identifizieren konnten.

unbeeinflusst bleiben wird. Dieser Befund konnte bei Normalpersonen wiederholt erhoben werden. Allerdings konnten auch Konjunktionaufgaben gestellt werden, die nicht von der Anzahl der Distraktoren beeinflusst wurden [Wolfe *et al.* 1989]. Aus diesem Grund modifizierte Treisman ihre Theorie durch die Annahme, dass die visuelle Suche auch auf einer Stimulusdimension basierend ablaufen kann, anstatt auf der spatialen Lokalisation. So kann z.B. bei der Suche nach blauen Dreiecken, die Suche auf die Objekte beschränkt werden, welche die Eigenschaft blau aufweisen und nur unter denen eine Merkmalsintegration stattfinden, um die Form zu erkennen [Treisman 1991]. Diese Inkorporation der Möglichkeit einer dimensionsbeschränkten visuellen Suche (z.B. nach Form, Farbe, Bewegung) in die FIT ist konsistent mit der Posner'schen Annahme des anterioren attentiven Systems, dem er eben diese Funktion zuordnet [Posner and Dehaene 1994]. Als ein wesentliches neuronales Substrat der Merkmalsintegration ist nach Posner's Auffassung das posteriore Aufmerksamkeitssystem (speziell der parietale Kortex) anzusehen, da bei Patienten mit unilateraler Parietallappenläsion zahlreiche Merkmalsfehlkombinationen im kontraläsionalen visuellen Feld nachgewiesen werden konnten, während die individuellen Elementarmerkmale von ihnen angegeben werden konnten [Cohen and Rafal 1991].

2.2.1.2 Anwendung der FIT zur Untersuchung visuospatialer Aufmerksamkeit

Visuelle Suchaufgaben geben wertvolle Einsichten in die Prozesse, die eine Verteilung der räumlichen Aufmerksamkeit steuern [Treisman and Gormican 1988; Treisman and Souther 1985]. Nach Treisman wird die parallele Suche benutzt, wenn der Zielreiz ein einzigartiges Merkmal hat, welches ihn von den Distraktoren unterscheidet. In diesem Fall werden die Einzelelemente parallel bearbeitet und die Steilheit der Suchfunktion mit der Suchfeldgröße als Abszisse und der benötigten Suchzeit als Ordinate verläuft flach. Eine serielle Suche wird angenommen, wenn das Zielelement kein einzigartiges Unterscheidungsmerkmal hat. In diesem Fall wird ein fokussierter Aufmerksamkeitskegel benötigt, der die Einzelelemente seriell absucht, so dass der Verlauf der o.g. Suchfunktion steil ist. Bei paralleler Suche ergibt sich im Hinblick auf die Suchzeit kein Unterschied, wenn ein Zielelement in der Vorlage enthalten ist oder nicht. Das heißt, es wird eine erschöpfende Suche durchgeführt. Falls das Zielelement bei

der seriellen Suchaufgabe nicht vorhanden ist, wird durchschnittlich die doppelte Suchzeit benötigt. Dies zeigt, dass die Probanden nach gefundenem Zielelement die Suche abbrechen.

Zwei Studien haben den Effekt struktureller Läsionen durch ischämische frontale, parietale und temporale Hirninfarkte bei Patienten ohne Gesichtsfeldausfälle oder offene Neglectsymptome auf diese visuellen Suchaufgaben untersucht [Eglin *et al.* 1991]. Bei einigen Autoren [Arguin *et al.* 1993] zeigten die Patienten normale Suchleistungen in beiden Halbfeldern bei der parallelen Suche sowie normale serielle Suchleistungen im ipsiläsionalen Halbfeld. Die serielle Suchleistung hingegen war kontraläsional vermindert. Dies wurde mit einer verzögerten Merkmalsintegration erklärt. In der anderen Studie [Eglin, Robertson, and Knight 1991] fand sich kein Unterschied im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen im Hinblick auf die serielle und parallele Suchleistung. Es fanden sich jedoch hier Hinweise für einen visuospatialen Bias, mehr im ipsiläsionalen Halbfeld zu suchen.

2.2.1.3 Die Textontheorie von Bela Julesz

Aufgrund der spezifischen Wahl unseres Stimulusmaterials, wird an dieser Stelle kurz auf die Textontheorie von Julesz [Julesz 1981a; Julesz 1984; Julesz 1986] eingegangen. Ein wesentlicher Unterschied zur vorgenannten Theorie von Treisman ist die Annahme differenter elementarer Merkmalsdimensionen. Im Rahmen der Textontheorie steht vor allem die Form der Einzelelemente im Vordergrund, die in drei Hauptkategorien, den Textonen („textons“), eingeteilt werden. Durch die Spezifizierung von genau drei Textonen ist die Textontheorie sehr präzise und leicht überprüfbar. Als lokale Merkmale („local features“) einer Figur wurden differenziert:

- Endpunkte von Linien (“terminators, end of lines”)
- Linienelemente spezifischer Weite, Orientierung, Länge und Farbe (“elongated blobs, line segments of specific width, orientation, length and color”)
- Kreuzungen von Linien (“crossings of elongated blobs”)

Als ein Beispiel für eine Figur, die aus den gleichen Textonen besteht, aber dennoch unterschiedlich in der Gestalt erscheint, sind in Abbildung 2 zwei der von uns verwendeten Elemente dargestellt, die im weiteren Text als „10“ und „2“ bezeichnet werden sollen.



Abbildung 2: Texton-identische Bildelemente „10“ und „2“ nach Julesz

Beide Figuren erfüllen nach der Textontheorie von Julesz die Voraussetzung, um zunächst präattentiv als gleiche Figur wahrgenommen zu werden. Vergleicht man nach dieser Theorie die beiden Figuren miteinander, so ist die Anzahl der Endpunkte („terminators“), der Liniencharakteristika („elongated blobs“) und der Kreuzungsstellen („crossings“) jeweils identisch. Beide Figuren haben gleich viele Linienenden (nämlich 2), die gleiche Linienlänge, -ausrichtung, -dicke bzw. -farbe sowie gleich viele Ecken (4). Dennoch unterscheiden sich die Figuren „10“ und „2“ durch das Merkmal der Kontinuität, bzw. der Diskontinuität, die nur vom Betrachter wahrgenommen werden kann, wenn die Figur im Detail mit den Augen abgetastet, d.h. die Aufmerksamkeit auf die einzelnen Merkmale der Figur gelenkt wird. Analog zu Treisman unterscheidet Julesz an dieser Stelle zwei visuelle Systeme, die ebenfalls als präattentives und attentives Wahrnehmungssystem bezeichnet werden. Er schreibt: “The preattentive visual system processes certain features in our visual environment in parallel, therefore without effort and almost instantaneously.“ [Julesz 1984]. Das präattentive visuelle Wahrnehmungssystem ist immer dann für die optische Reizaufnahme zuständig, wenn Bilder in der retinalen Peripherie dargeboten werden, oder wenn ein optischer Reiz so kurz dargeboten wird, dass es foveal nicht möglich ist, die genaue Struktur des Stimulus zu erfassen. Das präattentive System stellt dem Betrachter somit das visuelle Angebot zur Verfügung, aus dem das attentive System die gewünschte Information gezielt extrahieren kann. Analog zu Treisman schreibt Julesz zum attentiven Wahrnehmungssystem: „The second system, called the attentive

visual system, works serially; it can process many objects or certain complex features only by scrutinizing the visual environment in piecemeal fashion, that is scanning it through a small aperture of either focal or local attention.“ [Julesz 1984].

2.2.1.4 Anwendung der Textontheorie auf unser Stimulusmaterial

Unter Verwendung von texton-identischen, aber unterscheidbaren Figuren aus der Texton-Forschung (Abb. 3a) können textur¹⁸-identische Explorationsvorlagen so gestaltet werden, dass sich die linke und rechte Seite systematisch unterscheiden, ohne dass dies vom Betrachter mit dem präattentiven Aufmerksamkeitssystem automatisch - prima vista - erkannt werden kann. Fixiert der Betrachter ein Element einer solchen Textur und handelt es sich dabei nicht um eines der gesuchten Zielelemente, so kann in der Peripherie nur der Ort eines weiteren möglichen Zielelementes in der Explorationsvorlage ausgemacht werden. Ob es sich aber an dieser peripheren Stelle um eines der gesuchten Zielelemente handelt, kann erst durch die nachfolgende attentive foveale Analyse bestimmt werden. Es gibt in solchen Explorationsvorlagen keine präattentiv hervorgehobenen sakkadischen Sprungziele, die zur unmittelbaren Lösung der Aufgabe führen. Bis zum Auffinden eines Zielelementes muss der Proband unter Umständen eine Folge von attentiven Analysen durchführen, zwischen denen er jedes Mal seine fokussierte visuelle Aufmerksamkeit entkoppeln, verlagern und erneut fokussieren muss.

¹⁸ Eine Textur besteht aus einer Anzahl von separierten Einzelementen, deren Zahl, Anordnung und Eigenschaften so gewählt sind, dass diese nicht mehr ausschließlich als eigenständige Einheiten, sondern als Bestandteile einer größeren Einheit, der *Textur*, wahrgenommen werden. Die Wahrnehmung von Texturgrenzen erfordert keine willkürliche Anstrengung, sondern geschieht schnell und automatisch; dies sind Charakteristika einer präattentiven Informationsverarbeitung.

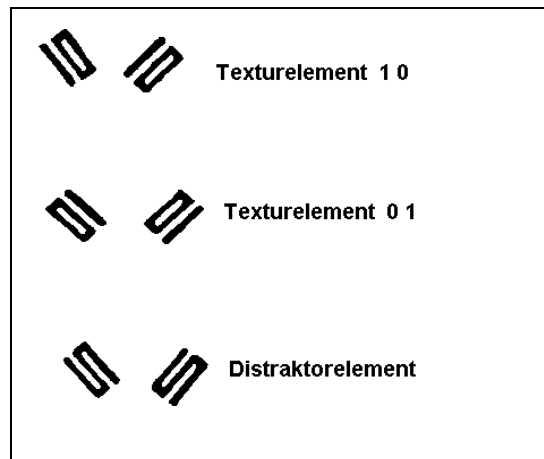


Abbildung 3: Textur- und Distraktorelemente

2.2.2 *Aufbau der Explorationsvorlagen-Serie*

Die in dieser Versuchsreihe verwendeten Explorationsvorlagen, sogenannten Tapeten, wurden von Hättig entwickelt und zur Untersuchung der initialen Exploration bei Normalpersonen sowie bei rechts- bzw. linkshemisphärisch geschädigten Patienten eingesetzt [Hättig 1992]. Jede dieser Tapeten besteht aus einer Matrix von 149 gleichmäßig verteilten Distraktoren (Abb. 4), die in 14 Spalten mit 11 Zeilen angeordnet sind. In beiden Hälften der Vorlagen ist ein bienenkorbähnliches Zielfeld mit 40 Positionen definiert (Abb. 4), in welchem jeweils an 14 zufällig ausgewählten Positionen die Distraktoren durch Zielelemente ersetzt sind. Hierbei wird die Spiegelsymmetrie der beiden Hälften sowohl in der Gesamtanordnung, wie in der Lage der Einzelelemente beachtet, um etwaige globale Effekte auf das visuelle System auszugleichen. In unserer Versuchsreihe verwendeten wir neun Ausgangstexturvorlagen mit seitendifferenten Zielelementen, aus welchen sich durch Drehung in die vier Raumlagen insgesamt 36 *Test-Explorationsvorlagen* (Abb. 5) ergaben, wobei Tapeten mit der „01“ im linken Feld und „10“ im rechten Feld gleichhäufig vorkamen, wie Explorationsvorlagen mit „10“ in der linken und „01“ in der rechten Hälfte. Bei vier weiteren Ausgangsexplorationsvorlagen verteilten wir in beiden Zielfeldern gleiche Zielelemente, so dass nach den vier entsprechenden Drehungen 16 *Kontroll-Texturvorlagen* (Abb. 4) gebildet wurden. Es ergaben sich 8 Vorlagen mit dem Zielelement „01“ und 8 Vorlagen mit dem Zielelement „10“. Summarisch bestand unsere Serie also aus 52 Explorationsvorlagen.

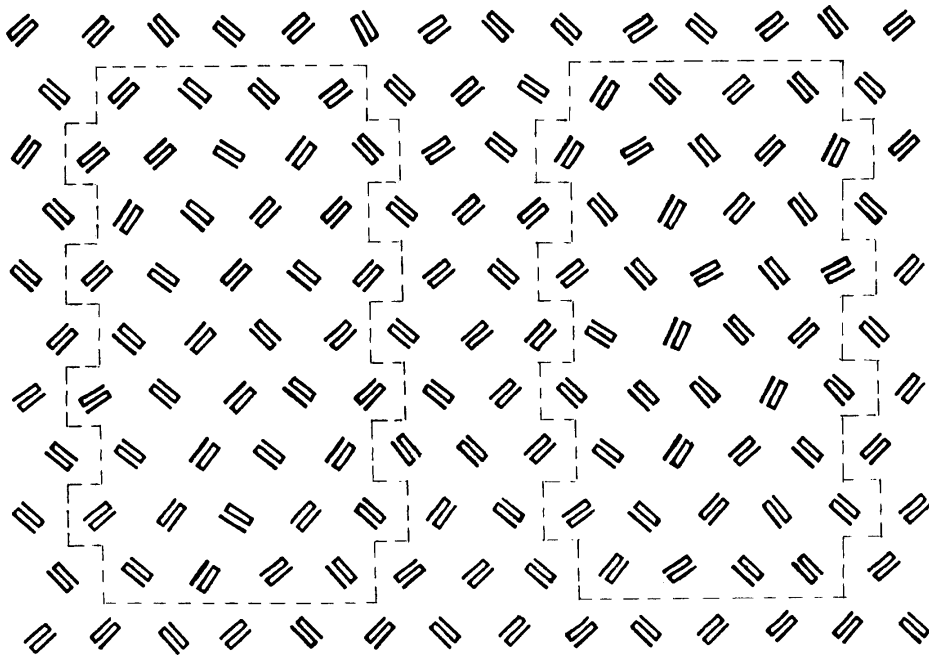


Abbildung 4: Kontroll-Explorationsvorlage „10-10“

Hier mit eingezeichnetem Verteilungsfeld der Zielelemente. Im Versuch war dieses nicht vorhanden.

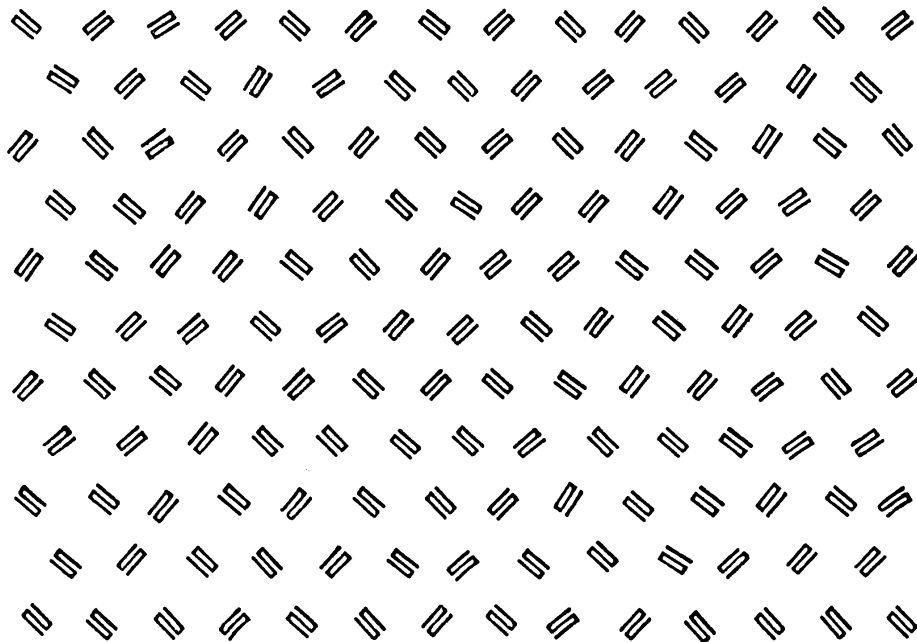


Abbildung 5: Test-Explorationsvorlage „10-01“

2.2.3 *Versuchsablauf bei der Untersuchung der IVE*

Dieselbe Serie mit 52 Explorationsvorlagen wurde jeweils in zwei unterschiedlichen Versionen (Standardversuch, Vergleichsversuch) mit differenter Aufgabenstellung an die Versuchsperson verwendet. Um Lerneffekte oder andersgeartete gegenseitige Beeinflussungen auszugleichen wurde randomisiert zuerst die eine, dann die andere Version durchgeführt.

2.2.3.1 Standardversuchsprozedur

Das Prozedere der einen Version entsprach im wesentlichen mit Ausnahme der Präsentation auf einem Computermonitor dem von Hättig gewählttem Vorgehen und wird im folgenden Text als Standardversuch bezeichnet. Hierbei wurden die Texturen der Serie in weißer Farbe auf schwarzem Hintergrund mit Hilfe eines 14-Zoll-PC-Bildschirms dargeboten, so dass der Abstand zwischen zwei Texturelementen ca. 2 Sehwinkelgrade und die Fläche des Einzelelements 0.8 Sehwinkelgrade im Quadrat betrug. Das Suchfeld erstreckte sich vom zentralen Fixpunkt aus gemessen jeweils 13° in jede Horizontalrichtung, sowie 10° nach oben und unten. Jede Darbietung einer Explorationsvorlage wurde von einem einzelnen zentralen Fixpunkt (Asterisk) vorbereitet, der nach 1000 ms verschwand. Die nun angezeigte Texturvorlage blieb in der Standardversion für maximal 5000 ms bestehen. Dies war der Zeitraum, in dem die Versuchsperson ein Zielelement finden und benennen sollte, woraufhin die nächste Darbietung nach einem ca. 1000 ms dauernden Pausenintervall gestartet wurde. Der Proband wurde nicht über das Vorhandensein unterschiedlicher Zielelemente unterrichtet, sondern wurde lediglich instruiert zunächst auf den zentralen Fixpunkt zu schauen und dann möglichst schnell eines der beiden möglichen Zielelemente „10“ oder „01“ unabhängig von der Verkippung zu finden und zu benennen (Antwort „10“ oder „01“). Die Antwort wurde vom Versuchsleiter über eine Computertastatur sofort eingegeben und führte zur Löschung des Bildschirmes mit Beginn des nächsten Explorationstestes. Wenn innerhalb der begrenzten Suchzeit kein Zielelement entdeckt wurde, erfolgte automatisch eine Markierung als Auslassung, und der Versuch wurde unter die verbleibenden Texturen der Serie gemischt, so dass in der Konsequenz jede VPN die gleiche Anzahl gültiger Explorationen aufwies. Nach einer kurzen Erholungspause von einigen Minuten startete der zweite Seriedurchgang.

2.2.3.2 Vergleichsversuchsprozedur

Der Unterschied zur ersten Durchführung bestand, außer in einer verlängerten maximalen Suchzeit auf 6000 ms, in der Anforderung an die Versuchsperson, eine Vergleichsoperation auszuführen. In diesem Durchlauf wurde das zentrale Element einer jeden Textur nicht wie bisher aus einem Distraktor, sondern randomisiert aus einem der beiden Zielelement-Typen gebildet. Dieses zentrale Zielelement wurde 1000 ms nach Erscheinen der Texturvorgabe unauffällig unkenntlich gemacht, so dass es zur Erfüllung der Aufgabe als erstes exploriert und eingepägt werden musste. Die Aufgabenstellung bestand bei dieser Version darin, das bei der folgenden Suche zuerst entdeckte Zielelement („10“ oder „01“) nun mit dem initialen Zentralelement zu vergleichen und das Ergebnis verbal mitzuteilen („gleich“, wenn Zielelement und Zentralelement identisch sind, bzw. „ungleich“, falls sich Ziel- und Zentralelement nicht entsprechen). Die Antworten jeder VPN wurden wieder vom Versuchsleiter, der sich in einer Linie mit dem Kandidaten und dem Versuchsaufbau hinter dem Bildschirm befand, unmittelbar über die angeschlossene Tastatur an den Steuer-Computer (IBM-486, Betriebssystem MS-DOS 6.0) weitergegeben.

Aus den Antworten der Untersuchungskandidaten konnten bei den Testvorlagen beider Versionen die zuerst explorierte Seite der Textur erschlossen werden. Durch die Kontroll-Texturen, die auf beiden Seiten identische Zielelemente enthielten konnte hierbei gleichzeitig eine Validierung der Versuchserie erfolgen, indem sichergestellt wurde, dass die Antwort der VPN nicht auf Raten beruhte. Bei den insgesamt 16 Kontroll-Texturen wurden maximal 4 Fehler zugelassen, was bei einfacher Rate-Wahrscheinlichkeit nach der theoretischen Binomialverteilung ($n=16$, $p=q=0.5$) in 3.8% der Fälle zufällig auftreten kann. Wurde diese Fehlerzahl überschritten, so wurden die Ergebnisse dieser Versuchsperson von der weiteren Wertung ausgeschlossen und eine erneute Erklärung der Versuchsaufgabe erfolgte. Jeder Durchgang wurde zudem mit zehn nicht gewerteten Kontroll-Texturvorgaben begonnen, um gleich zu Beginn ein eventuelles Unverständnis der Aufgabenstellung zu bemerken und ggf. durch eine erneute Erklärung zu beheben.

Während des Testablaufes sollten die Versuchspersonen nach Möglichkeit die Präsenz von verschiedenen Zielelementen in den Texturvorgabenhälften nicht bemerken. Aus diesem Grund führten wir die limitierte Antwortzeit ein und wiesen die VPN fälschlicherweise darauf hin, dass wir an einer möglichst kurzen Reaktionszeit bei dieser Aufgabe interessiert seien.

Sämtliche Tests wurden in einem abgeschirmten und bei den Bildschirm-Versuchen abgedunkelten Raum vorgenommen. Die VPN saß bei diesen Versuchen in einem Abstand von ca. 120 cm gerade und zentriert vor dem Bildschirm, wobei die räumlichen Koordinatensysteme von Augen, Kopf und Körperstamm in Kongruenz gebracht wurden. Hierauf musste besonders geachtet werden, da gezeigt worden ist, dass Kopf- und Körperhaltung einen Einfluss auf die Symptomatik eines hemispatialen Neglects haben können [Heilman and Valenstein 1979].

2.2.3.3 Unterschied des gewählten Verfahrens zur Prozedur von Hättig

Der vom Autor gewählte Versuchsablauf differiert von dem von Hättig vorgestellten Untersuchungsaufbau durch die Einführung einer Computer-Simulation. In der Originalarbeit von Hättig werden zur Stimuluspräsentation eine Mattglasscheibe mit dahinter befindlicher Diaprojektion benutzt. Den zentralen Fixationspunkt bildet hierbei ein auf der Scheibe angebrachter Klebepunkt, wobei eine Fixationskontrolle fehlt. Die Weiterschaltung der festgelegten Diaserie erfolgte manuell ohne Begrenzung der Suchzeit.

Die vom Autor in der Programmiersprache Turbo-Pascal 6.0 (Borland) entwickelte Computer-Simulation (IVEA 4.2) dieses Paradigmas bietet einige entscheidende Vorteile gegenüber der Ursprungsversion von Hättig:

- Es lässt sich durch die oben beschriebene Option, das Zentralelement einer Texturvorgabe frei zu wählen (Vergleichsversuch), eine Kontrolle der erforderlichen zentralen Fixation zu Beginn jeder Exploration gewährleisten.
- Es ist möglich zur Forcierung des Versuchsablaufes, die Antwortzeit zu limitieren und die ausgelassenen Explorationsvorgaben zu wiederholen. Diese Möglichkeit erhöht die

Wahrscheinlichkeit auch wirklich die initiale Exploration auszuwerten, stellt für alle Probanden die gleiche Versuchszahl sicher und verhindert, dass die Versuchsperson das Paradigma und die unterschiedlichen Elemente bei den Testvorlagen entschlüsselt.

- Es ist eine eingeschränkte Zeitmessung für jede Exploration realisierbar, die eventuell unterschiedliche Suchzeiten für Explorationen im linken bzw. rechten Halbfeld der Vorlagen aufdecken kann. Die eingeschränkte Validität der Zeitmessung beruht vor allem auf dem denkbaren Einfluss des Versuchsleiters auf die Explorationszeit, weil dieser die Antwort des Patienten in einen Tastendruck umsetzen muss. Jedoch gilt dies für alle Durchgänge und für alle Probanden in gleicher Weise, so dass von einem zufälligen Fehler bei der Messung ausgegangen werden kann.
- Die Computer-Simulation ist wesentlich schneller, einfacher und wegen der internen Plausibilitätskontrolle verlässlicher in der Praxis zu handhaben. Die ist z.B. im Rahmen einer Screening-Untersuchung von großem Wert.

Aufgrund der neuen Untersuchungsbedingung mit zusätzlicher kognitiver Belastung beim Vergleichsversuchdurchgang (Zentralelement muss eingeprägt werden, Vergleichsoperation ist notwendig) wurden beide Versionen, also Standard- und Vergleichsversuch, von den Probanden durchgeführt. Hättig [*Hattig 1992*] konnte eine Änderung des Explorationsverhaltens mit diesem Test bei gesunden Rechtshändern nachweisen, wenn zentral eine Zahl in der Textur vorhanden war, die vor der Zielelementensuche benannt werden sollte. In die Auswertung sollte wegen der obengenannten Vorzüge der Vergleichsversuch kommen, falls sich in der Analyse eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Ergebnissen der Gesamtpersonen sowie der einzelnen Versuchspersonengruppen zeigen lässt. Andernfalls sollte der Standardversuch zur Auswertung kommen.

2.3 Konventionelle Neglect-Tests

Als Referenz wurden konventionelle Untersuchungen auf ein visuospatiales Neglect-Syndrom durchgeführt. Binder und Mitarbeiter [Binder *et al.* 1992] fanden ein Überwiegen von perzeptuell-attentionalen Mechanismen beim Linien-Teilungs-Test, während Halligan und Mitautoren [Halligan *et al.* 1992] beim Linien-Ausstreich-Test überwiegend intentionale Mechanismen annahmen. Aus diesem Grund wurden beide Tests als Referenztest durchgeführt. Um auch einen rein perzeptuell-attentionalen Test als Referenz durchzuführen, wurde zusätzlich der Konfrontationstest mit simultaner visueller Doppelstimulation durchgeführt.

2.3.1 *Linien-Teilungs-Test*

Der Linienteilungstest wird vielfach verwendet, um ein unilaterales bzw. hemispatiales Neglect-Syndrom zu entdecken oder zu untersuchen [Heilman 1979; Schenkenberg *et al.* 1980]. Um korrekt die Mitte einer Linie zu markieren, sind eine visuelle Exploration der Linie und visuospatiale neuronale Rechenoperation notwendig. Patienten mit einem unilateralen spatialen Neglect-Syndrom nach Läsion der rechten Hemisphäre schätzen die Mitte einer vor ihnen liegenden Linie fälschlich mit Versatz zur rechten Seite relativ zur korrekten Mitte ein, vernachlässigen also den linken Teil der Linie.

Bei dem hier vorgelegten Linien-Teilungs-Test [Schenkenberg, Bradford, and Ajax 1980] sollte jeder Proband zwanzig schwarze horizontal verlaufende Geraden auf einem direkt vor ihm liegenden weißen DIN A4 Blatt mit einem Bleistift möglichst genau in der Mitte teilen. Die Linien, welche in ihrer Länge zwischen 100 und 200 mm variierten, waren pseudorandomisiert mit jeweils sechs Linien in die linke und rechte Blatthälfte verschoben. Die Teilungsfehler der Probanden wurden als Distanz zwischen dem gesetzten Teilungsstrich und der objektiven Linienmitte in Millimetern ausgemessen und auf die Linienlänge bezogen in Prozent umgerechnet. In Übereinstimmung mit der üblichen Konvention wurden Fehlplatzierungen nach rechts von der objektiven Mitte als positive Ergebnisse angegeben und Abweichungen nach links als negative Resultate notiert. (Beispiel-Testbogen im Anhang A)

2.3.2 Ausstreich-Test

In Analogie zum Linienteilungstest wurde der Ausstreichtest vielfach zum Nachweis eines visuospatialen Neglect-Syndroms eingesetzt. Hierbei kommt es oft zu kontraläsionalen Auslassungen von Linien oder Figuren, wobei das vorgelegte Material einen Einfluss auf das Ergebnis hat. Bei dem hier benutzten Ausstreich-Test („cancelation-test“) [Albert 1973] sollten die VPN 100 schwarze Linien mit einer Länge von je 25 mm, die auf einem direkt vor ihnen befindlichen weißen DIN A4 Bogen verteilt waren, mit einem Stift als wahrgenommen markieren. Hierbei wurden die ausgelassenen Linien in den beiden Halbfeldern des Blattes getrennt gezählt und notiert. (Beispiel-Testbogen im Anhang A)

2.3.3 Konfrontationstest

Der Konfrontationstest wurde zu Beginn der Sitzung zum Ausschluss grober Gesichtsfeldausfälle durchgeführt, wie es in der neurologischen Untersuchung üblich ist. Im Anschluss wurden, unter Beibehaltung der gegenseitigen Fixation auf die Glabella¹⁹, mit den erhobenen Fingern des Untersuchers im rechten und linken visuellen Halbfeld nach einem vorgegebenem randomisierten Schema dreißig entweder einseitige oder doppelseitige Reize durch kurze Fingerbewegungen erzeugt. Die Aufgabe des Probanden bestand darin, eine Angabe darüber zu machen, in welchem Halbfeld er das Bewegen der Finger wahrgenommen hat („links“, „rechts“, „beidseits“). Die Antworten wurden jeweils protokolliert. Untersuchungsrelevant waren die visuellen Extinktionsphänomene, wenn der Proband also bei simultaner visueller Doppelstimulation den Reiz nur in einem visuellen Halbfeld wahrnimmt, jedoch Einzelreize in dem bei Doppelreizung extinguierten Halbraum erkennt.

2.4 Datenanalyse

Zur Analyse der IVE-Daten berechneten wir zunächst für jede VPN für den Standardversuch und

¹⁹ Zwischen den Augen liegender Stirnabschnitt.

für den Vergleichsversuch jeweils einen Linksexplorationsindex (LEI). Dieser gab prozentual die Explorationen im linken Halbfeld der Texturen bezogen auf die Gesamtzahl der Texturen an. Die Werte konnten so zwischen 0 und 100 % liegen. Dies bedeutete, dass die VPN mit einem LEI von z.B. 0 % bei jeder Exploration immer das gefundene Zielelement auf der rechten Seite der Textur gesehen hat. Anhand einer theoretischen Binomialverteilung (mit $n=100$ und $p=q=0.5$) wurde nun das Ausmaß der spontanen initialen Seitenpräferenz hinsichtlich seiner Signifikanz beurteilt. Das Vertrauensintervall von zwei Sigma (ca. 95 %) für eine zufällige Seitenpräferenz bei der Exploration liegt für den LEI zwischen 39 und 61 Prozent. Probanden mit einem Linksexplorationsindex von 61 Prozent und mehr, wiesen also in ihrem initialen Explorationsverhalten eine signifikante Bevorzugung (mit 98.2% Sicherheit) der linken Seite der Textur auf. Äquivalent galt dies für die Personen, deren LEI kleiner oder gleich 39 Prozent war. Zur weiteren Analyse wurden die erstgenannten Probanden zur Gruppe der „Linksexplorierer“ zusammengefasst, letztere zur Gruppe der „Rechtsexplorierer“. Die verbleibenden VPN wurden der Gruppe der Explorierer ohne eindeutig feststellbare Seitenpräferenz zugerechnet. Da jeder Proband nach Möglichkeit beide Versuchsdurchgänge absolvieren musste und die beschriebene Gruppenzuteilung für beide Durchgänge getrennt erfolgte, war es theoretisch möglich, einen Probanden im ersten Durchgang als „Linksexplorierer“ und unter der zweiten Versuchsbedingung als „Rechtsexplorierer“ zu bezeichnen.

Aufgrund des Vorzugs einer gesicherten Fixation beim Vergleichsversuchsdurchgang, sollten nur diese Ergebnisse in die abschließende Beurteilung der Explorationspräferenz einfließen. Dies sollte davon abhängig gemacht werden, ob gezeigt werden kann, dass sich das Explorationsverhalten in den beiden Durchgängen der Gruppen in der Analyse als streng korreliert erweist und damit die Testergebnisse von der Aussage her wahrscheinlich als gleichwertig betrachtet werden können. Sollte jedoch nur der Standardversuch durchführbar gewesen sein, so gelangte dieser zur Wertung. Da das Skalenniveau der Messwerte maximal einer Intervallskalierung entspricht, sollte der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) hierzu berechnet werden. Die weitere Auswertung erfolgte mit Chi²-Tests und nicht-parametrischen Standardtests (Mann-Whitney-U-Test, Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis) des Statistikprogrammpaketes SPSS für Windows in der Version 10.0.

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden zunächst die Ergebnisse der initialen visuellen Exploration ausgewertet. Wie im Methodenteil erläutert, wird hierzu zunächst ein Vergleich zwischen der Standard- und der Vergleichsversuchsprozedur angestellt, um bei hohem Korrelationsgrad die Ergebnisse gleichwertig behandeln zu können. Es folgt eine Analyse des Einflusses des lateralisierten Dopamindefizites und der medikamentösen Behandlung auf das visuelle Explorationsverhalten. Abschließend erfolgt die Auswertung der Referenzuntersuchungen sowie der Störgrösseneffekte.

3.1 Der IVE-Versuch

3.1.1 *Untersuchung der zwei Versuchsparadigmen*

Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit der beiden IVE-Versuchspadigmen wurde zunächst die Korrelation zwischen den Ergebnissen des Standardversuchs und denen des Vergleichsversuchs für alle VPN berechnet, von denen Daten zu beiden Versuchen vorlagen (N=38). Hierbei wurden die Messergebnisse vom ersten und falls vorhanden auch vom zweiten Versuchstag berücksichtigt. Da das Skalenniveau der Meßwerte einer Ordinalskalierung entspricht, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_S) berechnet. Er wies mit 0.73 eine hohe positive Korrelation aus ($p < 0.001$; Grenzwert: $.43 = r_{S(38; 0.01; 2\text{seitig})}$). Zur grafischen Veranschaulichung des Zusammenhangs dient die folgende Abbildung 6.

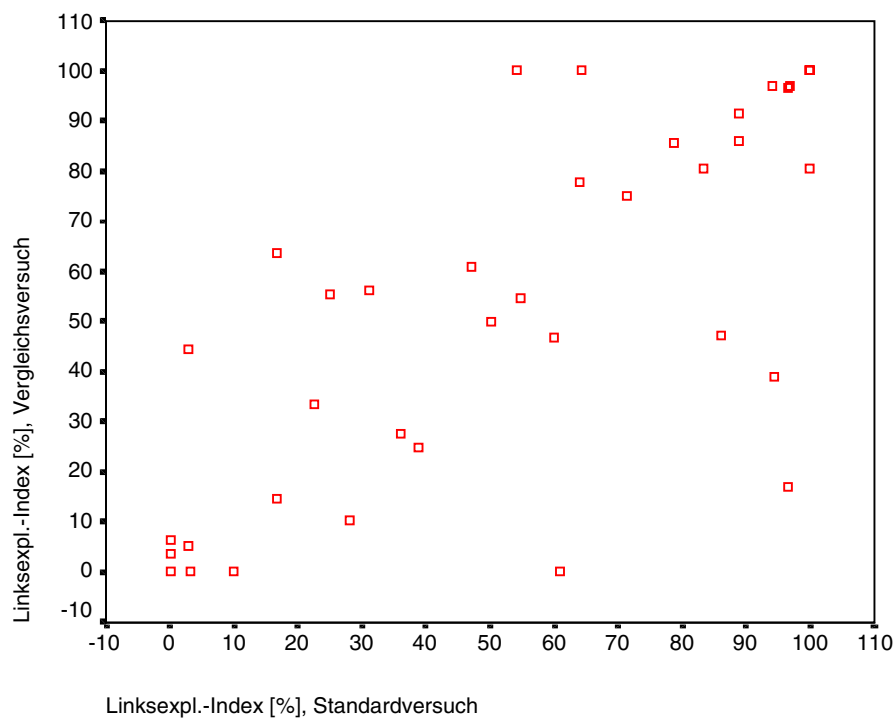


Abbildung 6: Zusammenhang der Linkexplorationsindices im Standard- und Vergleichsversuch

Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem prozentualen Anteil der Linkexploration (Linkexplorationsindex) im Standardversuch (Abszisse) und dem Vergleichsversuch (Ordinate) als Korrelationsplot (N=38).

Entsprechende Analysen wurden auch getrennt für die drei Versuchsgruppen durchgeführt, deren Ergebnisse im Folgenden (Tabelle 5) dargestellt sind. Aus technischen und zeitlichen Gründen konnten nicht bei allen 49 Patienten beide Versuchsdurchläufe durchgeführt werden.

Tabelle 5: Darstellung des Zusammenhangs zwischen für die drei VPN-Gruppen

VPN-Gruppen	n	r_s	P (2seitig)
LPD	14	.62	.044
RPD	8	.86 ^a	.003
Kontr.	16	.68	.004

Anmerkungen: r_s : Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman.

^a Für die RPD-Gruppe wurde mit Rücksicht auf die geringe Fallzahl die Rangkorrelation nach Kendall berechnet.

Da die hohen Korrelationskoeffizienten methodisch mit einem *Lerneffekt* im ersten Versuchsdurchgang erklärt werden könnten, wurden mit zwei Mann-Whitney-U-Tests die Ergebnisse der Explorationsindices für beide Versuchsalternativen (Standard- versus Vergleichsversuch) mit der Versuchsreihenfolge als Gruppierungsvariable verglichen. Hierbei fanden sich keine signifikanten bzw. tendenziösen Abhängigkeiten, was jedoch die Möglichkeit eines geringen Störgrößeneffektes durch einen Lernvorgang nicht ausschließt. Andererseits zeigt der Vergleich Kontrollgruppe mit dem von Hättig [Hättig 1992] an Kontrollpersonen erhobenen Daten und unseren Kontrollen, die den Vergleichsversuch zuerst durchgeführt haben eine ähnliche Verteilung der Explorationspräferenz.

Aufgrund dieser Argumente und der hoch signifikanten Korrelationsergebnisse zwischen den beiden Optionen werden die Explorationsmessungen unter beiden Versuchsbedingungen als weitgehend äquivalent betrachtet. Bei den folgenden Analysen der Explorationspräferenz eines Probanden wird wegen der schon genannten Vorzüge mit optimaler Fixationskontrolle zu Beginn jeder Exploration einzig das Resultat des Vergleichsversuchs gewertet. In den wenigen Fällen, in denen dieses Ergebnis fehlt, wird auf die Wertung des Standardversuchs zurückgegriffen. Dies traf für 4 VPN (1 LPD, 3 RPD) für den ersten Tag sowie für 2 VPN (1 LPD, 1 RPD) für den zweiten Tag zu.

3.1.2 Einfluss des Dopamindefizits auf die IVE

Die Versuchspersonen werden anhand des im Methodikteil beschriebenen Verfahrens in drei Gruppen aufgeteilt: Links-, Rechts- und unbestimmte Explorierer. In Abbildung 7 ist die prozentuale Verteilung für die VPN-Gruppen wiedergegeben. Es zeigt sich in der LPD-Gruppe eine deutliche initiale visuelle Explorationspräferenz nach rechts. 53% dieser Patienten explorieren überzufällig die rechte Texturhälfte verglichen mit 21% der RPD-Patienten und 29% der Kontrollpersonen. Dieser Umstand wird auch im Box-plot (Abbildung 8) veranschaulicht.

Die Feststellung, dass 65% der gesunden Probanden zuerst die linke Hälfte der Vorlage untersuchen, ist konkordant mit den Ergebnissen von Hättig [Hättig 1992], der bei seinen gesunden Versuchspersonen in 64% der Fälle signifikante Linksexplorierer fand.

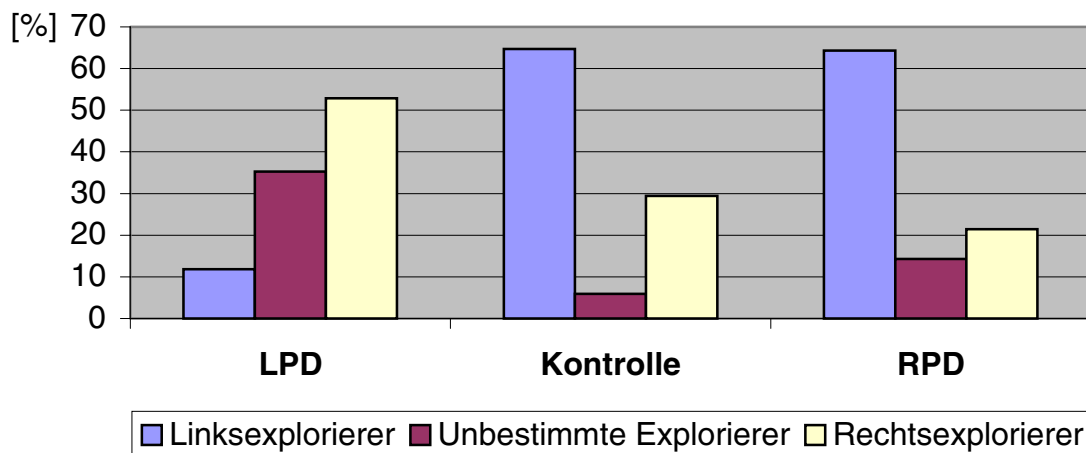


Abbildung 7: Prozentualer Anteil der Links-, Rechts- und nicht klassifizierbaren Explorierern

Darstellung des prozentualen Anteils Links- und Rechtsexplorierer sowie nicht klassifizierbarer (unbestimmter) Explorierer je VPN-Gruppe (LPD, Kontrolle, RPD).

Tabelle 6: Darstellung des prozentualen Explorationsverhaltens

VPN-Gruppe	N	Linksexplorierer		Unbestimmt		Rechtsexplorierer	
		n	%	n	%	n	%
LPD	17	2	11.8	6	35.3	9	52.9
Kontrolle	17	11	64.7	1	5.9	5	29.4
RPD	14	9	64.3	2	14.3	3	21.4

Anmerkungen: Darstellung der Anteile von Links-, Unbestimmt- und Rechts-Explorierern je VPN-Gruppe. Daten des ersten Untersuchungstages. Angabe von absoluten (n) und prozentualen (%) Häufigkeiten.

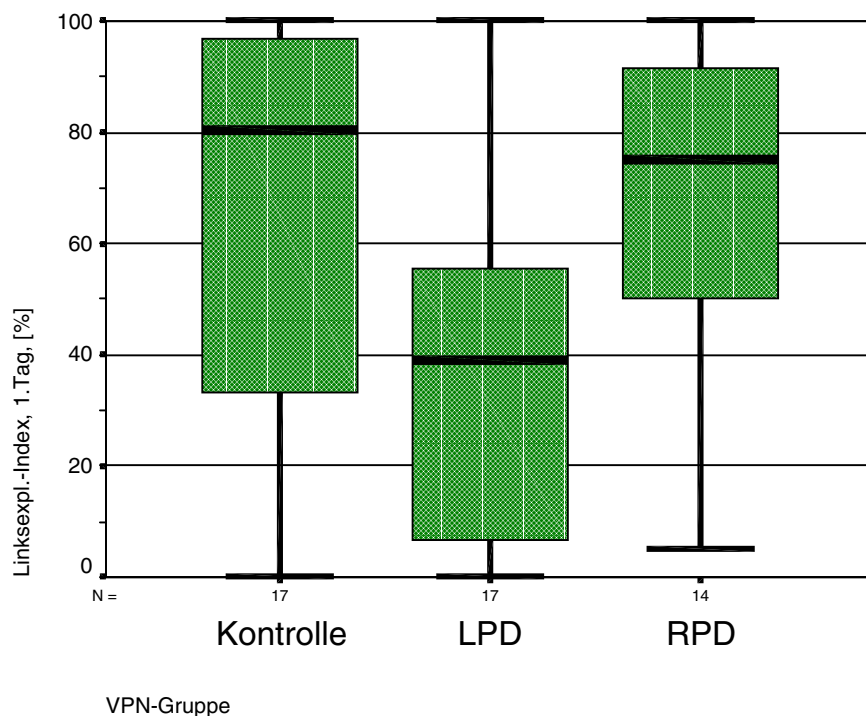


Abbildung 8: Box-plot der Linksexplorationsindices

Angaben des ersten Untersuchungstages in Prozent für alle drei Gruppen. Dem Boxplot sind der Median, das 1. und 3. Quartil, sowie Minimal- und Maximalwerte zu entnehmen.

Zur Signifikanzprüfung wurde wegen der nicht-normalverteilten Daten eine Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis über die Linksexplorationsindices des ersten Untersuchungstages durchgeführt, der die Unterschiede als signifikant auswies ($\text{Chi}^2[2, N=48]=9.09, p=0.011$). Auf die anfänglich intendierte Datenanalyse mit Chi^2 -Tests wurde wegen der zu kleinen Erwartungswerten verzichtet.

Die zur Subgruppenanalyse durchgeführten drei Mann-Whitney-U-Tests ergaben nach Bonferroni-Korrektur (Alpha-Adjustierung) signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollen und den LPD-Patienten sowie zwischen den RPD-Patienten und den LPD-Patienten auf einem Niveau von 5 Prozent für den Gesamttest (Tabelle 7). Ein signifikanter Unterschied zwischen den gesunden VPN und den RPD-Patienten bestand nicht.

Tabelle 7: VPN-Gruppenvergleiche der Linksexplorationsindices

Gruppenvergleich (1. Untersuchungstag)			Mann-Whitney-U	Z	asympt. Signifikanz (2-seitig)
N	Mittelwerte	SD ^b			
Kontrollen / LPD			74.000	-2.436	.015^a
17 / 17	65.87 / 33.89	37.10 / 30.21			
Kontrollen / RPD			110.50	-.339	.735
17 / 14	65.87 / 65.87	37.10 / 32.01			
LPD / RPD			50.000	-2.743	.006^a
17 / 14	33.89 / 65.87	30.21 / 32.01			

^a Signifikant (< .0016) nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen mit Gesamtsignifikanzniveau von .05

^b SD = Standardabweichung

3.1.3 Einfluss der klinischen Asymmetrie auf die IVEA der PD-Patienten

Zur Untersuchung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen dem Explorationsverhalten und der Ausprägung und Lateralisation des Parkinson-Syndroms in der Gruppe der LPD-Patienten wurde ein Wichtungsfaktor berechnet. Er ergibt sich aus dem Produkt der gesamten UPDRS-III-Punkte mit der Ausprägung der Lateralisierung (berechnet aus den Seitendifferenzen UPDRS-III-Punkten). Die meisten Punkte erhält demnach ein Patient mit einem ausgeprägten Parkinson-Syndrom und starker Beteiligung der linken Körperhälfte. Die entsprechende Verteilung ist in Abbildung 9 dargestellt. Aus ihr geht hervor, dass Patienten mit zunehmender Ausprägung des LPD-Syndroms tendenziell eine geringere Linksexploration zeigen.

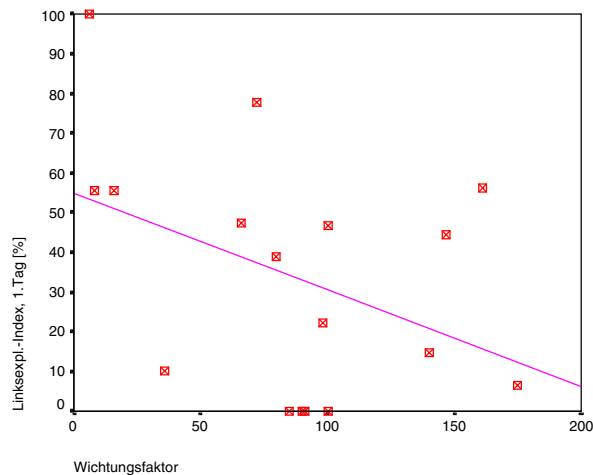


Abbildung 9: Korrelationsplot des Linksexplorationsindex mit der Erkrankungsschwere

Korrelationsplot der LPD-Patienten: Darstellung der Beziehung zwischen dem Wichtungsfaktor, der die Ausprägung des LPD-Syndroms beschreibt (Abszisse) und dem Linksexplorationsindex für den ersten Untersuchungstag in Prozent (Ordinate).

Der Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen diesem Wichtungsfaktor und dem Linksexplorationsindex weist bei unseren LPD-Patienten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang aus ($r_{S(17;0.05;2\text{seitig})} = -.376; p = .137$).

Da in neuropsychologischen Tests oft Unterschiede zwischen verschiedenen Parkinson-Manifestationstypen nachgewiesen werden, sollte eine Subgruppenanalyse mit Berücksichtigung der unterschiedlichen Parkinsontypen (akinetisch-rigider, Äquivalenz- oder Tremordominanz-Typ) durchgeführt werden, die sich jedoch aufgrund der geringen Fallzahl je Parkinson-Typ als nicht sinnvoll erwies.

3.1.4 Untersuchung der potentiellen Medikamenteneffekte

Trotz der geringen Fallzahlen und dem damit verbundenen Anstieg des β -Fehlers untersuchten wir mögliche Medikamenteneinflüsse. Die folgende Tabelle 8 zeigt die Einteilung der Patienten in Explorationspräferenzgruppen getrennt nach ihrem Behandlungsstatus.

Tabelle 8: Behandlungseffekt auf die Explorationspräferenz.

VPN-Gruppe	Explorationspräferenz, 1.Tag			Gesamt	
	links	unbestimmt	rechts		
LPD	deNovo	0	1	6	7
	PD-Med.	2	5	3	10
Gesamt		2	6	9	17
RPD	deNovo	2	0	2	4
	PD-Med.	7	2	1	10
Gesamt		9	2	3	14

Anmerkungen: Verteilung behandelter und unbehandelter Parkinson-Patienten der LPD- und RPD-Gruppe unter Berücksichtigung der Explorationspräferenz. deNovo = unbehandelte Parkinsonpatienten, PD-Med. = behandelte Parkinsonpatienten.

Hier deutet sich ein potentieller Effekt medikamentös-dopaminerges Stimulation in Form einer Normalisierung des initialen Explorationsverhaltens an. Besonders auffallend ist die exklusive initiale Hinwendung der unbehandelten (deNovo) Patienten aus der LPD-Gruppe zur rechten Seite, die sich in der behandelten LPD-Gruppe deutlich abschwächt, als ob das medikamentöse Ausgleichen des dopaminergen Defizits das Explorationsverhalten teilweise normalisiert. Diese Tendenz konnte mit einem Mann-Whitney-U-Test (N=17, U=14.5, p=.026) bestätigt werden. In der Gruppe der RPD-Patienten hat die Statistik keine bedeutungsvolle Differenz nachweisen können (Mann-Whitney-U-Test, N=14, U=14.0, p=.319).

Da die deNovo-Gruppe erwartungsgemäß eine geringere Erkrankungsdauer als die Behandelten hatten (Tabelle 9), ist das Stadium des Degenerationsprozesses als Einflussfaktor in Erwägung zu ziehen. Wie Tabelle 9 zu entnehmen ist, war die Krankheitsausprägung (UPDRS-III) bei den deNovo-Patienten und den behandelten Patienten annähernd gleich.

Tabelle 9: Erkrankungsdauer und Erkrankungsschwere für beide Parkinson-Gruppen.

VPN-Gruppe	Behandlung	N	Erkrankungsdauer [Monate]		Erkrankungsschwere [UPDRS-III]	
			M	SD	M	SD
LPD	deNovo	7	14.6	8.9	15.4	5.8
	PD-Med.	10	66.0	45.0	15.0	6.8
Gesamt		17	44.8	43.0	15.2	6.2
RPD	deNovo	4	21.0	6.0	11.8	9.1
	PD-Med.	10	61.2	30.7	15.3	7.3
Gesamt		14	49.7	31.9	14.3	7.6

Anmerkungen: Angabe von Mittelwerten (M) und Standardabweichungen (SD).

Zur weiteren Analyse des Einflusses der dopaminergen Medikation auf das Explorationsverhalten, wurden die Testergebnisse von Patienten ausgewertet, die freiwillig die Versuchsbatterie am Folgetag nach einer mindestens zwölfstündigen Tablettenabstinenz („definiertes OFF“) wiederholt hatten. Es werden hier in der Darstellung lediglich die LPD-Patienten berücksichtigt, die als Gruppe ein im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen differierendes Explorationsmuster zeigten (Abbildung 5). Von diesen fünf LPD-Patienten, die auf diese Weise untersucht werden konnten, zeigten zwei Patienten (Nummer 21 und 26) entgegen den Erwartungen sogar eine Zunahme des Linksexplorationsindex im OFF-Zustand. Angenommen wurde eine Zunahme der atypischen Linkswendigkeit nach Entzug der dopaminergen Medikation. Dieses Verhalten war nur bei einem Patienten zu beobachten.

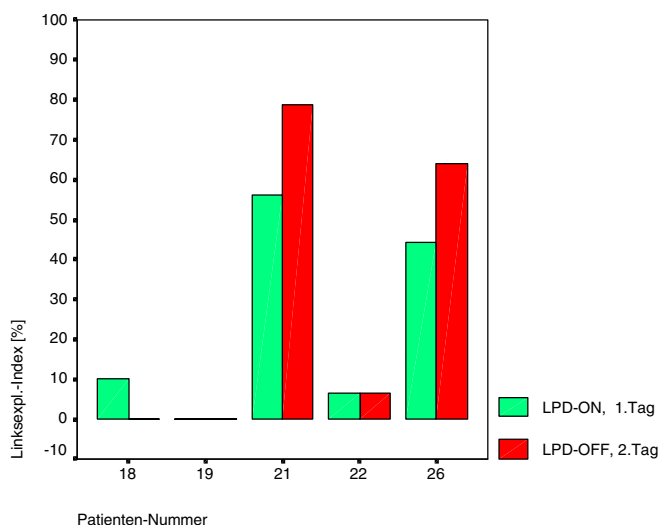


Abbildung 10: Linksexplorations-Index der LPD-Patienten vor und nach Medikation

Darstellung des Linksexplorations-Index der LPD-Patienten (N=5), die unter der dopaminergen Behandlung (LPD-ON) und am Folgetag nach 12h Medikamentenkarenz (LPD-OFF) getestet wurden.

3.1.5 Betrachtung von Versuchsauslassungen und Fehlbenennungen

Es zeigten sich bezüglich der Fehlerraten und Versuchsauslassungen keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Ergebnisse sind Tabellen 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Fehlerraten und Auslassungen

VPN-Gruppe		Fehler		Auslassungen	
	n	Md	P25	Md	P25
Kontrolle	17	1	0	3	1,75
LPD	17	1	0	3	1,25
RPD	14	1	0	6	2,00
χ^2		n.s.		n.s.	

Anmerkungen: Md = Median, P₂₅= 25. Perzentil, Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test χ^2 (2, N = 48), n.s. nicht signifikant. Dargestellt sind die Ergebnisse der 16 Kontrollvorlagen und der ausgelassenen Versuche am ersten Tag.

3.2 Referenztests

3.2.1 *Linien-Teilungs-Test*

Für jeden Probanden wurden die durchschnittlichen prozentualen Abweichungen isoliert für die linken und rechten sowie für die gesamten Linien als arithmetisches Mittel der zugehörigen Linien errechnet. Hierbei wird in Übereinstimmung mit den etablierten Konventionen ein Versetzen der subjektiven Linienmitte nach links relativ zum objektiven Mittelpunkt als negativer Abweichungswert notiert. Die Abweichungen von der objektiven Mitte wichen im Durchschnitt weder im Ausmaß (allgemein wird erst eine Abweichung von mehr als 8 % als signifikant beurteilt), noch in der Richtung zwischen den Gruppen signifikant ab. Auch die Einzelanalyse nach linken bzw. rechten Linien getrennt ergab keine bedeutende Differenz zwischen den Untersuchungsgruppen. Die entsprechenden Gruppenergebnisse sind den folgenden Tabellen 11 und 12 zu entnehmen.

Tabelle 11: Ergebnisse der Linien-Teilungs-Tests.

	n	Gesamte Linien		Linke Linien		Mittlere Linien		Rechte Linien	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Kontrolle	14	1,04	1,99	0,15	2,19	0,66	2,34	2,41	2,12
LPD	13	-0,04	1,35	-1,85	2,43	0,02	1,57	1,75	2,19
RPD	12	-0,84	2,54	-0,84	2,54	0,08	1,77	1,23	2,14

Angegeben sind die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der prozentualen Abweichung der subjektiven Linienmitte relativ zur objektiven Mitte (Versatz nach links ist dabei negativ notiert). Dargestellt sind die Ergebnisse der gesamten, der linken, mittleren und rechten Linien.

Tabelle 12: Varianzanalytische Daten der Linien-Teilungs-Tests mit den jeweiligen F-Werten der ANOVA.

Quelle der Varianz	QS	df	σ^2	F
Gesamte Linien	9	2	4,43	1,52
Fehler	105	36	2,91	
Gesamt	114	38		
Linke Linien	27	2	13,54	2,38
Fehler	204	36	5,68	
Gesamt	231	38		
Mittlere Linien	3	2	1,67	0,44
Fehler	135	36	3,76	
Gesamt	139	38		
Rechte Linien	9	2	4,63	1,00
Fehler	167	36	4,63	
Gesamt	176	38		

Anmerkungen: QS = Quadratsumme, df = Freiheitsgrade, σ^2 = Varianz

3.2.2 *Ausstreich-Test*

In keiner der drei Untersuchungsgruppen wurden auszustreichende Symbole bzw. Linien bei diesem Test ausgelassen. Eine statistische Analyse erübrigte sich daher. Auch das Bearbeitungsschema war in allen Kollektiven systematisch; meistens wurde in der linken oberen Ecke begonnen und mit links-rechts Bearbeitungsrichtung bzw. von oben nach unten abgearbeitet. Die Dokumentation der Bearbeitungssystematik erfolgte jedoch als subjektive Einschätzung des Untersuchers und wurde nicht objektiviert und quantifiziert, z.B. durch unterschiedliche Gewichtung der gefundenen Elemente je nach Reihenfolge unter Berücksichtigung des Suchfeldquadranten.

3.2.3 Konfrontationstest

Die während des groben Ausschlusses von Gesichtsfelddefekten beim Konfrontationstest durchgeführten simultanen visuellen Doppelstimulationen ließen bei keinem Probanden Hinweise auf Extinktionsphänomene erkennen. Auch hier erübrigt sich eine statistische Prüfung.

3.3 Störgrößeneffekte

Um eine potenzielle Verzerrung des Zielgrößeneffektes infolge ungenügender Kontrolle von Störgrößeneffekten zu entdecken, wurden die Variablen geprüft, die einen Einfluss auf den Linksexplorationsindex haben könnten. Zu diesen Größen gehört das Alter, das Geschlecht, die Ausbildungszeit, der Bryden-Score, die Erkrankungsdauer, die Erkrankungsausprägung, die Demenz- und Depressionswahrscheinlichkeit (Tabelle 13).

Tabelle 13: Prüfung der Störgrößen auf Gruppenunterschiede.

	Alter [J] ^a	Erkrankung [Mon] ^b	Sex ^c	GDS ^a	MMS ^a	Ausbildung [J] ^a	UPDRS- III ^b	Bryden- Score ^a
χ^2	,948	1,049	,691	19,920	7,830	,771	,128	1,409
df	2	1	2	2	2	2	1	2
p	,622	,306	,708	,000	,020	,680	,720	,494

a Kruskal-Wallis-Test über alle drei VPN-Gruppen

b Kruskal-Wallis-Test über LPD- und RPD-Gruppe

c Chi-Quadrat-Test (χ^2) nach Pearson.

Zwei der statistischen Gruppenvergleiche wiesen signifikante Differenzen zwischen den drei VPN-Gruppen nach. Ein hochsignifikanter Unterschied zeigte sich bei der Bewertung des Depressionsfragebogens (GDS) mit höheren Depressionswerten für die PD-Patienten. Zwischen den Parkinsongruppen bestand jedoch keine signifikante Diskrepanz (Tabelle 14). Der zweite

Kontrast bestand bei den kognitiven Leistungen gemessen mit dem MMS zwischen den Kontrollen und den Patienten mit leicht besseren Werten für die gesunden Probanden (Tabelle 14). Demente Probanden wurden durch die Einschlusskriterien ohnehin nicht zugelassen. Ein Unterschied zwischen den Patientengruppen (LPD versus RPD) bestand auch hier nicht.

Tabelle 14: Einzelgruppenvergleiche der Depressions- und Demenzwerte

	Depressionswerte			Demenzwerte		
	N	M	SD	N	M	SD
Kontrolle	16	0,9	1,0	16	29,6	0,6
LPD	15	3,2	2,0	11	28,7	1,0
RPD	9	3,7	1,0	8	28,4	1,2
U-Test ^a		n.s.			n.s.	
U-Test ^b		**			n.s.	
U-Test ^c		**			n.s.	

Anmerkungen: Depressions-Werte = GDS; Demenz-Werte = MMS. n.s. = nicht signifikant.

^a Prüfung von Unterschieden zwischen RPD und LPD.

^b Prüfung von Unterschieden zwischen RPD und Kontrolle.

^c Prüfung von Unterschieden zwischen LPD und Kontrolle.

** p<.01

4 Diskussion

In den folgenden Abschnitten werden zunächst die Ergebnisse des Explorationsversuches (IVEA) der gesunden Individuen und in der Folge die Ergebnisse der Parkinson-Patienten diskutiert. Im Anschluss wird auf die Resultate der Versuchspersonengruppen bei den klassischen Neglect-Tests, die als Referenz durchgeführt wurden, eingegangen. Im letzten Abschnitt werden Schlussfolgerungen und Untersuchungsansätze für die weitere Forschung abgeleitet und diskutiert.

4.1 Asymmetrie der IVE bei gesunden Individuen

Es ist mir weit leichter, etwas zur Linken zu sehen
als gerade vor mir oder zur Rechten.
G.Chr.Lichtenberg (1742-1799),
Aphorismen Nachdruck 1958,
Zürich, Manesse Verlag, S.280

In Einzelfallstudien konnten schon Dallenbach [*Dallenbach 1923*] und Burke und Dallenbach [*Burke and Dallenbach 1924*] durch Helligkeitsvergleiche bei unbewegtem Auge zeigen, dass im Gesichtsfeld für aufmerksamkeitsbezogene Leistungen prädisponierte Areale im linken Gesichtsfeld existieren und dass diese Areale in einer Beziehung zur Händigkeit standen [*Dallenbach 1923*]. Mit einer der ersten bidirektionalen Augenkameras konnte Brandt [*Brandt 1940*] am bewegten Auge bei Normalpersonen nachweisen, dass die ersten drei Fixationen bei Exploration eines homogenen und semantisch armen achsensymmetrischen Musters von einer fixierten Mitte aus annähernd diagonal nach links oben erfolgen. Zudem war die Fixationshäufigkeit im linken oberen Quadranten über die Gesamtexplorationszeit (20 sec) am häufigsten. Takala [*Takala 1951*] hat gesunden Versuchspersonen mehrdeutige graphische Vorlagen kurzzeitig vorgelegt, die sowohl als Vertiefung als auch als Vorwölbung interpretiert werden konnten, je nachdem ob der linke oder der rechte Teil der Figuren betrachtet wurde. Aus

den Antworten der Versuchspersonen konnte eine Präferenz für die linken Figurteile abgeleitet werden. Dieser scheinbar physiologische Bias der initialen visuellen Informationsaufnahme aus der linken Raumhälfte konnte auch mit den Ergebnissen der gesunden Kontrollpersonen dieser Studie bestätigt werden. Der linksgerichtete Bias im IVE-Verhalten bei unseren Normalpersonen korrespondierte auch mit Ergebnissen, wie sie von Hättig [Hättig 1992] bei einer Gruppe jüngerer Probanden beschrieben wurden, die mit dem gleichen Paradigma untersucht worden waren. Hättig fand bei seinen 83 gesunden Versuchspersonen 63.7% signifikante Linksexplorierer und 16.8% signifikante Rechtsexplorierer. Bei visuellen Explorationsaufgaben mit überlappenden Figuren fanden die Autoren bei ihren gesunden Kontrollpersonen ebenfalls einen linksgerichteten Bias [Gainotti, D'Erme, and Bartolomeo 1991].

Die neurophysiologische Basis dieser Asymmetrien mit einer initialen visuellen Linksorientierung ist wahrscheinlich verbunden mit der lateralisierten hemisphärischen Spezialisierung für visuospatiale Funktionen. So berichtete Hättig [Hättig 1992] über einen signifikant reduzierten linksgerichteten Bias bei Linkshändern verglichen mit rechtshändigen Probanden. Dieses Ergebnis spricht klar gegen die Lesegewohnheiten als Ursache für dieses Phänomens und weist eher auf die Bedeutung der zerebralen Organisation hin.

In vielen vergangenen Arbeiten zum Neglect-Syndrom wurde die erhöhte Inzidenz dieser Symptomatik bei rechtshemisphäral geschädigten Patienten im Vergleich zu linkshemisphärisch Geschädigten beschrieben. Obwohl früh auch Kritik an dieser Interpretation geübt wurde, weil das Ergebnis als Stichproben-Artefakt durch aphasierelevanten Ausschluss ausgeprägterer linkshirniger Defizite betrachtet wurde [Battersby, Bender, and Pollack 1956], hat sich heute die Auffassung durchgesetzt, dass Störungen der rechten Hemisphäre öfter und ausgeprägtere Elemente eines Neglect-Syndromes induzieren [Coslett and Heilman 1989; Meador et al. 1989]. Eine Dominanz der rechten Hemisphäre für motorische [Meador, Loring, Lee, Brooks, Nichols, Thompson, Thompson, and Heilman 1989] oder sensorische [Heilman and Van den 1980; Yamaguchi et al. 1994] Aspekte der visuospatialen Kontrolle wird von vielen Autoren angenommen. Diese Lateralisierung muss als kritischer Faktor angesehen werden für die hauptsächliche Suszeptibilität für ein Neglect-Syndrom oder anderer visuospatialer Defizite bei Patienten mit rechts-hemisphärischen Läsionen [De Renzi et al. 1970; Gainotti et al. 1972; Heilman, Watson, and Valenstein 1993a] und begründet möglicherweise auch die

linksgerichtete Präferenz bei visuospatialen Aufgaben, die bei gesunden Probanden gezeigt wurde [De Renzi, Faglioni, and Scotti 1970;Chedru et al. 1973;Gainotti, D'Erme, and Bartolomeo 1991;Hattig 1992]. Weiter legen die Ergebnisse klinischer [Heilman et al. 1985b], elektrophysiologischer [Heilman et al. 1978] und PET-Studien [Fiorelli, Blin, Bakchine, Laplane, and Baron 1991] eine Dominanz der rechten Hemisphäre für Aufmerksamkeitsprozesse und intentionales Verhalten nahe. Damit erscheinen alle Hauptfunktionen die möglicherweise in die Ausrichtung der initialen visuellen Exploration involviert sind, hauptsächlich von der rechten Hemisphäre kontrolliert zu werden.

Es stellt sich dann bei unseren gesunden Kontrollpersonen die Frage nach der atypischen Explorationspräferenz in Richtung des rechten visuellen Feldes bei 30 % bzw. in unbestimmte Richtung bei 6 % der gesunden Probanden. Diese Beobachtung kann, wenn man zufällige Fehler des Messvorgangs hier unberücksichtigt lässt, im wesentlichen drei differente, sich gegenseitig nicht ausschließende Ursachen haben:

4.1.1 Direktionale Abweichung der prototypischen Hemisphärenasymmetrie²⁰

Viele Studien, die sich mit hemisphäralen Asymmetrien befassen, rekurren auf die Annahme eines prototypischen Gehirns. In der Tat scheint es eine genügende Homogenität zu geben, die diese Charakterisierung des prototypischen Gehirns als Arbeitshypothese begründet. Vor diesem Hintergrund wurden in den meisten Studien rechtshändige Versuchspersonen eingesetzt, da es im Allgemeinen anerkannt ist, dass das Muster der hemisphäralen Asymmetrie mit der Händigkeit korreliert [Hellige 1993]. Es zeigt sich jedoch, dass bei einigen Individuen ein zum

²⁰ Es erscheint wahrscheinlich, dass diese hemisphärale Spezialisierung weder absolut noch angeboren ist, sondern sich statt dessen mit der Zeit entwickelt, vielleicht in Verbindung mit der Sprachentwicklung bzw. der Schreib- und Lesefähigkeit. Obwohl die Rolle dieser Befähigungen bei der Lateralisierung nicht klar ist, so gibt es doch einige Hinweise, dass sich das Ausmaß der Lateralisierung bei nonliteraten Normalpersonen bzw. Hirngeschädigten von dem einer literaten Population unterscheidet [Lecours et al. 1988].

erwarteten Prototyp genau umgekehrtes Asymmetriemuster dargestellt werden kann. So wurde eine 85-prozentige Wahrscheinlichkeit bei Rechtshändern ermittelt, Silben im RVF schneller zu erkennen als im LVF, während sich bei 12 % eine umgekehrte Bevorzugung fand. Auch bei dichotischen Lateralisierungsexperimenten fanden sich in 20 % der Fälle eine in der Richtung umgekehrte Asymmetrie. McManus [McManus 1985;McManus 1984] stellte bei einem Anteil von bis zu 20 % der von ihm untersuchten Rechtshänder eine rechtshemisphärale oder bilaterale Verteilung der Sprachdominanz auf. Diese Beispiele deuten die Möglichkeit an, dass auch bei unseren gesunden Versuchspersonen zu einem bestimmten Prozentsatz eine richtungsbezogene Abweichung von der prototypischen Asymmetrie vorgelegen haben kann, die unseren Befund einer umgekehrten, nach rechts gerichteten IVEA erklärt.

4.1.2 Graduelle Abweichung der prototypischen Hemisphärenasymmetrie

Es ist möglich eine Unterscheidung zu treffen zwischen der Richtung einer hemisphäralen Asymmetrie (i.e., welche Hemisphäre hat die größere Fähigkeit bezogen auf eine Anforderung) und dem Ausmaß der Asymmetrie (i.e., wie groß ist die Differenz der unterschiedlichen Befähigung). Obwohl es in der Praxis oft schwierig sein dürfte, einen Unterschied bezüglich des Ausmaßes einer Asymmetrie von ihrer Richtung zu differenzieren, ist deren logische Unabhängigkeit voneinander offensichtlich. Zwei Individuen können also asymmetrisch sein unabhängig davon, ob deren Asymmetrie in der Richtung gleich oder gegensätzlich ist. In unserem Fall kann das Vorhandensein einer differentiellen graduellen Asymmetrie trotz prototypischer direktonaler Asymmetrie bei einigen Individuen deren geringere initiale visuelle Exploration nach links erklären. Dieser Ansatz ist jedoch nicht zur Begründung einer umgekehrten, atypischen IVEA geeignet.

4.1.3 Asymmetrie des individuellen Aktivierungs-Systems

Eine weitere potentielle Ursache für die beobachtete Abschwächung der linksgerichteten IVEA

bei unseren gesunden Versuchspersonen, kann in einer aufgabenunabhängigen individuellen Differenz im charakteristischen Muster der Aktivierungs-Asymmetrie gesehen werden. Dies ist eine Möglichkeit die interindividuelle Varianz bei der aufgabenabhängigen Berechnung von Asymmetrie-Scores zu erklären. Beweise für die Existenz einer individuellen Variation der charakteristischen Aktivierungsasymmetrie, liefern einige Autoren mit Hilfe einer Komponentenanalyse der Varianz von Asymmetrie-Scores [Kim, Levine, and Kertesz 1990]. Die Analyse zeigte, dass die Hälfte dieser Varianz einer einzelnen Komponente zuzurechnen war, welche die Reflektion einer individuellen Differenz der charakteristischen perzeptuellen Asymmetrie war. Das bedeutet, dass der individuelle Asymmetrie-Score für jede einzelne Aufgabe zum einen Teil eine Funktion von Faktoren war, die dieser Aufgabe eigen waren, aber zum anderen Teil ebenfalls Ausdruck für den individuell charakteristischen Bias zu einer Seite des visuellen Raumes war. Abbildung 9 soll diesen Zusammenhang verdeutlichen. Dargestellt sind Asymmetrie-Indices einer Gruppe von Links- und Rechtshändern für drei visuelle Halbfeld-Tests mit unterschiedlichem Stimulusmaterial. Es zeigte sich z.B. bei der Worterkennung ein Vorteil im rechten visuellen Feld, was durch eine Akkumulation der Asymmetrie-Scores in der Grafik deutlich wird. Diese Autoren wiesen eine Häufung einer individuell-konsistenten Abweichung unabhängig vom Aufgabentyp nach. Ein Individuum mit einer stärker aktivierten linken Hemisphäre (S_L) weist z.B. in der Abbildung 9 bei jeder Aufgabe nach links verschobene Werte auf, was eine größere Involvierung linkshemisphäraler Prozesse andeutet.

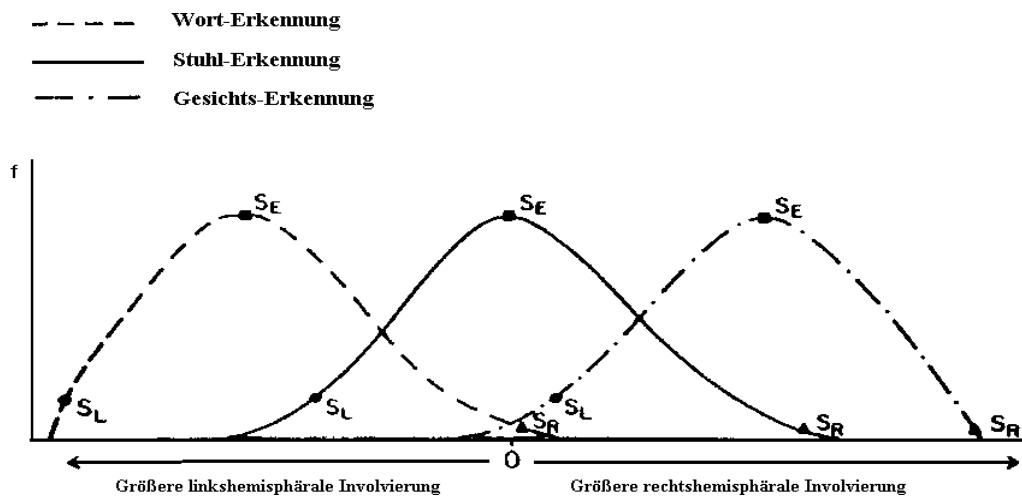


Abbildung 11: Verteilung von Asymmetrie-Scores bei drei unterschiedlichen Aufgaben

Eine typische visuospatiale Asymmetrie scheint nicht nur spezifisch beim Menschen vorzukommen. Bis vor kurzer Zeit wurden wenige Tiermodelle zum Studium der Hemisphärenasymmetrie benutzt, was teilweise mit der Annahme zusammenhing, die Asymmetrie sei *Folge* der menschlichen Sprachentwicklung (s.o., Fußnote). Es wurde gar argumentiert, dass die einzigartigen Fähigkeiten des menschlichen Geistes wie beispielsweise der größere Intellekt oder das bewusste Denken sich entwickeln konnte, weil nur hier eine einzigartige hemisphäre funktionelle Asymmetrie gegeben war. Neuere Experimente weisen jedoch das Vorhandensein hemisphärer Spezialisierungen auch im Tierreich nach und betonen die gute Verwendbarkeit als Modell [Hellige 1993]. Als unsere nächsten rezenten Primatenverwandten zeigen die Schimpansen, die uns nicht nur phylogenetisch sondern auch neuroanatomisch recht nahe stehen, eine dem Menschen ähnliche Lateralisierung. So weisen sie eine rechte Handpräferenz für bestimmte manuelle Tätigkeiten („high-level-tasks“) auf und haben im Vergleich zum rechten visuellen Feld kürzere Reaktionszeiten bei tachistoskopischer Linienorientierungsaufgabe im linken visuellen Feld. Diese Schimpansen zeigen zudem eine gegensätzliche Asymmetrie der visuellen Felder bei sprachbezogenen Symbolen, was die Annahme einer generalisierten Dominanz einer Hemisphäre unabhängig vom Aufgabentyp ausschließt [Hopkins et al. 1990]. Es muss jedoch bedacht werden, dass alle Schimpansen ein

intensives Sprachtraining absolviert hatten und es unbekannt ist, ob die genannte Asymmetrie das Produkt des Trainings ist [Hellige 1993]. Eine weitere Hypothese nimmt an, dass Asymmetrien dieser Art schon bei unseren gemeinsamen Vorfahren vor ca. 5 Millionen Jahren vorhanden waren. Wenn die hemisphäreale Asymmetrie nicht das erste Mal bei den Hominiden auftaucht, dann ist die initiale Erscheinung derselben wahrscheinlich nicht komplett vorangetrieben worden durch die Entwicklung der Sprache oder den Werkzeuggebrauch, wie einige Autoren argumentieren.

Auch bei einfacheren Säugern lassen sich visuospatiale Asymmetrien nachweisen. Wenn Ratten z.B. im offenen Feld laufengelassen werden, so orientieren sie sich bevorzugt nach links, was die besondere Funktion der rechten Hirnhälfte bei der Kontrolle der spatialen Exploration nahe legen könnte. Allerdings konnte diese Asymmetrie nur bei zahmen Ratten nachgewiesen werden und nicht bei wilden Tieren, was vermuten lässt, dass frühe Erfahrungen nicht den gleichen Effekt auf beide sich entwickelnden Hemisphären haben. Daraus folgend liegt nahe, dass das Muster der hemisphärenalen Asymmetrie, welches sich eventuell zeigt, determiniert wird durch die Interaktion einer Reihe von biologischen und umgebungsabhängigen Faktoren. Dies ist konsistent mit der Ansicht, dass über die individuelle Lebensspanne die funktionelle Asymmetrie geformt wird durch die komplexe Interaktion sowohl von biologischen wie umgebungsbezogenen Faktoren.

Weiter ist die linkshemisphäreale Dominanz für das „Sprachverständnis-Äquivalent“ vermutlich auch nicht von der Bipedalität oder dem Werkzeuggebrauch abhängig, da z.B. auch Delphine eine solche Dominanz aufweisen können [Herman et al. 1990].

4.2 Asymmetrie der IVE bei Parkinson-Patienten

In dieser Studie war es möglich einen qualitativen Wechsel in der visuellen Explorationsstrategie bei LPD-Patienten nachzuweisen. Im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen zeigten LPD-Patienten eine rechtsgerichtete IVE und damit ein Verhalten, das mit dem bei Neglect-Patienten

nach strukturellen rechtehemisphäriellen Läsionen beobachteten Verhalten korrespondierte [Gainotti, D'Erme, and Bartolomeo 1991;Hattig 1992;Pizzamiglio, Antonucci, Judica, Montenero, Razzano, and Zoccolotti 1992;Mattingley, Bradshaw, Bradshaw, and Nettleton 1994]. Da bei LPD-Patienten der Verlust dopaminergener Neurone in der rechten Substantia nigra im Vergleich zur linken Substantia nigra größer ist [Kempster et al. 1989], ergibt sich die Frage, ob die beobachtete Veränderung des direktionalen Bias bei LPD-Patienten pathogenetisch verbunden ist mit der Asymmetrie der nigrostriatalen dopaminergen Bahnen.

Experimentelle Evidenz für die Rolle des Dopamins bei der Kontrolle der direktionalen Aufmerksamkeit:

Wie in der Einleitung näher ausgeführt wurde, haben Tierexperimente zeigen können, dass eine unilaterale Läsion der dopaminergen Projektionen von der ventralen tegmentalen Area zu neostriatalen, mesolimbischen und mesofrontalen Regionen eine Änderung des Orientierungsverhaltens nach sich zieht. Dies wird als ein mögliches Tiermodell des Neglects angesehen. Viele Anhaltspunkte weisen darauf hin, dass dopaminerge nigrostriatale Projektionen den striatalen Einfluss regulieren, den dieser auf den intralaminären Thalamus über den Globus pallidus internus, den Colliculus superior und die mesenzephalische Formatio reticularis ausübt. Diese Strukturen sind wesentliche Areale für die Steuerung von Aufmerksamkeitsprozessen [Heilman, Watson, and Valenstein 1993a]. Während Carli und Mitarbeiter [Carli et al. 1989;Carli, Evenden, and Robbins 1985] demonstrieren konnten, dass der direktionale Antwortbias bei Ratten mit unilateraler dorsal-striataler Dopamindepletion auf einem Defizit der Initiation kontraläsional gerichteter motorischer Aktivitäten beruhte, wurde von Schneider und Koautoren [Schneider, McLaughlin, and Roeltgen 1992] eine direktionale sensorische Aufmerksamkeitsstörung („inattention“) bei Affen nach dopaminergener Läsion nachgewiesen. Diese Autoren zeigten, dass Affen, bei welchen durch eine stereotaktische unilaterale striatale Einspritzung von MPTP ein Hemiparkinson-Syndrom erzeugt worden war, nicht nur Zeichen einer direktionalen Hypokinesie aufwiesen, sondern auch eine kontraläsionale Extinktion bei simultaner Doppelstimulation. Ein Bias der initialen spontanen Seitenpräferenz ohne offensichtliche Störung der räumlichen Orientierung wurde ebenso in ihrer Arbeit beschrieben:

Während bei gesunden Kontrolltieren keine Seitenpräferenz in der Wahl von rechts und links der Mitte ausgelegten Rosinen gesehen wurde, griffen Hemiparkinson-Affen unter Benutzung des gesunden Armes zunächst nach den ipsiläsionalen Belohnungen, bevor sie sich dem kontraläsionalen Halbraum zuwandten. Dieses Phänomen ähnelt stark dem beschriebenen atypischen Explorationsverhalten von Patienten mit einem Hemineglect-Syndrom sowie dem unserer LPD-Patienten.

Schon Zimmerberg und Mitarbeiter [Zimmerberg, Glick, and Jerussi 1974] sowie Glick und Mitarbeiter [Glick and Carlson 1989; Glick, Ross, and Hough 1982; Glick et al. 1977] beschrieben den Einfluss von Dopamin auf asymmetrisches Orientierungsverhalten in Tierversuchen: bei normalen, nicht lädierten Ratten fand sich eine lateralisierte Präferenz des spontanen Drehverhaltens, welches korreliert wurde mit den Asymmetrien des striatalen Dopamingehaltes, wobei die Drehrichtung im allgemeinen weggerichtet war von der Seite des höheren Dopamingehaltes. Obwohl ein spontan asymmetrisches Verhalten auch bei anderen Spezies einschließlich der Primaten beobachtet wurde [Hellige 1993], wurden nach unserer Kenntnis bisher keine weiteren Korrelationen eines lateralisierten räumlichen Bias und der dopaminergen Transmission publiziert. Obwohl neuroanatomische und neuropharmakologische Studien eine asymmetrische Verteilung des dopaminergen Systems bei gesunden Menschen zeigen konnten [Waziri 1980; Glick, Ross, and Hough 1982; Kooistra and Heilman 1988], blieb die Konsequenz dieser Asymmetrien für Aufmerksamkeitsprozesse unklar [Hellige 1993]. Die Veränderung der initialen visuellen Exploration, die bei den LPD-Patienten in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen wurde, weist möglicherweise auf eine Rolle der nigralen Efferenzen bei der Regulation des directionalen Aufmerksamkeitsverhaltens hin. Obwohl aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Studie Medikamenteneffekte nicht systematisch untersucht werden konnten, erscheint die tendenziell ausgeprägtere rechtgerichtete IVE bei unbehandelten Parkinson-Patienten im Vergleich zu den mit Dopaminergika behandelten LPD-Patienten ebenfalls mit dieser Hypothese konform zu gehen.

4.2.1 Rechtsgerichtete IVE bei LPD-Patienten: die Motor-Hypothese

Um die Mechanismen der asymmetrischen visuellen Exploration unter pathologischen Bedingungen zu erhellen, müssen die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Kontext der gegenwärtigen Konzepte der Organisation von Aufmerksamkeit diskutiert werden. Nach Heilman und Mitarbeitern [Heilman, Watson, and Valenstein 1993a] sowie anderen Autoren [Mesulam 1981; Weintraub et al. 1981; Posner and Dehaene 1994] können zwei Aufmerksamkeitssysteme unterschieden werden, die über direkte Bahnen und über subkortikale Schaltkreise miteinander verbunden sind. Das *anteriore System*, welches dorsolaterale frontale und mesolimbische Strukturen umfasst, steuert vorwiegend exekutive und intentionale Aspekte von Aufmerksamkeit, während das *posteriore System*, welches in den inferioren parietalen und temporalen Kortexregionen lokalisiert wird, sensorisch repräsentationale Funktionen beeinflusst ohne direkt an der motorischen Prozessierung beteiligt zu sein.

Die Dichotomie dieses Modells hat einige Kritik hervorgerufen [Bisiach and Vallar 1988] und Ergebnisse aus Läsionsexperimenten an Affen [Valenstein, Heilman, Watson, and Van den 1982] sowie PET-Studien beim Menschen legen nahe, dass die Spezifität des anterioren Aufmerksamkeitssystems für einen motorisches, intentionales Neglect-Syndrom nur relativ ist [Mattingley et al. 1998]. Ebenso ist die Rolle des posterioren System, insbesondere des Parietallappens, in der spatialen Kognition umstritten [Mattingley, Husain, Rorden, Kennard, and Driver 1998]. So fanden einige Autoren Belege für eine Rolle des Parietallappens nur bei der spatialen Perzeption, während andere Autoren primär seine Rolle in der Ausrichtung der spatialen Bewegung sahen [Milner and Goodale 1995; Snyder et al. 1997]. Möglicherweise lassen sich beide Funktionen einerseits mehr dem inferioren und andererseits mehr dem superioren Parietallappen zuordnen [Milner and Goodale 1995; Milner 1997]. So sind Areale des superioren Parietallappens, also oberhalb der Region, die typischerweise bei einem Neglect-Syndrom zu finden ist, gut für ihre Beteiligung an der sensorischen Kontrolle von Bewegungen bekannt [Milner and Goodale 1995]. Läsionen hier können zu einem ausgeprägten Vorbeigreifen an Objekten unter visueller Kontrolle führen [Perenin 1997; Milner and Goodale 1995], die schon früh beschrieben und als „optische Ataxie“ bezeichnet wurden [Balint 1909]. Mattingley

und Koautoren [Mattingley, Husain, Rorden, Kennard, and Driver 1998] zeigten jedoch erstmalig, dass der inferiore Parietallappen, dem zuvor nur perzeptuelle räumliche Funktionen zugeschrieben wurden, auch bei der Steuerung intentionaler kontraläsional gerichteter Bewegungen benötigt wird. Dies geht auch konform mit tierexperimentellen Daten, die in elektrophysiologischen Studien Zelleitungen vom posterioren parietalen Kortex am Affen machten und Zellaktivitäten fanden, die nicht nur wie erwartet auf kontralaterale sensorische Lokalisationen ansprachen [Duhamel et al. 1992], sondern auch bei geplanten kontralateral gerichteten Sakkaden und Greifbewegungen aktiv wurden [Snyder, Batista, and Andersen 1997]. Der Parietallappen wird immer mehr als „final stage“ der dorsalen visuellen Bahn angesehen (im Gegensatz zum ventralen visuellen Pfad, der mehr zum temporalen Kortex projiziert). Milner und Mitarbeiter [Milner and Goodale 1995; Milner 1997] sahen die Funktion des dorsalen visuellen Pfades in der Steuerung räumlicher intentionaler Bewegungen, was zu den Befunden von Mattingley gut passt. Durch diesen Nachweis eines spezifischen motorischen Defizits bei Patienten mit einem durch eine inferior-parietale Läsion ausgelösten Neglect, welcher bei den Patienten mit einem frontalen Neglect nicht nachgewiesen werden konnte, ist die Orthodoxie der ausschließlichen Zuschreibung motorisch-intentionaler Defizite bei frontalen Läsionen herausgefordert. Konform gehen diese Befunde auch mit den Vermutungen von Crick und Koch [Crick and Koch 1995], die annahmen, dass das visuelle Bewusstsein eng verbunden ist mit den initialen Stadien der intentional-motorischen Planung. Die Gültigkeit der Dichotomie von anteriorem intentional-motorischem und posteriorem attentional-sensorischem System als approximatives Konzept wird jedoch durch eine Vielzahl experimenteller und klinischer Untersuchungen und Daten belegt [Wurtz et al. 1982; Deuel and Collins 1984; Posner, Walker, Friedrich, and Rafal 1984; Deuel and Regan 1985; Bisiach, Geminiani, Berti, and Rusconi 1990]. Dysfunktionen dieses anterioren Systems werden nur bei offener motorischer Aktivität offensichtlich, während die Verlagerung der verdeckten Aufmerksamkeit („shifting of covert orientation“) nicht betroffen ist [Posner, Walker, Friedrich, and Rafal 1984].

Eine wichtige klinische Manifestation des motorischen Neglect-Syndroms ist die direktionale Hypokinesie, d.h. eine Verzögerung oder Verlangsamung von kontraläsional gerichteten Bewegungen, welche die kontraläsionalen Extremitäten wie auch die ansonsten unbetroffenen ipsiläsionalen Extremitäten betreffen kann [Watson, Miller, and Heilman 1978; Heilman, Bowers,

Coslett, Whelan, and Watson 1985b] und sich vorwiegend bei geplantem und zielgerichtetem Verhalten manifestiert [*Heilman, Bowers, Coslett, Whelan, and Watson 1985b*]. Eine direktionale Hypokinesie der Augenbewegungen wird ebenfalls als relevant für Defizite der visuellen Exploration bei Neglect-Syndromen angesehen [*Meador, Loring, Lee, Brooks, Nichols, Thompson, Thompson, and Heilman 1989*]. Chédru und Leblanc [*Chedru and Leblanc 1972*] sowie Chédru und Mitautoren [*Chedru, Leblanc, and Lhermitte 1973*] untersuchten die Augenbewegungen von Patienten, die an einem spatialen Neglect-Syndrom nach links litten und zeigten, dass die Patienten die linke Raumhälfte signifikant weniger explorierten. Diese Störung konnte nicht einer Blickparese zugeschrieben werden, da dieselben Patienten auf Kommando durchaus in der Lage waren nach links zu blicken. Auch Ishiai und Koautoren [*Ishiai et al. 1989*] untersuchten die Augenbewegungen bei Patienten, die ein Hemineglect in Linienteilungsaufgaben zeigten sowie bei Patienten mit einer ausschließlichen Hemianopsie. Sie fanden, dass Patienten mit einer Hemianopsie nach links hauptsächlich nach links gerichtet explorierten und Patienten mit einer Hemianopsie nach rechts hauptsächlich nach rechts gerichtete Augenbewegungen aufwiesen. Im Gegensatz fanden sie bei Patienten mit einem Neglect nach links eine ausschließliche Exploration der rechten Raumhälfte. Als anatomisches Korrelat der visuellen Exploration wurde eine koordinierte Funktion mehrerer verbundener anatomischer Strukturen wie des dorsolateralen frontalen Kortex, des Colliculus superior, des posterioren Parietallappen, des Gyrus cinguli sowie des Thalamus angenommen [*Mauguiere 1985*].

Bei okulomotorischen Untersuchungen von Hemiparkinsonpatienten fanden *Ventre* und ihre Mitarbeiter [*Ventre et al. 1992*], dass Zielsakkaden in den kontraläsionalen Halbraum bei LPD-Patienten im Gegensatz zu RPD-Patienten verzögert waren. Diese gesteigerte Sakkadenlatenz war spezifisch für prädiktorische Zielsakkaden. Bei diesen ist in vergleichbarer Bedingung wie bei unserer Explorationsaufgabe die Performanz abhängig von einer adäquaten präparatorischen motorischen Planung. Reflexsakkaden auf zufällige Zielpunkte waren nicht direktional gestört. Vergrößerte Sakkadenlatenzen zum kontraläsionalen Halbraum wurden für gedächtnis-geführte („memory guided“) Augenbewegungen auch bei Affen gefunden, bei denen mit Hilfe von MPTP ein Hemiparkinson-Syndrom erzeugt worden war [*Miyashita et al. 1990*].

Die Beobachtungen des okulomotorischen Verhaltens von LPD-Patienten legt ein intentional-

exekutives Defizit für kontraläsional gerichtete Augenbewegungen und damit eine Dysfunktion des anterioren attentiven Systems nahe, welches damit einen wesentlichen Beitrag zur rechtsgerichteten Verlagerung der IVE bei LPD-Patienten leistet. Diese Annahme wird auch gestützt durch die Tatsache, dass keine Zeichen einer gestörten bzw. verzögerten verdeckten Aufmerksamkeitsausrichtung („covert orientation“), von der angenommen wird, dass sie als Manifestation eines attentiven Neglect-Syndroms auf einer Störung des posterioren Aufmerksamkeitsystems beruht, bei Parkinson-Patienten nachgewiesen werden konnten [Wright *et al.* 1990]. Ähnlich konnten wir bei den sieben LPD-Patienten mit einer rechtsgerichteten IVE keine direktionale spezifische Latenzverlängerung oder gesteigerte Empfindlichkeit für invalide Hinweisreize, während einer Testreihe zur Messung der verdeckten Aufmerksamkeitsverlagerung mit der von Posner beschriebenen Technik [Posner 1980] feststellen.

Der offensichtliche Kontrast zwischen dem neglect-ähnlichen Verhalten bei unserer Untersuchung und der Fazilitierung der Aufmerksamkeitslösung („disengagement“) bei Parkinson-Patienten könnte auf eine unterschiedliche Beteiligung des anterioren und des posterioren Aufmerksamkeitsystems im Krankheitsverlauf bei Parkinson-Patienten zurückzuführen sein [Clark *et al.* 1989; Wright, Burns, Geffen, and Geffen 1990].

4.2.2 *Rechtsgerichtete IVE bei LPD-Patienten: die Attentionale-Hypothese*

Trotz der vorliegenden Evidenz für eine Beteiligung von motorischen Faktoren bei der rechtsgerichteten IVE der hier untersuchten LPD-Patienten, legen mehrere Beobachtungen nahe, dass die Annahme einer direktionalen Hypokinesie durch eine Dysfunktion des anterioren intentional-motorischen Systems nicht für alle Aspekte des explorativen Bias bei unseren Patienten herangezogen werden kann.

Der linksgerichtete Bias der spontanen visuellen Exploration ist konsistent bei gesunden Individuen gefunden worden [Gainotti, D'Erme, and Bartolomeo 1991; Hattig 1992], jedoch wurde eine physiologische Verzögerung der Initiation von rechtsgerichteten Sakkaden bei

Normalpersonen bisher nicht beschrieben.

Der rechtsgerichtete Aufmerksamkeitsbias nach klinischer Besserung eines Neglect-Syndroms wird ebenso unter Paradigmen nachgewiesen, die nicht durch motorische Faktoren beeinflusst werden, i.e. simultane sensorische Doppelstimulation [*Karnath 1988*].

Ein wichtiges Charakteristikum des explorativen Bias ist seine Empfänglichkeit für eine Beeinflussung („Priming“) durch lateralisierte hemisphärische Aktivierung [*Heilman and Watson 1978;Kinsbourne 1987;Robertson 1989;Ishiai et al. 1994*]. Dieses Phänomen wurde von Hättig [*Hattig 1992*] bei der IVE-Prozedur gezeigt, indem er einen verminderten linksgerichteten Bias bei Normalpersonen fand, wenn diese eine verbale Aufgabe (links-hemisphärische Aktivierung) unmittelbar vor der Exploration des Texturfeldes durchführten.

Zusammengenommen legen diese Beobachtungen nahe, dass die Aktivität eines komplexen Netzwerkes eher als ein streng begrenzter neuronaler Regelkreis als neuronales Korrelat für die spontane visuelle Exploration angenommen werden muss. Heilman und Mitarbeiter [*Heilman et al. 1993b;Heilman, Watson, and Valenstein 1993a*] schlugen ein reziprok verschaltetes Netzwerk vor, welches das anteriore und posteriore attentionale System, thalamische Relaiskerne und das mesenzephalere retikuläre aktivierende System (ARAS) miteinander verbindet und so verantwortlich ist für ein globales hemisphärisches Hypoarousal. Eine Läsion in einer dieser Strukturen beeinflusst das gesamte System. Diese Netzwerkhypothese wurde durch PET-Studien bei Neglect-Patienten bestätigt, die einen frontoparietalen Hypometabolismus bei thalamischen Infarkten [*Baron et al. 1986*] und einen kombinierten fronto-parietalen Hypometabolismus beim intentional-motorischen Neglect in der Folge frontaler Läsionen [*Fiorelli, Blin, Bakchine, Laplane, and Baron 1991;von Giesen et al. 1994*] nachgewiesen haben. Hinweise auf einen weitverstreuten kortikalen Hypometabolismus beim idiopathischen Parkinson-Syndrom stammen aus PET-Studien, die einen reduzierten regionalen Blutfluss [*Wolfson et al. 1985*] und lokale zerebrale Sauerstoffutilisationsvermindierungen in frontalen [*Kuhl et al. 1984*] und parietalen [*Lenzi et al. 1979*] Regionen ipsilateral zur Seite der größeren Dopamindefizienz zeigten.

Kompatibel mit unseren Ergebnissen und der o.g. Netzwerkhypothese ist ein Neglect-Modell, welches von Karnath [*Karnath 1988*] vorgeschlagen wurde. In diesem Modell werden unterschiedliche Komponenten des Neglects angenommen, die in differenten Operationen in

sukzessiven Phasen der Exploration wirksam werden. Er nahm erstens eine direktionale spezifische spontane und stereotype Orientierung zur Seite ipsilateral der Läsion an, welche zu einer primären Bearbeitung der ipsilateralen Informationsgehalte führt. Als zweite Komponente schlägt er ein direktionales spezifisches Defizit vor, die Aufmerksamkeit nach kontraläsional reorientieren zu können. Die dritte Komponente besteht aus einem direktional nicht-spezifischen Defizit der allgemeinen Informationsverarbeitung durch sequentielle Analyse.

Nach Karnath bessert sich die zweite Komponente nach Neglect-auslösenden zerebralen Läsionen relativ schnell, während ein ipsiläsional gerichteter Bias der initialen Orientierung (Komponente 1) und ein komplexes Defizit der visuellen Verarbeitung (Komponente 3) wesentlich länger persistieren. Ein verwandtes Konzept wird von De Renzi und Mitarbeitern [*De Renzi et al. 1989*] vertreten, obwohl dort im Gegensatz zu Karnath in den okulomotorischen Faktoren die primäre Ursache des perzeptiven Bias gesehen wird. Die frühe automatische Orientierung zur ipsiläsionalen Seite wird als milde und residuale Manifestation der Blickabweichung betrachtet, wie sie im Rahmen eines akuten Neglect-Syndroms gesehen wird.

4.3 Konventionelle Neglect-Untersuchungen bei gesunden Individuen

4.3.1 Ausstreichtest

Mit dem in dieser Arbeit angewandten Linien-Ausstreichtest konnten erwartungsgemäß bei keiner Kontrollperson Auslassungen nachgewiesen werden. Auch Schwartz und Koautoren [*Schwartz, Adair, Na, Williamson, and Heilman 1997*] fanden bei gesunden VPN keine Fehler bei Ausstreichtests, so dass die Strategie beim Ausstreichen ausgewertet wurde. Hier zeigte sich bei fast allen VPN eine systematische Verarbeitungsrichtung vom linken oberen Quadranten horizontal bis zum rechten unteren Quadranten in Analogie zur initialen visuellen Exploration. Bei unserer Untersuchung wurde die Systematik der Bearbeitung jedoch nicht systematisch protokolliert.

4.3.2 Linienteilungstest

Die Kontrollpersonen der vorliegenden Arbeit zeigten eine sehr diskrete, ca. 1% betragende Abweichung der subjektiven Linienmittelpunkte nach rechts. Dieses Ergebnis widerspricht den Ergebnissen anderer Autoren. Mehrere Studien haben bei gesunden Kontrollen unter Verwendung des Linienteilungstest eine geringe Linksverlagerung der subjektiven Mitte relativ zum objektiven Linienmittelpunkt gezeigt („Pseudo-Neglect“ der rechten Seite) [Jewell and McCourt 2000; Bowers and Heilman 1980; Sampaio and Chokron 1992]. Im Mittel zeigte das auch die schon zitierte Arbeit von Schwartz und Koautoren [Schwartz, Adair, Na, Williamson, and Heilman 1997], die jedoch unter den untersuchten Kontrollpersonen nur 13 von 24 Personen mit einem Linksbias beim Linienteilen fanden, so dass eine weite individuelle Variation angenommen wurde. Ebenso fanden sich Dissoziationen im Hinblick auf widersprüchliche Seitenpräferenzen in den Linienteilungs- und Ausstreichtests bei einigen ihrer gesunden VPN. Als Ergebnis nahmen sie an, dass der spatiale Bias bei Normalpersonen in seinen attentionalen und intentionalen Anteilen dissoziieren kann und aufgabenspezifisch ist [Schwartz, Adair, Na, Williamson, and Heilman 1997]. Dies zeigt auch die Beeinflussbarkeit der Ergebnisse von Linienteilungstests an Normalpersonen durch Vorgabe der visuellen Linienabtastungsrichtung [Jewell and McCourt 2000]. Beim Blick von links nach rechts wurde ein wesentlich stärkerer Linksversatz der Mittelpunktsschätzung gemacht, als beim Bearbeitungsrichtung von rechts nach links. Auch die Bearbeitungshand und das Alter spielten eine Rolle. Die Benutzung der linken Hand verstärkte die Mittenverlagerung nach links, während ältere Normalpersonen einen weniger ausgeprägten Versatz nach links zeigten im Vergleich zu jüngeren Probanden [Jewell and McCourt 2000]. Das höhere Alter und die vorgegebene Benutzung der rechten Hand bei der Versuchsdurchführung erklärt evtl. auch die Befunde bei unseren Kontrollpersonen mit fehlender Mittenversetzung nach links.

4.4 Konventionelle Neglect-Untersuchungen bei Parkinson-Patienten

Bei den in der vorliegenden Arbeit durchgeführten konventionellen Standarduntersuchungen für

Neglect-Syndrome wurden keine Anzeichen für eine hemispatiale Vernachlässigung in den Patientengruppen nachgewiesen. Nach unserer Kenntnis wurde die einzige Studie, die ein direktionales Neglect-Syndrom mit Standarduntersuchungen bei Parkinson-Patienten nachweisen konnte von der Gruppe um Starkstein [*Starkstein, Leiguarda, Gershanik, and Berthier 1987*] veröffentlicht. Diese Autoren fanden eine mäßige rechtsgerichtete Abweichung bei LPD-Patienten beim Linienteilungstest als Zeichen einer linksseitigen Vernachlässigung, während die Leistung von RPD-Patienten sich nicht von den Kontrollpersonen unterschied. Die wesentlich stärkere Ausprägung der Asymmetrie der Parkinsonsymptome als Einschlusskriterium bei den von Starkstein untersuchten Patienten, kann eine mögliche Erklärung sein für die kontrastierenden Ergebnisse zu der vorliegenden Arbeit, in welcher sich die LPD-Patienten bei der Linienteilungsaufgabe nicht von den Kontrollen unterschieden. Villardita und Mitautoren [*Villardita, Smirni, and Zappala 1983*] beschrieben eine signifikant gesteigerte Zahl von Auslassungen beim Linienausstreichtest ohne Zeichen eines direktionalen Bias bei einigen ihrer LPD-Patienten und damit ein Defizit der visuospatialen Prozessierung, welches möglicherweise einen nicht-direktionalen Aspekt des räumlichen Neglects reflektiert. Auch diese Differenz kann möglicherweise durch unsere Selektionskriterien erklärt werden, die Patienten mit oftmals assoziierten höhergradigen kognitiven Störungen ausschlossen. Eine vergleichbare Selektion fand bei den von Villardita und Mitarbeitern untersuchten Patienten nicht statt.

4.5 Ausblick und weitere Forschungsansätze

Die Ergebnisse dieser Untersuchung fordern eine zukünftige Aufklärung in zwei kritische Richtungen. Erstens muss der Mechanismus, welcher der rechtsgerichteten IVE bei LPD zugrunde liegt, weiter mit Methoden untersucht werden, die explizit intentional-motorische und attentional-sensorische Aspekte des Neglect-Syndroms trennen, da beide Mechanismen potentiell eine lateralisierte IVE erzeugen können. Ausgewählte klinische Untersuchungsansätze [*Karnath 1988; Bisiach, Geminiani, Berti, and Rusconi 1990; Tegner and Levander 1991; Husain et al. 2000; Mattingley 1999*], die simultane Registrierung von Sakkadenparametern während der

Testung der IVE sowie PET- oder fMRT-Aktivierungsstudien erscheinen geeignet, eine Differenzierung zwischen einem direktional hypokinetischen und einem attentional-sensorischen Bias zu ermöglichen.

Da eine rechtsgerichtete IVE bei allen sechs deNovo LPD-Patienten mit erst kürzlich aufgetretenen Krankheitssymptomen vorhanden war, bleibt zudem festzustellen, ob die Testung der IVE und andere neuropsychologische Untersuchungen [Levin et al. 1989;Cooper et al. 1991;Ebersbach et al. 1994], die sensitiv sind für initiale kognitive Veränderungen bei Parkinsonpatienten, geeignet sind, eine klinische Frühdiagnose beim IPS zu unterstützen. Ein andere Frage, die durch unsere Untersuchungsergebnisse aufgeworfen wird, ist die Notwendigkeit der Berücksichtigung des differenten Verhaltens von RPD- und LPD-Patienten bei anderen neuropsychologischen Untersuchungen. Wenn die hemisphärische Aktivierung bei Parkinson-Patienten einen Bias aufweist, der maßgeblich beeinflusst wird durch das prädominante Dopamindefizit, so können die Leistungen nicht nur bei visuospatialen Tests, sondern auch bei motorischen, emotionalen und kognitiven Untersuchungen auch RPD/LPD Differenzen widerspiegeln.

Ein weiterer wesentlicher Punkt ist auch durch die vorliegenden Untersuchungsergebnisse nahegelegte potentiell vorhandene Möglichkeit der Beeinflussung von Neglect-Syndromen durch eine dopaminerge Therapie.

Auf diese Möglichkeit weisen auch die Fallberichte von Patienten hin, die von einer effektiven Behandlung des Neglect-Syndroms durch Dopaminagonisten berichten [Fleet, Valenstein, Watson, and Heilman 1987;Hurford et al. 1998;McNeny and Zasler 1991]. Die Besserung des Neglect-Syndroms hatte einen großen Einfluss auf den Erfolg der rehabilitativen Therapie [Campbell and Oxbury 1976;Denes et al. 1982;Kinsella et al. 1993]. Auch der akinetische Mutismus, eine dem Neglect-Syndrom verwandte Störung, konnte mit Bromocriptin erfolgreich behandelt werden [Ross and Stewart 1981]. Geminiani und Mitarbeiter [Geminiani et al. 1998] berichteten von vier Patienten mit ischämischen rechtshemisphäralen Läsionen, die Neglect-Symptome im Ausstreichtest aufwiesen. Es wurde eine placebo-kontrollierte Applikation von 2 mg Apomorphin durchgeführt mit dem Ergebnis einer Apomorphin-induzierten transitorischen

Reduktion der unilateralen Neglect-Symptome bei drei der vier Patienten.

Andere Autoren fanden jedoch keinen positiven Effekt von Bromocriptin auf das Neglect-Syndrom [Sass et al. 1993]. Im Gegensatz zu den ersteren Studien [Fleet, Valenstein, Watson, and Heilman 1987; McNeny and Zasler 1991], bei denen der Dopaminagonist im Stadium des chronischen Neglect-Syndroms eingesetzt wurde (> 6 Mon.), wurde von Sass und Mitarbeitern [Sass, Stringer, McDavid, and Morris 1993] im akuten Stadium behandelt.

Auch gegensätzliche Wirkungen von Dopaminagonisten wurden kürzlich beschrieben. Grujic und Mitarbeiter [Grujic et al. 1998] berichteten von sieben rechtshemisphäral geschädigten Patienten mit Neglect-Symptomen in traditionellen Tests (Linienteilen, Linienausstreichen, Konfrontationstest, simultane Doppelstimulation), die eine visuelle Suchaufgabe vor und nach Gabe von 2.5 mg Bromocriptin durchführen sollten. Bromocriptin schien die visuelle Exploration weg von der vernachlässigten linken Raumhälfte noch weiter zum rechten Halbraum zu drängen ohne Einfluss auf die Akkuratheit oder die Reaktionszeit zu nehmen. Der Effekt auf die directionale Komponente der Aufgabe war also dissoziiert vom Einfluss auf die ungerichtete perzeptuelle Komponente. Erklärend nahmen sie an, dass die Besserung der Neglect-Symptomatik im Tierversuch zurückzuführen sei auf die infolge der unilateralen, präsynaptischen Schädigung der dopaminergen nigrostriatalen Efferenzen hochregulierten Dopaminrezeptoren ipsiläsional, die bei Stimulation eine Verlagerung der Aufmerksamkeit nach kontraläsional bewirken. Bei Schädigung der postsynaptischen Strukturen, wie sie bei ihren Patienten angenommen werden muss, ist daher das Gegenteil, also eine Verstärkung des ipsiläsionalen explorativen Bias zu erwarten. Gestützt wird diese Annahme auch durch die Effekte dopaminerger Stimulation bei kortikalen Läsionen im Tierexperiment an Affen und Ratten [Ljungberg and Ungerstedt 1976; Valenstein et al. 1980] sowie bei einem Menschen [Barrett et al. 1997] mit verstärktem ipsiläsionalen Explorationsverhalten nach dopaminerger Stimulation. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass Autoren, die einen positiven Medikamenteneffekt nachweisen konnten wesentlich höhere Dosen von Bromocriptin gaben (20 mg/d) [Barrett 1999]. Andere Autoren schätzten die notwendige Mindestdosis von Bromocriptin auf 15 mg/d [Fleet, Valenstein, Watson, and Heilman 1987; Hurford, Stringer, and Jann 1998]. Außerdem projizieren nach Tierstudien die an einem intentional-motorischen Neglect beteiligten dopaminergen Fasern zum frontalen Kortex [King and Corwin 1990]. Die Läsionen bei Grujic's

Patienten dehnten sich bis in den frontalen Kortex aus und destruierten somit weitgehend auch postsynaptischen Zielrezeptoren, so dass kein Effekt durch dopaminerge Stimulation mehr zustande kommen konnte. Drittens hat Bromocriptin einen agonistischen Effekt auf D2-Rezeptoren und einen partiell antagonistischen Effekt auf D1-Rezeptoren. Möglicherweise ist jedoch die Stimulation von D1-Rezeptoren zur Behandlung des Neglect-Syndroms wesentlich. Zudem kann die niedrig dosierte Bromocriptingabe auch die präsynaptischen Dopaminrezeptoren, welche die betreffende dopaminerge Synapse inhibieren [Horowski 1978], aufgrund ihrer niedrigeren Bindungskonstante für den Dopaminagonisten mehr als die postsynaptischen Strukturen stimuliert haben und so einen negativen Effekt auf das Neglect-Syndrom verursacht haben.

Zusammenfassend erscheint uns die Möglichkeit, differenzielle Effekte verschiedener Dopaminagonisten auf visuospatiale Leitungen systematisch an Parkinson-Patienten, die ohnehin mit den verschiedenen Agonisten behandelt werden, zu prüfen oder nachzuweisen, als ein eleganter Weg, die probatorischen und ungezielten Applikationen diverser Dopaminagonisten bei Neglect-Patienten zunächst verzichtbar zu machen.

6 Literaturverzeichnis

- Agid Y. *Parkinson's disease: pathophysiology*. Lancet **1991**; 337: 1321-1324.
- Albert ML. *A simple test of visual neglect*. Neurology **1973**; 23: 658-664.
- Allport A. *Selection for action: Some behavioral and neurophysiological considerations of attention and action*. In: Heuer H, Sanders AF, editors. Perspectives of perception and action. Hillsdale, New York: Lawrence Earlbaum Associates, **1987**.
- Anderson B. *Relief of akinetic mutism from obstructive hydrocephalus using bromocriptine and ephedrine. Case report*. J.Neurosurg. **1992**; 76: 152-155.
- Baron JC, D'Antona R, Pantano P, Serdaru M, Samson Y, Bousser MG. *Effects of thalamic stroke on energy metabolism of the cerebral cortex. A positron tomography study in man*. Brain **1986**; 109: 1243-1259.
- Barrett AM. *Dopamine agonists reorient visual exploration away from the neglected hemispace [letter]*. Neurology **1999**; 53: 1610.
- Bartolomeo P, Chokron S. *Left unilateral neglect or right hyperattention?* Neurology **1999**; 53: 2023-2027.
- Basso A, Bisiach E, Luzzatti C. *Loss of mental imagery: a case study*. Neuropsychologia **1980**; 18: 435-442.
- Baxter DM, Warrington EK. *Neglect dysgraphia*. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry **1983**; 46: 1073-1078.
- Baylis GC, Driver J. *Visual attention and objects: evidence for hierarchical coding of location*. J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform. **1993**; 19: 451-470.
- Behrmann M, Tipper SP. *Attention accesses multiple reference frames: evidence from visual neglect*. J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform. **1999**; 25: 83-101.
- Bender MB. Disorders in perception. Springfield, IL: CC Thomas, **1952**.
- Binder J, Marshall R, Lazar R, Benjamin J, Mohr JP. *Distinct syndromes of hemineglect*. Arch.Neurol. **1992**; 49: 1187-1194.
- Birch D, Valle FP. *Incentive effects and competing response models*. Psychol.Rep. **1967**; 20: 263-270.
- Bisiach E. *Mental representation in unilateral neglect and related disorders: the twentieth Bartlett Memorial Lecture*. Q.J.Exp.Psychol.A **1993**; 46: 435-461.

- Bisiach E, Geminiani G, Berti A, Rusconi ML. *Perceptual and premotor factors of unilateral neglect*. *Neurology* **1990**; 40: 1278-1281.
- Bisiach E, Tegner R, Ladavas E, Rusconi ML, Mijovic D, Hjaltason H. *Dissociation of ophthalmokinetic and melokinetic attention in unilateral neglect*. *Cereb.Cortex* **1995**; 5: 439-447.
- Bisiach E, Vallar G. *Hemineglect in humans*. In: Boller F, Grafman J, Rizzolatti G, Goodglass H, editors. *Handbook of Neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier, **1988**: 195-222.
- Bowers D, Heilman KM. *Pseudoneglect: effects of hemispace on a tactile line bisection task*. *Neuropsychologia* **1980**; 18: 491-498.
- Broadbent DE. *A mechanical model for human attention and immediate memory*. *Psychol.Rev.* **1957**; 64: 205-215.
- Broadbent DE. *Perception and communication*. Oxford: **1958**.
- Bryden MP. *Measuring handedness with questionnaires*. *Neuropsychologia* **1977**; 15: 617-624.
- Bryden MP. *Laterality. Functional asymmetry in the intact brain*. New York: Academic Press, **1982**.
- Butter CM. *Effect of stimuli in right hemispace on left-sided neglect in a line cancellation task*. *Neuropsychologia* **1992**; 30: 859-864.
- Butter CM, Rapcsak S, Watson RT, Heilman KM. *Changes in sensory inattention, directional motor neglect and "release" of the fixation reflex following a unilateral frontal lesion: a case report*. *Neuropsychologia* **1988**; 26: 533-545.
- Calvanio R, Petrone PN, Levine DN. *Left visual spatial neglect is both environment-centered and body-centered*. *Neurology* **1987**; 37: 1179-1183.
- Campbell DC, Oxbury JM. *Recovery from unilateral visuo-spatial neglect?* *Cortex* **1976**; 12: 303-312.
- Caplan LR, Schmahmann JD, Kase CS *et al.* *Caudate infarcts*. *Arch.Neurol.* **1990**; 47: 133-143.
- Cappa SF, Vallar G. *Neuropsychological disorders after subcortical lesions: Implications for neural models of language and spatial attention*. In: Vallar G, Cappa SF, Wallesch CW, editors. *Neuropsychological disorders associated with subcortical lesions*. Oxford: Oxford University Press, **1992**: 7-41.
- Carli M, Evenden JL, Robbins TW. *Depletion of unilateral striatal dopamine impairs initiation of contralateral actions and not sensory attention*. *Nature* **1985**; 313: 679-682.

- Carli M, Jones GH, Robbins TW. *Effects of unilateral dorsal and ventral striatal dopamine depletion on visual neglect in the rat: a neural and behavioural analysis*. *Neuroscience* **1989**; 29: 309-327.
- Chatterjee A, Mennemeier M, Heilman KM. *Search patterns and neglect: a case study*. *Neuropsychologia* **1992**; 30: 657-672.
- Chedru F, Leblanc M, Lhermitte F. *Visual searching in normal and brain-damaged subjects (contribution to the study of unilateral inattention)*. *Cortex* **1973**; 9: 94-111.
- Clark CR, Geffen GM, Geffen LB. *Catecholamines and the covert orientation of attention in humans*. *Neuropsychologia* **1989**; 27: 131-139.
- Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. *Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability*. *Brain* **1991**; 114: 2095-2122.
- Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. *Selective attention modulates extrastriate visual regions in humans during visual feature discrimination and recognition*. *Ciba Found.Symp.* **1991**; 163: 165-175.
- Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. *A PET study of visuospatial attention*. *J.Neurosci.* **1993**; 13: 1202-1226.
- Corwin JV, Kanter S, Watson RT, Heilman KM, Valenstein E, Hashimoto A. *Apomorphine has a therapeutic effect on neglect produced by unilateral dorsomedial prefrontal cortex lesions in rats*. *Exp.Neurol.* **1986**; 94: 683-698.
- Coslett HB, Bowers D, Fitzpatrick E, Haws B, Heilman KM. *Directional hypokinesia and hemispacial inattention in neglect*. *Brain* **1990**; 113: 475-486.
- Coslett HB, Heilman KM. *Hemihypokinesia after right hemisphere stroke*. *Brain Cogn* **1989**; 9: 267-278.
- Crick F. *The astonishing hypothesis*. New York: Scribner, **1994**.
- Cummings JL, Huber SJ. *Visuospatial abnormalities in Parkinson's Disease*. In: Huber SJ, Cummings JL, editors. *Parkinson's Disease-neurobehavioral aspects*. Oxford: Oxford University Press, **1992**: 59-73.
- D'Erme P, Robertson I, Bartolomeo P, Daniele A, Gainotti G. *Early rightwards orienting of attention on simple reaction time performance in patients with left-sided neglect*. *Neuropsychologia* **1992**; 30: 989-1000.
- Daly DD, Love JG. *Akinetic Mutism*. *Neurology* **1958**; 8: 238-242.
- Damasio AR, Damasio H, Chui HC. *Neglect following damage to frontal lobe or basal ganglia*. *Neuropsychologia* **1980**; 18: 123-132.

- De Renzi E, Faglioni P, Scotti G. *Hemispheric contribution to exploration of space through the visual and tactile modality*. Cortex **1970**; 6: 191-203.
- De Renzi E, Gentilini M, Faglioni P, Barbieri C. *Attentional shift towards the rightmost stimuli in patients with left visual neglect*. Cortex **1989**; 25: 231-237.
- Denes G, Semenza C, Stoppa E, Lis A. *Unilateral spatial neglect and recovery from hemiplegia: a follow-up study*. Brain **1982**; 105: 543-552.
- Deuel RK, Collins RC. *The functional anatomy of frontal lobe neglect in the monkey: behavioral and quantitative 2-deoxyglucose studies*. Ann.Neurol. **1984**; 15: 521-529.
- Deuel RK, Regan DJ. *Parietal hemineglect and motor deficits in the monkey*. Neuropsychologia **1985**; 23: 305-314.
- Doricchi F, Guariglia C, Paolucci S, Pizzamiglio L. *Disappearance of leftward rapid eye movements during sleep in left visual hemi-inattention*. Neuroreport **1991**; 2: 285-288.
- Duncan J, Bundesen C, Olson A, Humphreys G, Chavda S, Shibuya H. *Systematic analysis of deficits in visual attention*. J.Exp.Psychol.Gen. **1999**; 128: 450-478.
- Ebersbach G, Hattig H, Schelosky L, Wissel J, Poewe W. *Perseverative motor behaviour in Parkinson's disease*. Neuropsychologia **1994**; 32: 799-804.
- Echiverri HC, Tatum WO, Merens TA, Coker SB. *Akinetic mutism: pharmacologic probe of the dopaminergic mesencephalofrontal activating system*. Pediatr.Neurol. **1988**; 4: 228-230.
- Eglin M, Robertson LC, Knight RT. *Cortical substrates supporting visual search in humans*. Cereb.Cortex **1991**; 1: 262-272.
- Fiorelli M, Blin J, Bakchine S, Laplane D, Baron JC. *PET studies of cortical diaschisis in patients with motor hemi-neglect*. J.Neurol.Sci. **1991**; 104: 135-142.
- Fleet WS, Valenstein E, Watson RT, Heilman KM. *Dopamine agonist therapy for neglect in humans*. Neurology **1987**; 37: 1765-1770.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J.Psychiatr.Res. **1975**; 12: 189-198.
- Gainotti G, D'Erme P, Bartolomeo P. *Early orientation of attention toward the half space ipsilateral to the lesion in patients with unilateral brain damage*. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry **1991**; 54: 1082-1089.
- Gainotti G, Messerli P, Tissot R. *Qualitative analysis of unilateral spatial neglect in relation to laterality of cerebral lesions*. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry **1972**; 35: 545-550.
- Geminiani G, Bottini G, Sterzi R. *Dopaminergic stimulation in unilateral neglect*. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry **1998**; 65: 344-347.

- Gibb WR, Lees AJ. *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease*. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry **1988**; 51: 745-752.
- Glick SD, Carlson JN. *Regional changes in brain dopamine and serotonin metabolism induced by conditioned circling in rats: effects of water deprivation, learning and individual differences in asymmetry*. Brain Res. **1989**; 504: 231-237.
- Glick SD, Cox RD. *Nocturnal rotation in normal rats: correlation with amphetamine-induced rotation and effects of nigrostriatal lesions*. Brain Res. **1978**; 150: 149-161.
- Glick SD, Crane AM, Jerussi TP, Fleisher LN, Green JP. *Functional and neurochemical correlates of potentiation of striatal asymmetry by callosal section*. Nature **1975**; 254: 616-617.
- Glick SD, Ross DA, Hough LB. *Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain*. Brain Res. **1982**; 234: 53-63.
- Glick SD, Zimmerberg B, Jerussi TP. *Adaptive significance of laterality in the rodent*. Ann.N.Y.Acad.Sci. **1977**; 299: 180-185.
- Gospes SM J, Mora BJ, Glick SD. *Measurement of spontaneous rotational movement (circling) in normal children*. J.Child Neurol. **1990**; 5: 31-34.
- Green M. *Visual search, visual streams, and visual architectures*. Percept.Psychophys. **1991**; 50: 388-403.
- Grujic Z, Mapstone M, Gitelman DR *et al*. *Dopamine agonists reorient visual exploration away from the neglected hemispace*. Neurology **1998**; 51: 1395-1398.
- Gutling E, Landis T, Kleihues P. *Akinetic mutism in bilateral necrotizing leucoencephalopathy after radiation and chemotherapy: electrophysiological and autopsy findings*. J.Neurol. **1992**; 239: 125-128.
- Halligan PW, Burn JP, Marshall JC, Wade DT. *Visuo-spatial neglect: qualitative differences and laterality of cerebral lesion*. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry **1992**; 55: 1060-1068.
- Heilman KM. *Neglect and related disorders*. In: Heilman KM, Valenstein E, editors. Clinical neuropsychology. New York: Oxford University Press, **1979**: 268-307.
- Heilman KM, Bowers D, Coslett HB, Whelan H, Watson RT. *Directional hypokinesia: prolonged reaction times for leftward movements in patients with right hemisphere lesions and neglect*. Neurology **1985b**; 35: 855-859.
- Heilman KM, Bowers D, Valenstein E, Watson RT. *Disorders of visual attention*. Baillieres Clin.Neurol. **1993b**; 2: 389-413.
- Heilman KM, Bowers D, Watson RT. *Performance on hemispatial pointing task by patients with neglect syndrome*. Neurology **1983**; 33: 661-664.

- Heilman KM, Howell G, Valenstein E, Rothi L. *Mirror-reading and writing in association with right-left spatial disorientation*. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry **1980**; 43: 774-780.
- Heilman KM, Schwartz HD, Watson RT. *Hypoarousal in patients with the neglect syndrome and emotional indifference*. Neurology **1978**; 28: 229-232.
- Heilman KM, Valenstein E. *Frontal lobe neglect in man*. Neurology **1972**; 22: 660-664.
- Heilman KM, Valenstein E. *Mechanisms underlying hemispacial neglect*. Ann.Neurol. **1979**; 5: 166-170.
- Heilman KM, Van den AT. *Right hemispheric dominance for mediating cerebral activation*. Neuropsychologia **1979**; 17: 315-321.
- Heilman KM, Van den AT. *Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect)*. Neurology **1980**; 30: 327-330.
- Heilman KM, Watson RT. *Changes in the symptoms of neglect induced by changing task strategy*. Arch.Neurol. **1978**; 35: 47-49.
- Heilman KM, Watson RT, Valenstein E. *Neglect and related disorders*. In: Heilman KM, Valenstein E, editors. Clinical Neuropsychology. New York: Oxford University Press, **1985a**: 243-93.
- Heilman KM, Watson RT, Valenstein E. *Neglect and related disorders*. In: Heilman KM, Valenstein E, editors. Clinical Neuropsychology. New York: Oxford University Press, **1993a**: 279-336.
- Hellige JB. Hemispheric asymmetry: What's right and what's left. Harvard College Press, **1993**.
- Herman LM, Morrel SP, Pack AA. *Bottlenosed dolphin and human recognition of veridical and degraded video displays of an artificial gestural language*. J.Exp.Psychol.Gen. **1990**; 119: 215-230.
- Hier DB, Davis KR, Richardson-EP J, Mohr JP. *Hypertensive putaminal hemorrhage*. Ann.Neurol. **1977**; 1: 152-159.
- Hillyard SA, Mangun GR. *Sensory gating as a physiological mechanism for visual selective attention*. Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.Suppl **1987**; 40: 61-67.
- Hopkins WD, Washburn DA, Rumbaugh DM. *Processing of form stimuli presented unilaterally in humans, chimpanzees (Pan troglodytes), and monkeys (Macaca mulatta)*. Behav.Neurosci. **1990**; 104: 577-582.
- Hoyman L, Weese GD, Frommer GP. *Tactile discrimination performance deficits following neglect-producing unilateral lateral hypothalamic lesions in the rat*. Physiol Behav. **1979**; 22: 139-147.

- Hurford P, Stringer AY, Jann B. *Neuropharmacologic treatment of hemineglect: a case report comparing bromocriptine and methylphenidate*. Arch.Phys.Med Rehabil. **1998**; 79: 346-349.
- Husain M, Mattingley JB, Rorden C, Kennard C, Driver J. *Distinguishing sensory and motor biases in parietal and frontal neglect*. Brain **2000**; 123: 1643-1659.
- Ishiai S, Furukawa T, Tsukagoshi H. *Visuospatial processes of line bisection and the mechanisms underlying unilateral spatial neglect*. Brain **1989**; 112: 1485-1502.
- Ishiai S, Watabiki S, Lee E, Kanouchi T, Odajima N. *Preserved leftward movement in left unilateral spatial neglect due to frontal lesions*. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry **1994**; 57: 1085-1090.
- James W. The principles of Psychology. Dover: **1950**.
- Julesz B. *A theory of preattentive texture discrimination based on first-order statistics of textons*. Biol.Cybern. **1981a**; 41: 131-138.
- Julesz B. *Textons, the elements of texture perception, and their interactions*. Nature **1981b**; 290: 91-97.
- Julesz B. *Adaptation in a peephole: A texton theory of preattentive vision*. Sensory experience, adaptation and perception. Festschrift für Ivo Kohler. Hillsdale Earlbaum Associates, **1984**: 37-51.
- Julesz B. *Texton gradients: the texton theory revisited*. Biol.Cybern. **1986**; 54: 245-251.
- Karnath HO. *Deficits of attention in acute and recovered visual hemi-neglect*. Neuropsychologia **1988**; 26: 27-43.
- Karnath HO, Hartje W. *Residual information processing in the neglected visual half-field*. J.Neurol. **1987**; 234: 180-184.
- Karnath HO, Niemeier M, Dichgans J. *Space exploration in neglect*. Brain **1998**; 121: 2357-2367.
- Karnath HO, Perenin MT. *Tactile exploration of peripersonal space in patients with neglect*. Neuroreport **1998**; 9: 2273-2277.
- Kartsounis LD, Warrington EK. *Unilateral visual neglect overcome by cues implicit in stimulus arrays*. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry **1989**; 52: 1253-1259.
- Kempster PA, Gibb WR, Stern GM, Lees AJ. *Asymmetry of substantia nigra neuronal loss in Parkinson's disease and its relevance to the mechanism of levodopa related motor fluctuations*. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry **1989**; 52: 72-76.

- Kim H, Levine SC, Kertesz S. *Are variations among subjects in lateral asymmetry real individual differences or random error in measurement? Putting variability in its place.* Brain Cogn **1990**; 14: 220-242.
- Kinsbourne M. *A model for the mechanism of unilateral neglect of space.* Trans.Am.Neurol.Assoc. **1970**; 95: 143-146.
- Kinsbourne M. *Brain mechanisms and memory.* Hum.Neurobiol. **1987**; 6: 81-92.
- Kinsbourne M. *Oriental bias model of unilateral neglect: evidence for attentional gradients within hemispace.* In: Robertson IH, Marshall JC, editors. Unilateral neglect: clinical and experimental studies. Hove (UK): Lawrence Erlbaum Associates, **1993**: 63-86.
- Kinsella G, Olver J, Ng K, Packer S, Stark R. *Analysis of the syndrome of unilateral neglect.* Cortex **1993**; 29: 135-140.
- Kooistra CA, Heilman KM. *Motor dominance and lateral asymmetry of the globus pallidus.* Neurology **1988**; 38: 388-390.
- Kramer AF, Jacobson A. *Perceptual organization and focused attention: the role of objects and proximity in visual processing .* Percept.Psychophys. **1991**; 50: 267-284.
- Ladavas E, Petronio A, Umilta C. *The deployment of visual attention in the intact field of hemineglect patients.* Cortex **1990**; 26: 307-317.
- Lecours AR, Mehler J, Parente MA *et al.* *Illiteracy and brain damage. 3: A contribution to the study of speech and language disorders in illiterates with unilateral brain damage (initial testing).* Neuropsychologia **1988**; 26: 575-589.
- Lenzi GL, Jones T, Reid JL, Moss S. *Regional impairment of cerebral oxidative metabolism in Parkinson's disease.* J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry **1979**; 42: 59-62.
- Levin BE, Llabre MM, Reisman S *et al.* *Visuospatial impairment in Parkinson's disease.* Neurology **1991**; 41: 365-369.
- Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. *Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease [see comments].* Neurology **1989**; 39: 557-561.
- Ljungberg T, Ungerstedt U. *Sensory inattention produced by 6-hydroxydopamine-induced degeneration of ascending dopamine neurons in the brain.* Exp.Neurol. **1976**; 53: 585-600.
- Mangun GR, Hillyard SA. *Allocation of visual attention to spatial locations: tradeoff functions for event-related brain potentials and detection performance.* Percept.Psychophys. **1990**; 47: 532-550.
- Mark VW, Kooistra CA, Heilman KM. *Hemispatial neglect affected by non-neglected stimuli [see comments].* Neurology **1988**; 38: 1207-1211.

- Marshall JF, Gotthelf T. *Sensory inattention in rats with 6-hydroxydopamine-induced degeneration of ascending dopaminergic neurons: apomorphine-induced reversal of deficits*. *Exp.Neurol.* **1979**; 65: 398-411.
- Marshall JF, Richardson JS, Teitelbaum P. *Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome*. *J.Comp Physiol Psychol.* **1974**; 87: 808-830.
- Marshall JF, Teitelbaum P. *Further analysis of sensory inattention following lateral hypothalamic damage in rats*. *J.Comp Physiol Psychol.* **1974**; 86: 375-395.
- Marshall JF, Turner BH, Teitelbaum P. *Sensory neglect produced by lateral hypothalamic damage*. *Science* **1971**; 174: 523-525.
- Mattingley JB. *Right hemisphere contributions to attention and intention [editorial; comment]*. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* **1999**; 67: 5.
- Mattingley JB, Bradshaw JL, Bradshaw JA, Nettleton NC. *Residual rightward attentional bias after apparent recovery from right hemisphere damage: implications for a multicomponent model of neglect*. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* **1994**; 57: 597-604.
- Mattingley JB, Husain M, Rorden C, Kennard C, Driver J. *Motor role of human inferior parietal lobe revealed in unilateral neglect patients*. *Nature* **1998**; 392: 179-182.
- McManus IC. *Genetics of handedness in relation to language disorder*. *Adv.Neurol.* **1984**; 42: 125-138.
- McManus IC. *Handedness, language dominance and aphasia: a genetic model*. *Psychol.Med Monogr Suppl* **1985**; 8: 1-40.
- Meador KJ, Loring DW, Lee GP *et al.* *Hemisphere asymmetry for eye gaze mechanisms*. *Brain* **1989**; 112: 103-111.
- Mesulam MM. *A cortical network for directed attention and unilateral neglect*. *Ann.Neurol.* **1981**; 10: 309-325.
- Milner AD. In: Thier P, Karnath HO, editors. *Parietal lobe contributions to orientation in 3D space*. Heidelberg: Springer, **1997**.
- Milner AD, Goodale MA. *The visual brain in action*. Oxford: Oxford University Press, **1995**.
- Nadeau SE, Heilman KM. *Gaze-dependent hemianopia without hemispacial neglect*. *Neurology* **1991**; 41: 1244-1250.
- Nahmias C, Garnett ES, Firnau G, Lang A. *Striatal dopamine distribution in parkinsonian patients during life*. *J.Neurol.Sci.* **1985**; 69: 223-230.

- Neisser U. *Cognitive Psychology*. New York: Appleton-Century-Crofts, **1967**.
- Oldfield RC. *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. *Neuropsychologia* **1971**; 9: 97-113.
- Parmar MS. *Akinetic mutism after baclofen [letter]*. *Ann.Intern.Med* **1991**; 115: 499-500.
- Pennekamp P. *Aufmerksamkeit unter Vigilanzbedingungen*. Peter Lang Verlag, **1992**.
- Perenin MT. In: Thier P, Karnath HO, editors. *Parietal lobe contributions to orientation in 3D space*. Heidelberg: Springer, **1997**: 289-308.
- Pizzamiglio L, Antonucci G, Judica A, Montenero P, Razzano C, Zoccolotti P. *Cognitive rehabilitation of the hemineglect disorder in chronic patients with unilateral right brain damage*. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.* **1992**; 14: 901-923.
- Posner MI. *Chronometric exploration of the mind*. Hillsdale, New York: Lawrence Earlbaum, **1978**.
- Posner MI. *Orienting of attention*. *Q.J.Exp.Psychol.* **1980**; 32: 3-25.
- Posner MI. *Attention: the mechanisms of consciousness*. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **1994**; 91: 7398-7403.
- Posner MI, Cohen Y, Rafal RD. *Neural systems control of spatial orienting*. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* **1982**; 298: 187-198.
- Posner MI, Dehaene S. *Attentional networks*. *Trends Neurosci.* **1994**; 17: 75-79.
- Posner MI, Petersen SE. *The attention system of the human brain*. *Annu.Rev.Neurosci.* **1990**; 13: 25-42.
- Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME. *Localization of cognitive operations in the human brain*. *Science* **1988**; 240: 1627-1631.
- Posner MI, Snyder CR, Davidson BJ. *Attention and the detection of signals*. *J.Exp.Psychol.* **1980**; 109: 160-174.
- Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ, Rafal RD. *Effects of parietal injury on covert orienting of attention*. *J.Neurosci.* **1984**; 4: 1863-1874.
- Rafal RD, Posner MI, Friedman JH, Inhoff AW, Bernstein E. *Orienting of visual attention in progressive supranuclear palsy*. *Brain* **1988**; 111: 267-280.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. *Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study*. *Can.J.Neurol.Sci.* **1991**; 18: 275-278.

- Rapcsak SZ, Verfaellie M, Fleet WS, Heilman KM. *Selective attention in hemispatial neglect*. Arch.Neurol. **1989**; 46: 178-182.
- Reuter-Lorenz PA, Kinsbourne M, Moscovitch M. *Hemispheric control of spatial attention*. Brain Cogn **1990**; 12: 240-266.
- Riddoch MJ, Humphreys GW. *The effect of cueing on unilateral neglect*. Neuropsychologia **1983**; 21: 589-599.
- Rizzolatti G, Berti A. *Neglect as a neural representation deficit*. Rev.Neurol.Paris **1990**; 146: 626-634.
- Rizzolatti G, Berti A. *Neural mechanism of spatial neglect*. In: Marshall J, Robertson I, editors. Unilateral neglect: Clinical and experimental studies. London: Taylor and Francis Ltd., **1993**.
- Robertson I. *Anomalies in the laterality of omissions in unilateral left visual neglect: implications for an attentional theory of neglect*. Neuropsychologia **1989**; 27: 157-165.
- Robertson LC, Lamb MR. *The role of perceptual reference frames in visual field asymmetries*. Neuropsychologia **1988**; 26: 145-152.
- Robertson LC, Palmer SE, Gomez LM. *Reference frames in mental rotation*. J.Exp.Psychol.Learn.Mem.Cogn **1987**; 13: 368-379.
- Ross ED, Stewart RM. *Akinetic mutism from hypothalamic damage: successful treatment with dopamine agonists*. Neurology **1981**; 31: 1435-1439.
- Sacks O. *Der Mann, der seine Frau mit einem Hut verwechselte [The man who mistook his wife for a hat]*. Rohwolt Taschenbuch Verlag, **1987**.
- Schenkenberg T, Bradford DC, Ajax ET. *Line bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment*. Neurology **1980**; 30: 509-517.
- Schneider JS, McLaughlin WW, Roeltgen DP. *Motor and nonmotor behavioral deficits in monkeys made hemiparkinsonian by intracarotid MPTP infusion*. Neurology **1992**; 42: 1565-1572.
- Schwartz RL, Adair JC, Na D, Williamson DJ, Heilman KM. *Spatial bias: attentional and intentional influence in normal subjects*. Neurology **1997**; 48: 234-242.
- Segarra JM. *Cerebral vascular disease and behavior. I. The syndrome of the mesencephalic artery (basilar artery bifurcation)*. Arch.Neurol. **1970**; 22: 408-418.
- Sheikh JI, Yesavage JA, Brooks JO *et al*. *Proposed factor structure of the Geriatric Depression Scale*. Int.Psychogeriatr. **1991**; 3: 23-28.

- Shelton PA, Bowers D, Heilman KM. *Peripersonal and vertical neglect*. Brain **1990**; 113: 191-205.
- Starkstein S, Leiguarda R, Gershanik O, Berthier M. *Neuropsychological disturbances in hemiparkinson's disease*. Neurology **1987**; 37: 1762-1764.
- Takala M. *Asymmetries of the visual space*. Helsinki: **1951**.
- Tapley SM, Bryden MP. *Handwriting position and hemispheric asymmetry in right-handers*. Neuropsychologia **1983**; 21: 129-138.
- Tegner R, Levander M. *Through a looking glass. A new technique to demonstrate directional hypokinesia in unilateral neglect*. Brain **1991**; 114: 1943-1951.
- Tipper SP, Behrmann M. *Object-centered not scene-based visual neglect*. J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform. **1996**; 22: 1261-1278.
- Treisman A. *Search, similarity, and integration of features between and within dimensions [see comments]*. J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform. **1991**; 17: 652-676.
- Treisman A, Gormican S. *Feature analysis in early vision: evidence from search asymmetries*. Psychol.Rev. **1988**; 95: 15-48.
- Treisman A, Souther J. *Search asymmetry: a diagnostic for preattentive processing of separable features*. J.Exp.Psychol.Gen. **1985**; 114: 285-310.
- Treisman AM, Gelade G. *A feature-integration theory of attention*. Cognit.Psychol. **1980**; 12: 97-136.
- Tsal Y. *Movements of attention across the visual field*. J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform. **1983**; 9: 523-530.
- Valenstein E, Heilman KM. *Unilateral hypokinesia and motor extinction*. Neurology **1981**; 31: 445-448.
- Valenstein E, Heilman KM, Watson RT, Van den AT. *Nonsensory neglect from parietotemporal lesions in monkeys*. Neurology **1982**; 32: 1198-1201.
- Vallar G, Antonucci G, Guariglia C, Pizzamiglio L. *Deficits of position sense, unilateral neglect and optokinetic stimulation*. Neuropsychologia **1993**; 31: 1191-1200.
- Vallar G, Perani D. *The anatomy of unilateral neglect after right-hemisphere stroke lesions. A clinical/CT-scan correlation study in man*. Neuropsychologia **1986**; 24: 609-622.
- Ventre J, Zee DS, Papageorgiou H, Reich S. *Abnormalities of predictive saccades in hemi-Parkinson's disease*. Brain **1992**; 115: 1147-1165.

- Villardita C, Smirni P, Zappala G. *Visual neglect in Parkinson's disease*. Arch.Neurol. **1983**; 40: 737-739.
- von Giesen HJ, Schlaug G, Steinmetz H, Benecke R, Freund HJ, Seitz RJ. *Cerebral network underlying unilateral motor neglect: evidence from positron emission tomography*. J.Neurol.Sci. **1994**; 125: 29-38.
- Warrington EK. *Neuropsychological studies of object recognition*. Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci. **1982**; 298: 15-33.
- Warrington EK, James M, Maciejewski C. *The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument: a study of 656 patients with unilateral cerebral lesions*. Neuropsychologia **1986**; 24: 223-239.
- Watson RT, Heilman KM. *Thalamic neglect*. Neurology **1979**; 29: 690-694.
- Watson RT, Miller BD, Heilman KM. *Nonsensory neglect*. Ann.Neurol. **1978**; 3: 505-508.
- Waziri R. *Lateralization of neuroleptic-induced dyskinesia indicates pharmacologic asymmetry in the brain*. Psychopharmacology Berl **1980**; 68: 51-53.
- Weintraub S, Mesulam MM, Kramer L. *Disturbances in prosody. A right-hemisphere contribution to language*. Arch.Neurol. **1981**; 38: 742-744.
- Wolfe JM, Cave KR, Franzel SL. *Guided search: an alternative to the feature integration model for visual search*. J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform. **1989**; 15: 419-433.
- Wolfson LI, Leenders KL, Brown LL, Jones T. *Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease*. Neurology **1985**; 35: 1399-1405.
- Wright MJ, Burns RJ, Geffen GM, Geffen LB. *Covert orientation of visual attention in Parkinson's disease: an impairment in the maintenance of attention*. Neuropsychologia **1990**; 28: 151-159.
- Wurtz RH, Goldberg ME, Robinson DL. *Brain mechanisms of visual attention*. Sci.Am. **1982**; 246: 124-135.
- Wurtz RH, Mohler CW. *Organization of monkey superior colliculus: enhanced visual response of superficial layer cells*. J.Neurophysiol. **1976**; 39: 745-765.
- Yamaguchi S, Tsuchiya H, Kobayashi S. *Electroencephalographic activity associated with shifts of visuospatial attention*. Brain **1994**; 117: 553-562.
- Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, Friston KJ, Kennard C, Frackowiak RS. *A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex*. J.Neurosci. **1991**; 11: 641-649.
- Zimmerberg B, Glick SD, Jerussi TP. *Neurochemical correlate of a spatial preference in rats*. Science **1974**; 185: 623-625.

7 Anhang A

MMS - Mentaler Status nach Folstein:

1. Orientierung:

- Datum Name der Klinik
 Wochentag Name des Arztes
 Monat Abteilung im Krkh.
 Jahreszeit Stadt
 Jahr Land

2. Kurzzeitgedächtnis:

Bitte merken Sie sich die folgenden Wörter und wiederholen sie.

- Buch
 Haus
 Blume

3. Aufmerksamkeit:

Bitte Zählen Sie in 7er Schritten rückwärts, bei 100 beginnend.

- 93
 86
 79
 72
 65

4. Gedächtnis:

Bitte wiederholen Sie die zuvor genannten Wörter.

- Buch
 Haus
 Blume

5. Sprache:

Benennen: Was ist das ?

- Armbanduhr
 Bleistift

Bitte wiederholen Sie:

- Keine Wenns, Unds und Abers.

Befehl:

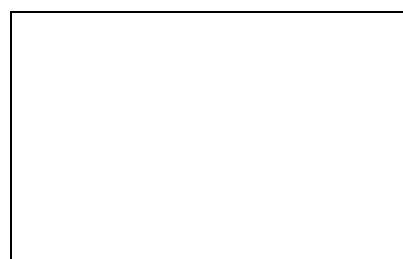
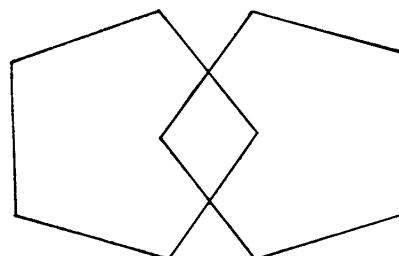
- Nehmen Sie ein Blatt in die rechte Hand,
 falten Sie es in der Mitte,
 legen Sie es auf den Boden.

Lesen Sie den folgenden Text und leisten Sie dem Geschriebenen Folge.

Schließen Sie bitte die Augen.

Schreiben Sie einen Satz. (Subjekt, Prädikat, Objekt)

Kopieren Sie bitte die folgende Zeichnung.



Gesamtpunkte: von 30 Punkten

Datum:

UPDRS - III:

von: _____

Code: _____

1. Tag: _____

2. Tag: _____

Erster Tag**Zweiter Tag**

Item [UPDRS Items 18 - 31]	Ort	Indi.	Li.	Re.	Indi.	Li.	Re.
18 - Sprache: 0 - Normal 1 - Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion, Volumen 2 - Monoton, verwaschen, aber verständlich 3 - Schwer zu verstehen 4 - Unverständlich	-						
19 - Gesichtsausdruck: 0 - Normal 1 - Minimal veränderte Mimik, „Pokerface“ 2 - Leichte, aber eindeutige Verminderung der Mimik 3 - Mäßig verminderte Mimik, Lippen zeitweilig geöffnet 4 - Maskenhaftes, erstarrtes Gesicht; Lippen um 7 mm auseinander	Gesicht:						
20 - Ruhetremor: 0 - Keiner 1 - Leicht und selten 2 - Geringe Amplitude, persistierend (oder mäßig u. intermittierend) 3 - Mäßige Amplitude, meist vorhanden 4 - Ausgeprägte Amplitude, meist vorhanden	Gesicht: Hand: Fuß:						
21 - Aktions-/Haltetremor: 0 - Keiner 1 - Leicht, bei Bewegung vorhanden 2 - Mäßige Amplitude, bei Bewegung 3 - Mäßig, sowohl bei Bewegung wie Haltung 4 - Ausgeprägte Amplitude, beim Essen störend	Hand:						
22 - Rigidität: 0 - Keine 1 - Leicht, nur bei spiegelbildlichen Bewegungen 2 - Leicht bis mäßig 3 - Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang 4 - Stark, Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegung	Nacken: Arm: Bein:						
23 - Finger - tapping: 0 - Normal 1 - Leichte Verlangsamung, u./o. Verringerung der Amplitude 2 - Mäßig, frühzeitige Ermüdung, gelegentl. Unterbrechungen 3 - Stark, verzögerter Start, häufige Unterbrechungen 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen	Finger:						
24 - Handbewegungen: 0 - Normal 1 - Leichte Verlangsamung u./o. verringerte Amplitude 2 - Mäßig, frühzeitige Ermüdung, gelegentl. Unterbrechungen 3 - Stark, verzögerter Start, häufige Unterbrechungen 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen	Hand:						

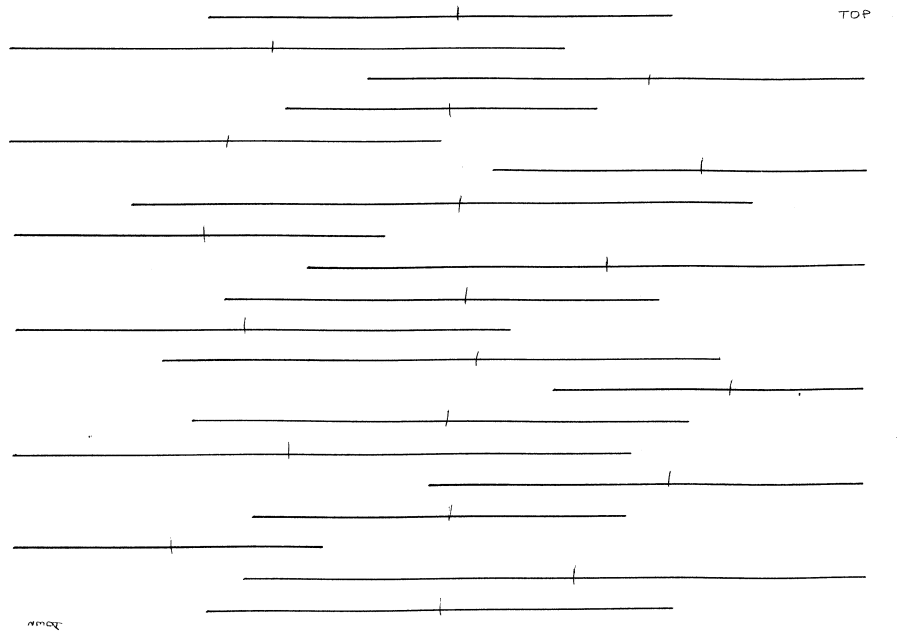
25 - Pronation/Supination (beidseitig zugleich): 0 - Normal 1 - Leichte Verlangsamung u./o. verringerte Amplitude 2 - Mäßig, frühzeitige Ermüdung, gelegentl. Unterbrechungen 3 - Stark, verzögerter Start, häufige Unterbrechungen 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen	Hand:						
26 - Fuß - tapping (Amplitude > 7.5 cm): 0 - Normal 1 - Leichte Verlangsamung u./o. verringerte Amplitude 2 - Mäßig, frühzeitige Ermüdung, gelegentl. Unterbrechungen 3 - Stark, verzögerter Start, häufige Unterbrechungen 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen	Bein:						
27 - Aufstehen vom Stuhl (Arme vor der Brust): 0 - Normal 1 - Langsam, kann mehr als einen Versuch benötigen 2 - Stößt sich an den Armlehnen hoch 3 - Neigt zum Zurückfallen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen 4 - Kann ohne Hilfe nicht aufstehen	-						
28 - Haltung: 0 - Normal aufrecht 1 - Leicht vorgebeugte Haltung, könnte beim Älteren normal sein 2 - Mäßig vorgebeugte Haltung, abnorm, leicht zur Seite geneigt 3 - Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose, Seitneigung mäßig 4 - Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung	-						
29 - Gang: 0 - Normal 1 - Geht langsam, etwas Schlurfen, keine Festination/Propulsion 2 - Gehen schwierig, leichtes Trippeln, kurze Schritte, Propulsion 3 - Starke Gehstörung, benötigt Hilfe 4 - Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe	-						
30 - Posturale Stabilität: 0 - Normal 1 - Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus 2 - Fehlen einer Haltungsreaktion, würde ohne Hilfe fallen 3 - Sehr instabil, neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren 4 - Kann nicht ohne Unterstützung stehen	-						
31 - Brady- / Hypokinesie des Körpers: 0 - Keine 1 - Minimale Verlangsamung, könnte noch normal sein 2 - Leichte Verlangsamung, Bewegungsarmut, Amplitudenverring. 3 - Mäßige Verlangsamung, Bewegungsarmut, Amplitudenverring. 4 - Starke Verlangsamung, Bewegungsarmut, Amplitudenverring.	-						

Summe:							
---------------	--	--	--	--	--	--	--

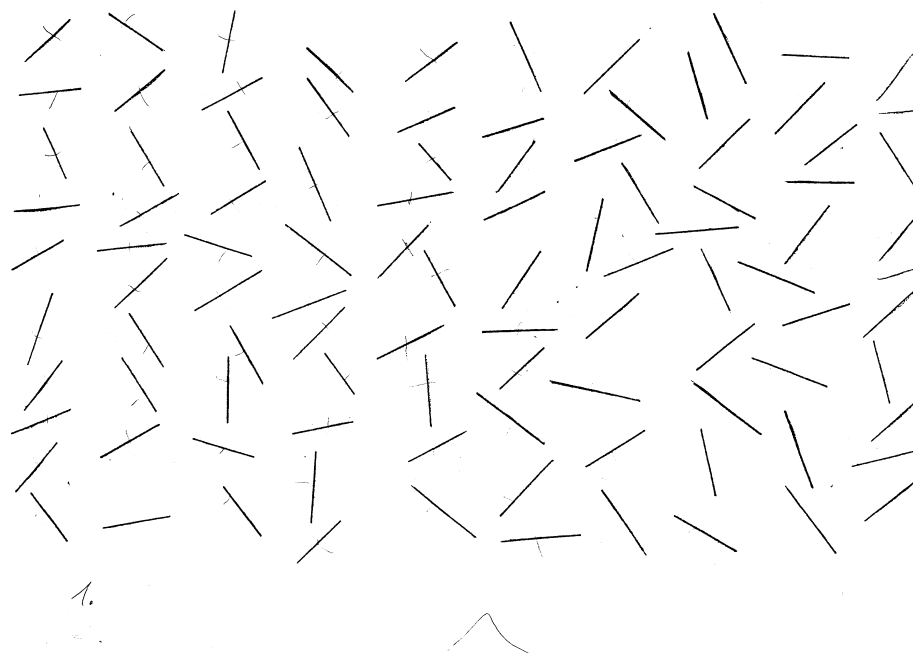
GDS:

1. Sind Sie im großen und ganzen mit Ihrem Leben zufrieden? JA / NEIN
2. Haben Sie viele Ihrer Aktivitäten und Interessen aufgegeben? JA / NEIN
3. Haben Sie oft das Gefühl, dass Ihr Leben leer ist? JA / NEIN
4. Ist Ihnen oft langweilig? JA / NEIN
5. Sind Sie meistens guter Laune? JA / NEIN
6. Haben Sie Angst, dass Ihnen etwas Schlimmes zustoßen könnte? JA / NEIN
7. Fühlen Sie sich meistens glücklich? JA / NEIN
8. Fühlen Sie sich häufig hilflos? JA / NEIN
9. Bleiben Sie lieber zuhause als auszugehen und Neues zu erleben? JA / NEIN
10. Denken Sie mehr Gedächtnisprobleme als andere zu haben? JA / NEIN
11. Denken Sie, dass es eine Freude ist zu leben? JA / NEIN
12. Fühlen Sie sich wertlos, so wie Ihr Zustand jetzt ist? JA / NEIN
13. Fühlen Sie sich voller Energie? JA / NEIN
14. Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Situation hoffnungslos ist? JA / NEIN
15. Denken Sie, dass es den meisten Menschen besser als Ihnen geht? JA / NEIN

Linien-Teilungs-Test:



Linien-Ausstreich-Test:



8 Anhang B

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Werner Poewe für die Überlassung des Themas und die anregenden, kritischen Gedanken zu Beginn der Arbeit. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. Georg Ebersbach, Herrn PD Dr. Andreas Kupsch und Frau Dipl.-Psych. Birte Dohnke für die stets weiterführenden, motivierenden und kritischen Betrachtungen sowie die Durchsicht des Manuskriptes. Mein Dank gilt nicht zuletzt auch Herrn Dipl.-Psych. Heinz Hättig für seine Einweisung in die psychologischen Grundlagen der Arbeit und der Untersuchungsmethodik sowie für seine zahlreichen Anregungen.

Allen Probanden möchte ich an dieser Stelle herzlich danken für ihre Bereitschaft an den Experimenten mitzuwirken und für ihre nicht wenig in Anspruch genommene Geduld bei deren Durchführung.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, die vorgelegte Dissertationsarbeit ohne fremde Hilfe verfasst zu haben. Die dargestellten Ergebnisse wurden in eigenständig durchgeführten Experimenten gewonnen. Die verwendete Literatur und die verwendeten Hilfsmittel wurden vollständig aufgeführt.

Thomas Trottenberg

Tabellarischer Lebenslauf:

Name: Thomas Trottenberg

Geburtsdatum: 28.02.1965

Geburtsort: Ahlen/Westfalen

Schul- und Universitätsausbildung:

1971 - 1984 St. Marien Grundschule und Städt. Gymnasium Ahlen/Westf.

1984 - 1986 Zivildienst St. Elisabeth-Krankenhaus in Beckum; Pflegepraktikum im anthroposophischen Universitätskrankenhaus R. Steiner, Herdecke

1987 - 1994 Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, seit 1989 Zweitstudium der Philosophie

Berufserfahrung:

Dez '94 - Aug '95 Junior House Officer (AiP) in der Inneren Medizin bei MA Jackson, Consultant Physician, New Cross Hospital, Wolverhampton, England

Nov '95 - Dez '96 AiP in der neurologischen Abt. des Virchow-Klinikum der Charité Berlin bei Prof. Einhäupl; Mitantagsteller des vom BMBF geförderten wissenschaftlichen Projektes „Dopamin und Neglect“

seit Jan '97 Assistenzarzt in der neurologischen Abt. des Virchow-Klinikum der Charité Berlin bei Prof. Einhäupl, wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe für Bewegungsstörungen