

Diplomarbeit

**fMRT-Analyse der neuronalen Korrelate der
Emotionswahrnehmung bei PatientInnen mit Morbus
Parkinson unter besonderer Berücksichtigung von Ekel**

eingereicht von

Udo Gerter

Geb.Dat.: 27.11.1982

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Dr. med. univ. Enzinger Christian

Dr.ⁱⁿ med. univ. Petra Schwingenschuh

Dr.ⁱⁿ rer. nat. Margit Jehna

Graz, 02.06.2012

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Udo Gerter

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit, insbesondere wenn es sich dabei um eine experimentelle Studie handelt, benötigt die Mitwirkung und Unterstützung vieler. Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Teilnehmern der Studie und bei allen wissenschaftlichen Mitarbeitern bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Christian Enzinger, der mir eine Beschäftigung mit diesem spannenden Thema ermöglicht hat, mich während der gesamten Zeit organisatorisch betreut und stets mit viel Geduld unterstützt hat.

Großer Dank gebührt auch Frau Dr.ⁱⁿ Margit Jehna, die mir mit Ihren umfangreichen fachspezifischen Erfahrungen bei der Auswertung der statistischen und der fMRT-Daten eine Vielzahl von Anregungen und Ratschlägen geben konnte.

Für die tatkräftige Unterstützung bei der Rekrutierung und der Unterweisung für die Erhebung des UPRDS, bedanke ich mich sehr herzlich sowohl bei Frau Dr.ⁱⁿ Petra Schwingenschuh als auch bei Frau Dr.ⁱⁿ Petra Katschnig und bei Frau Brodtrager für die fachmännische Durchführung aller MRT Untersuchungen.

Ich möchte mich auch bei meinen Eltern und meiner Frau für ihre Unterstützung in vielerlei Hinsicht bedanken.

Zusammenfassung

In dieser Studie wurden potenzielle Unterschiede in der Emotionsverarbeitung zwischen zwei Gruppen untersucht (gesunde Kontrollpersonen, PatientInnen mit M. Parkinson in einer „On-“ und „Off-Phase“ in Bezug auf die parkinsonspezifische Therapie). Dies erfolgte sowohl auf behavioraler Ebene (explizite Emotionsdiskriminierung) als auch während funktioneller Magnetresonanztomographie (indirekte Emotionsdiskriminierung). Es wurden Bilder mit Gesichtsausdrücken und Kontrollbilder (Ärger, Angst, Ekel, Neutral; unkenntliche Gesichter, Häuserfassaden) verwendet. Der Schwerpunkt lag dabei auf Ekel wegen der vermuteten Beteiligung der Basalganglien bei der Verarbeitung dieser Emotion und der pathognomonischen Veränderung dieser Region bei M. Parkinson.

Es konnten keine Unterschiede in der Treffsicherheit beim Erkennen von emotionaler Mimik festgestellt werden. Bei den neuronalen Aktivierungsmustern der beiden Gruppen traten jedoch leichte Unterschiede auf, die nicht mit einzelnen Emotionen in Zusammenhang gebracht werden konnten. Die größte Aktivität konnte bei Kontrollpersonen und die geringste bei PatientInnen in der „On-Phase“ festgestellt werden. Gesunde ProbandInnen zeigten vermehrte Signale in temporalen und motorischen Bereichen. Bei der PatientInnengruppe konnte ein anderes Aktivierungsmuster im occipitalen Kortex gefunden werden als bei Kontrollpersonen. In der „Off-Phase“ waren auch frontale Bereiche und der supplementär-motorische Kortex stärker aktiv.

Durch die selektive Auswertung einzelner Regionen („Region of Interest“-Analysen) zeigten sich Hinweise dafür, dass die linke Insula und die rechten Basalganglienabschnitte (Globus Pallidus und Putamen) an der Verarbeitung von Ekel beteiligt sind. Bei PatientInnen ohne Medikation konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen längerer Krankheitsdauer, geringerer Aktivität in den Basalganglien und einem schlechteren Erkennen von ekelverzerrten Gesichtsausdrücken festgestellt werden, der unabhängig vom Ausprägungsgrad der Symptomatik auftrat.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass PatientInnen im Vergleich zu gesunden ProbandInnen unabhängig von der wahrgenommenen Emotion ein verändertes kortikales Verarbeitungsmuster beim Lösen der gestellten Aufgabe zeigten.

Abstract

The aim of this study was to investigate a possible difference in the perception and the neuronal processing of emotions between two groups (healthy participants, patients with M. Parkinson in an “on-“ and “off-phase” of medication). The procedure for functional Magnetic Resonance Imaging was based on an implicit and that for behavioral testing on a direct emotional discrimination task by using images with different facial expressions (anger, fear, disgust, neutral) and control conditions (houses, scrambled faces). This study focused on disgust because of the supposed involvement of the basal ganglia in the perception of this emotion and the pathognomonic decay of dopaminergic cells in this area in patients with M. Parkinson.

Results showed no difference in the accuracy to identify emotions between the groups. However, the general neuronal activation patterns were slightly different. The greatest activity was observed in healthy controls and the smallest in patients receiving medication. Healthy persons showed increased signals in temporal gyri and regions known to be related to motoric functions. Furthermore, the control group showed a different pattern of activation in the occipital cortex than people suffering from M. Parkinson. Only in the patient group without medication there was neuronal activity in the supplementary motor and in frontal areas of the brain.

„Region of Interest“– analysis of the insula and parts of the basal ganglia revealed that the left insular cortex and putamen/ pallidum on the right side participate in the neuronal processing of disgust. In the patient group the signal intensity was significantly reduced in the regions mentioned above without a lack of accuracy. Furthermore, there was a correlation between longer duration of illness, lower activity in the basal ganglia and a lower accuracy for the recognition of disgust in faces in the group of patients without medication, which was independent of the results from the “Unified Parkinson’s Disease Rating Scale”.

The main result of this study was the observation that patients showed a different pattern of cortical activity while solving the given task independent of emotions.

Abkürzungsverzeichnis

BOLD-Effekt	Blutoxygenierungslevel abhängiger Effekt
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GPI/e	Globus pallidus internus/ externus
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
M. Parkinson	Morbus Parkinson
Ncl.	Nucleus
„ROI“-Analyse	„Region of interest“-Analyse
SMK	Supplementär-motorischer Kortex
SNc/r	Substantia nigra pars compacta/ reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomische Lage der Basalganglien.....	13
Abbildung 2: Funktioneller Regelkreis der Basalganglien.....	14
Abbildung 3: Effektstärke des Emotionswahrnehmungsdefizits bei PatientInnen.....	22
Abbildung 4: Verlauf des Blutoxygenierungslevels bei neuronaler Aktivität.....	26
Abbildung 5: Beispiele für Bilder während der fMRT-Untersuchung.....	27
Abbildung 6: Zeitliche Abfolge des Blockdesigns.....	32
Abbildung 7: Design der Einzelanalysen („first level“),.....	37
Abbildung 8: Gemittelte Aktivierung für Angst.....	41
Abbildung 9: Gemittelte Aktivierung für Ekel.....	42
Abbildung 10: Gemittelte Aktivierung für Ekel vs. Neutral.....	42
Abbildung 11: Gruppenvergleich für Ekel (Kontrollpersonen vs. PatientInnen).....	44
Abbildung 12: Gruppenvergleich für Ekel (PatientInnen vs. Kontrollpersonen).....	46
Abbildung 13: Gruppenvergleich für Ekel („On-“ und „Off-Phase“),.....	46
Abbildung 14: Signifikante Unterschiede in den „ROI“ – Analysen.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien	29
Tabelle 2: Chronologischer Untersuchungsablauf	31
Tabelle 3: Treffsicherheit bei behavioralen Test	40
Tabelle 4: Auswahl an „Clustern“ für ängstliche Gesichtsausdrücke	41
Tabelle 5: „Cluster“ in der „On-“ und „Off-Phase“ bei Ekel vs. Neutral	43
Tabelle 6: „Cluster“ im Gruppenvergleich Kontrollen vs. PatientInnen für Ekel	44
Tabelle 7: „Cluster“ im Gruppenvergleich PatientInnen vs. Kontrollen für Ekel	45

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1. Allgemeiner Teil	
1.1. Einleitung.....	11
1.2. Idiopathisches Parkinson-Syndrom:	
1.2.1. <i>Allgemeines und Epidemiologie</i>	11
1.2.2. <i>Pathophysiologie</i>	12
1.2.3. <i>Symptomatik</i>	15
1.2.4. <i>Diagnostik</i>	17
1.2.5. <i>Grundzüge der Therapie</i>	19
1.3. Emotionsdiskriminierung und neuronale Korrelate:	
1.3.1. <i>Allgemeines</i>	19
1.3.2. <i>Neutrale Gesichtsausdrücke</i>	20
1.3.3. <i>Ekel</i>	21
1.3.4. <i>Emotionswahrnehmung bei M. Parkinson</i>	21
1.4. Die Methodik der fMRT	
1.4.1. <i>Physikalisches Prinzip</i>	22
1.4.2. <i>Gewichtungen und EPI-Sequenz</i>	23
1.4.3. <i>BOLD-Effekt</i>	25
1.4.4. <i>Das verwendete Paradigma</i>	26

2. Material und Methoden	
2.1. ProbandInnen	
2.1.1. <i>Rekrutierung</i>	28
2.1.2. <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	29
2.1.3. <i>Allgemeine Daten der ProbandInnen</i>	30
2.2. Untersuchungsablauf	30
2.3. Statistik	33
2.4. verwendete Fragebögen und Scores	33
2.5. Auswertung der fMRT-Daten	
2.5.1. <i>Allgemeines</i>	35
2.5.2. <i>Einzelanalysen („first level“)</i>	36
2.5.3. <i>Gruppenanalysen („higher level“)</i>	38
2.5.4. <i>Selektive Auswertung einzelner Regionen („ROI“-Analysen)</i>	38
3. Ergebnisse	
3.1. Klinisches Profil	39
3.2. Behaviorale Daten	39
3.3. fMRT-Daten	
3.3.1. <i>Gemittelte Aktivierung („mean activation“)</i>	40
3.3.2. <i>Gruppenvergleiche</i>	43
3.3.3. <i>Selektive Auswertung einzelner Regionen („ROI“-Analysen)</i>	47
3.3.4. <i>Korrelationsanalysen</i>	48
4. Diskussion	49
5. Appendix	
5.1. Literaturverzeichnis	58
5.2. Liste der verwendeten Formulare	62

1. Allgemeiner Teil

1.1. Einleitung:

Die Parkinson-Krankheit ist die zweithäufigste degenerative Hirnerkrankung nach der Alzheimer-Erkrankung (De Lau und Breteler, 2006; Diener und Putzki 2008, S. 82; Simuni und Sethi, 2008). Sie ist gekennzeichnet durch den Untergang bestimmter Zellen in verschiedenen Arealen des ZNS. Die genaue Ätiologie und Pathophysiologie sind noch weitgehend unbekannt. Die Auswirkungen dessen betreffen nicht nur motorische Funktionen, sondern auch kognitive Fähigkeiten. Einige Studien haben auch eine Einschränkung der Verarbeitung von Emotionen festgestellt (Troisi et al., 2002; Lachenal-Chevallet et al., 2006; Assogna et al., 2008). Da das Zeigen und Deuten von Emotionen ein wichtiger Bestandteil der zwischenmenschlichen Kommunikation ist, resultiert bei PatientInnen daraus letztlich eine Einschränkung der Lebensqualität.

In dieser Diplomarbeit sollen die Ergebnisse einer Untersuchungsreihe mittels funktioneller Magnetresonanztomographie dargelegt werden, die unter Zuhilfenahme eines neuen Paradigmas zur Emotionswahrnehmung (Jehna et al. 2011) gewonnen wurden. Im Rahmen dieser Studie wurden sowohl bei Parkinson-patientInnen als auch bei Kontrollpersonen die neuronalen Verarbeitungsmuster bestimmter Emotionen untersucht; der Fokus lag dabei auf Ekel, da es Hinweise dafür gibt, dass diese Emotion u.a. in den Basalganglien verarbeitet wird, die vermutlich im Rahmen der Pathophysiologie des M. Parkinson betroffen sind. Dadurch sollen mögliche Unterschiede zwischen Menschen mit und ohne Parkinsonsyndrom identifiziert werden, um ein besseres Verständnis über diese Erkrankung zu gewinnen und u.U. Impulse für weitergehende Forschung zu geben.

1.2. Idiopathisches Parkinson-Syndrom:

1.2.1. Allgemeines und Epidemiologie:

Die Parkinsonsche Erkrankung ist gekennzeichnet durch die Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Brady- bzw. Akinese mit jeweils unterschiedlichem Ausprägungsgrad (Diener und Putzki 2008, S. 83). Man unterscheidet 3 Typen: Tremordominanz- (minimale Akinese + Tremor), akinetisch-rigider (Tremor schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden) und Mischtyp (gleichmäßige

Ausprägung dieser 3 Kardinalsymptome) (Lücking et al., 2009). Oft sind auch noch weitere Symptome vorhanden (siehe Kapitel 1.2.3.). In 75% der Fälle handelt es sich um ein idiopathisches Syndrom (IPS; Diener 2008, S. 83). Daneben gibt es auch familiäre Erkrankungsformen mit einem i.d.R. frühen Krankheitsbeginn, sekundäre Formen (im Rahmen einer medikamentösen Therapie mit Neuroleptika, bei Morbus Wilson, vaskulär bedingt, etc.) oder das Auftreten parkinsonoider Symptome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (Parkinson-Plus-Syndrome).

Die Prävalenz, die mit dem Alter stark ansteigt, wird in Europa auf 0,12-0,3% in der Gesamtbevölkerung, 1,4% bei über 60-jährigen und 2,6% bei über 85-jährigen geschätzt (de Rijk et al., 2000; Campenhausen et al., 2005; de Lau und Breteler, 2006). Für Österreich liegen derzeit noch keine epidemiologischen Studien vor; man geht von ca. 20.000 Erkrankungsfällen aus. Es ist noch unklar, ob Männer häufiger betroffen sind als Frauen (de Rijk et al., 2000; Campenhausen et al., 2005). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren (Lücking et al., 2009).

1.2.2. Pathophysiologie

Dem Morbus Parkinson liegt ein allmählicher Untergang von Nervenzellen in verschiedenen Regionen des ZNS zugrunde. Davon können olfaktorischer Kortex, motorische dorsale Kerngebiete des Nervus vagus, Locus coeruleus und andere Bereiche des Pons betroffen sein (Oertel 2006, S. 1066). Auf molekularer Ebene werden als Ursache mehrere Theorien diskutiert: mitochondriale Störungen, pathologische Proteinaggregationen, oxidativer Stress, etc. (Gupta und Dawson, 2008).

Pathognomonisch für das Parkinsonsyndrom ist eine ausgeprägte Degeneration dopaminergere Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra (SNc). Ein Verlust von bis zu 50% dieser Zellen ist eine weitverbreitete Alterserscheinung; erst ab 70% treten typische Parkinsonsymptome auf (Oertel 2006, S. 1067; Lücking et al., 2009). Der dadurch bedingte Dopaminmangel führt über Veränderungen im Schaltkreis der sog. Basalganglien zu den bei dieser Erkrankung typischen Bewegungsstörungen.

Zu den Basalganglien zählt man vier subkortikale Kerngebiete: Striatum (bestehend aus Ncl. caudatus, Putamen und ventralem Striatum einschließlich

Ncl. Accumbens), Ncl. subthalamicus, Globus pallidus (Pars externa + interna) und Substantia nigra (Pars compacta + reticulata) (Kandel et al. 2000, S. 855; Oertel 2006, S. 1063; Abb. 1). Ein ventral gelegener Abschnitt bestehend aus Nucleus accumbens, ventralem Pallidum und ventralem tegmentalem Gebiet ist in limbische Funktionen eingebunden (Bolam, Brown, Moss und Magill, 2009).

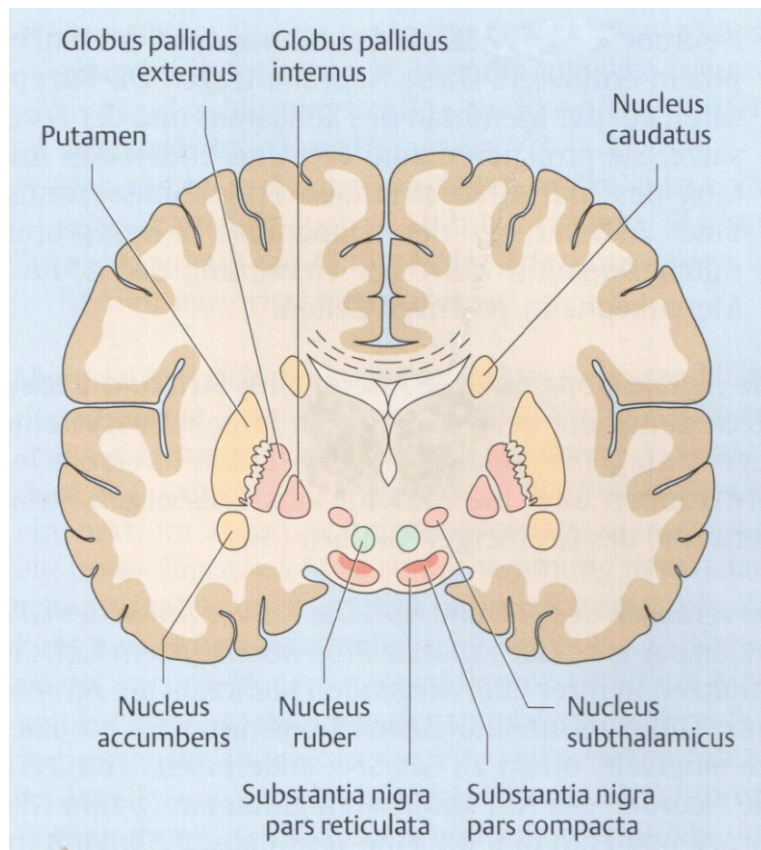


Abbildung 1: Anatomische Lage der Basalganglien: frontaler Schnitt des Gehirns auf Höhe des mittleren Thalamus mit anatomischer Lage verschiedener Bestandteile der Basalganglien (modifiziert nach Oertel 2006, S. 1063)

Afferenzen zu den Basalganglien verlaufen von Kortex, Hirnstamm und Thalamus größtenteils zum Striatum und teilweise zum Ncl. subthalamicus (STN; Kandel et al. 2000, S. 855; Wichmann, Smith und Vitek, 2007). Die kortikalen Projektionen zum Striatum sind somatotopisch gegliedert und enthalten Fasern aus motorischen, sensorischen, assoziativen und limbischen Regionen; durch Rückprojektionen in den Kortex entsteht ein komplexes System an Mikroschaltkreisen, deren funktionelle Bedeutung noch nicht im Detail geklärt ist (DeLong und Wichmann, 2010; Oertel, 2006). „Bei Primaten führen somatotopische Projektionen des somatosensorischen, des motorischen und des

prämotorischen Kortex zur Regio postcommissuralis des Putamen; der assoziative Kortex projiziert zum Ncl. caudatus und zur Regio postcommissuralis des Putamen, während Projektionen des limbischen Kortex, der Amygdala und des Hippocampus bevorzugt zum ventralen Striatum führen, was sowohl den Ncl. accumbens als auch den Bulbus olfactorius beinhaltet“ (Wichmann 2007, S. 247). Die nächste Station in dem intrinsischen Schaltkreis der Basalganglien sind Pars reticulata substantiae nigrae (SNr) und Globus pallidus internus (GPi), deren Spontanaktivität über zwei Wege inhibiert werden können: Das sog. direkte Projektionssystem enthält Verbindungen zu proximal gelegenen Neuronen des GPi und SNr; das indirekte Projektionssystem zum GPe und von dort aus entweder direkt zu distal gelegenen Bereichen derselben Zielregionen innerhalb der Basalganglien oder über den STN als Zwischenstation (Wichmann 2007, S. 249). SNr und GPi wirken inhibitorisch auf ihre Zielregionen in Hirnstamm und Thalamus, die wiederum die in den Basalganglien verarbeiteten Informationen zum Kortex leiten (Abb. 2).

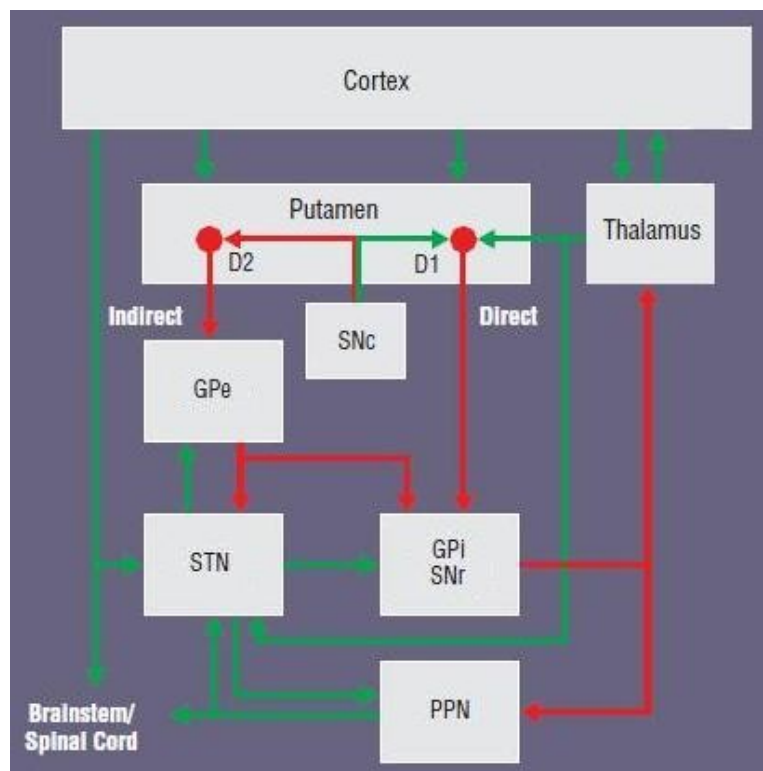


Abbildung 2: Funktioneller Regelkreis der Basalganglien; roter Pfeil: Inhibition, grüner Pfeil: Exzitation, PPN: Nucl. pedunculopontinus tegmentalis (modifiziert nach DeLong und Wichmann erschienen in Archives of Neurology Vol. 64 (2007) S. 21)

Die beiden Projektionssysteme werden auf Ebene des Striatums durch Dopamin aus der SNc beeinflusst: Der direkte Weg weist dabei eine präferierte Expression von D1-Rezeptoren auf, die letztlich zu einer Hemmung von SNr und GPi führen; zu Beginn des indirekten Systems findet man gehäuft D2-Rezeptoren, die über eine Inhibition des GPe eine Entthemung der Zielregionen innerhalb der Basalganglien bewirken. Dies erfolgt vermutlich über eine Modulation des kortikostriatalen Inputs (DeLong und Wichmann, 2010).

Wenn nun beim IPS eine verminderte Dopaminkonzentration durch Zelluntergang in der SNc vorliegt, werden dauerhaft die Funktionen des direkten Projektionssystems gemindert und des indirekte Projektionssystems gesteigert. Über diese beiden Wege resultiert eine gesteigerte Aktivität von SNr und GPi und durch dieses Ungleichgewicht eine konsekutive stärkere Inhibition der Zielregionen der Basalganglien.

Durch dieses klassische Modell können die typischen motorischen Symptome des IPS gut veranschaulicht werden. Langfristig führt diese Neurotransmitterstörung jedoch auch zu weiteren ZNS-Veränderungen (Galvan und Wichmann, 2008): Es entwickeln sich statt der Spontanaktivität periodische Entladungen („alpha and beta oscillatory activity“) entlang der Basalganglien und bewirken eine pathologische Synchronizität, die durch Rückprojektionen auch den Kortex beeinflussen. Weiters kommt es z.B. bei der Lösung motorischer Aufgaben zu einer verminderten kortikalen Aktivierung, v.a. im präfrontalen und supplementär-motorischen Kortex (SMK). Stattdessen werden andere Bereiche des Gehirnes mit stimuliert, die bei Menschen ohne Dopaminmangel nicht rekrutiert werden würden.

1.2.3. Symptomatik

Die Kardinalsymptome des Parkinsonsyndroms sind Tremor, Akinese und Rigor. Die Symptomatik entwickelt sich oft nur langsam progredient.

Krankheitsmerkmale, die die Motorik betreffen, sind:

- Tremor: wird von ca. 70% der PatientInnen als Erstsymptom beschrieben (Samii, 2007). Der Tremor ist feinschlägig, bei Erstauftreten meist distal in einem Arm vorhanden und kann im Verlauf auf die Gegenseite oder auf die ipsilaterale untere Extremität übergreifen. Das Symptom kann sich unterschiedlich präsentieren: nur als Beteiligung von Daumen und Zeigefinger

(sog. „Pillendreher“), abwechselnde Supinations-/ Pronationsbewegung oder auch unter Beteiligung des ganzen Armes. Das Symptom tritt entweder nur in Ruhe, bei Bewegung bzw. statischen Handaktionen auf. Es kann ständig vorhanden sein oder durch verschiedene Trigger wie Angst, Stress oder geistige Aktivität ausgelöst bzw. verstärkt werden (Lücking et al. 2009, S. 289; Jankovic, 2008; Samii, 2007).

- Rigor: Das auch subjektiv empfundene Steifigkeitsgefühl führt zu Muskelschmerzen v.a. im Schulter- und Armbereich (Jankovic, 2008). Es kann meist im Handgelenk oder im Nacken objektiv als Zahnradphänomen bei passiver Bewegung wahrgenommen werden und ist mit pathologisch verlangsamten Reflexen assoziiert (Samii, 2007).
- Bradykinese bzw. Akinese: Gewohnte Bewegungsabläufe wie Zähneputzen oder sich im Bett umzudrehen fallen mit der Zeit immer schwerer und können nur noch langsam ausgeführt werden. Das Gangbild wird kleinschrittig und es kann auch zu Festinationen kommen. Dies kann zunächst teilweise z.B. durch gesteigerte Aufmerksamkeit oder Ablenkungsmanöver wie das Steigen über ein imaginäres Hindernis kompensiert werden, jedoch ist diese Symptomatik progredient und für den PatientInnen oft sehr belastend. Weitere Manifestationen sind Hypomimie, Dysarthrie, Dysphagie, Mikrographie, Bradydiadochokinese und Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten (Körperpflege, Anziehen, etc.) (Samii 2007, S. 49),
- Posturale Instabilität: V.a. im Verlauf haben viele ParkinsonpatientInnen durch eine Einschränkung der Funktion der Stellmuskulatur Schwierigkeiten, das Gleichgewicht zu halten. Dies führt in Kombination mit der allgemein verminderten Beweglichkeit zu einer erhöhten Fallneigung.
- Haltungsstörungen: Diese können durch Flexion der HWS bzw. BWS oder im Ellenbogen-, Hüft- oder Kniegelenk entstehen. Es können auch eine sog. „striatale Hand“ (Fehlstellungen in den Handgelenken) oder ein „striataler Fuß“ (Flexion oder Extension der Zehen) auftreten (Lücking et al. 2009, S. 289)
- Bei 88% der PatientInnen findet sich auch eine Reihe von nichtmotorischen Symptomen, die lange vor der Diagnose eines Morbus Parkinson auftreten und

die Lebensqualität entscheidend mit beeinflussen können (Simuni und Sethi, 2008).

- Depressionen treten bei ca. 30% der ParkinsonpatientInnen auf. Die genaue Ursache ist noch nicht geklärt, es wird jedoch vermutet, dass durch IPS-typische degenerative ZNS-Prozesse ein größerer Anteil dieser Komorbidität hervorgerufen wird als durch eine sekundäre Genese (Simuni und Sethi, 2008).
- Hyposmie: Über 70% der PatientInnen geben noch vor dem Auftreten motorischer Symptomatik an, dass die Intensität von Geschmack und Geruch deutlich abgenommen hatten. Es wird diskutiert, ob dies als Prodrom angesehen werden kann (Berendse et al., 2011).
- Schlafstörungen: Mehr als 75% der PatientInnen berichten über Ein- oder Durchschlafstörungen bzw. eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit. Mehr als die Hälfte der Betroffenen benötigt Hypnotika (Simuni und Sethi, 2008).
- Demenz: Ungefähr 30% der IPS-PatientInnen sind betroffen (Simuni und Sethi, 2008; Marder und Jacobs, 2007); die Prävalenz steigt mit dem Alter, der Erkrankungsdauer und dem Ausprägungsgrad. Diese Form der Demenz verläuft ähnlich der Lewy-Körper-Krankheit (Einschränkung der exekutiven, sprachlichen und visuellen Funktionen, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen, fluktuierende Symptomatik).
- Weitere mögliche Symptome sind: Gedächtnisstörungen, Apathie, Anhedonie, gesteigerte Ängstlichkeit, psychotische Symptome (Auftreten im späteren Verlauf, v.a. Halluzinationen oder Wahn), vegetative Beschwerden (Blasendysfunktion, orthostatische Beschwerden, etc.), ein subjektiv als Hypersalivation empfundener verminderter Schluckreflex, Parästhesien/Dysästhesien, Schmerzen (v.a. rigorbedingt), Sehstörungen (Simuni und Sethi, 2008; Schneider et al., 2008).

1.2.4. Diagnostik

Die Diagnose eines IPS erfolgt in erster Linie klinisch. Wichtig sind Anamnese und eine gründliche neurologische Untersuchung; nur dadurch können andere Ursachen für eine parkinsonähnliche Symptomatik (z.B. Medikamente) ausgeschlossen werden: Eine Tremoranalyse kann bei der Differenzierung zum

essentiellen Tremor helfen. Die Beurteilung eines eventuell vorhandenen Rigors erfolgt u.a. durch Reflextestung, Pendeltest (nachdem die oberen Extremitäten der untersuchten Person zum Schwingen gebracht wurden, nimmt die Amplitude auf der pathologischen Seite schneller ab als die des gesunden Armes), passives Bewegen der Gelenke oder den Wartenbergtest (nach passivem Anheben des Kopfes im Liegen fällt dieser nicht oder nur langsam wieder zurück, falls ein Rigor vorhanden ist). Durch Computer- oder Magnetresonanztomographie können andere hirngorganische Störungen (Ischämien, Raumforderungen, Normaldruckhydrozephalus) als Ursache ausgeschlossen werden. PET oder SPECT können Informationen über die Integrität des präsynaptischen nigrostriatalen Systems, die Dichte von Dopamin-2-Rezeptoren oder die Aktivität des Dopaminstoffwechsels liefern (z.B. [18F]Fluorodopa-PET, [123I]β-CIT-SPECT) (Pavese und Brooks, 2009).

Das Vorhandensein einer Bradykinese in Kombination mit einem Rigor, Tremor bzw. einer posturalen Instabilität legt die Diagnose IPS nahe (Diener und Putzki 2008, S. 84). Ein L-Dopa-Test kann dies beweisen, da sich die Symptomatik nur beim IPS nach Dopamingabe bessert.

Zur Evaluierung der Symptome gibt es verschiedene klinische Scores. Das verbreitetste ist das „Unified Parkinson Disease Rating Scale“ (UPDRS) (Gancher, 2008):

- erster Teil: Fragen über kognitive Symptome, Stimmungslage und Motivation
- zweiter Teil: subjektive Angaben über Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten wie Zähneputzen, Anziehen, sich im Bett umdrehen oder auch Sprache, Schlucken und Speichelfluss
- dritter Teil: objektive Evaluierung von Tremor, Bradykinese, Sprache, Rigor, posturaler Instabilität
- vierter Teil: mögliche Komplikationen oder Nebenwirkungen der Therapie wie Dyskinesien, „Off-Phasen“, vegetative Störungen
- fünfter und sechster Teil: Varianten des „Hoehn & Yahr“- und des „Schwab and England activities of daily living“- Scale

Weitere, fakultative Untersuchungen sind: Riechtest, transkranieller Ultraschall, (Sphinkter-)EMG, Laborwerte (Kupfer), etc. (Diener und Putzki 2008, S. 87). Im

Verlauf der Erkrankung sind auch Symptomtagebücher und Dyskinesiefragebögen (CAPIT, AIMS) wichtig.

1.2.5. Grundzüge der Therapie

Da das Parkinsonsyndrom nach derzeitigem Wissensstand nicht heilbar ist, bleibt das Behandlungsziel eine möglichst lange und wirksame Linderung der Symptome bei einem akzeptablen Ausprägungsgrad an eventuellen Nebenwirkungen. Es gibt eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten, mit denen man der pathophysiologischen Ursache dieser Erkrankung nach unterschiedlichen Therapieschemata entgegenwirken kann (Diener und Putzki 2008, S. 88-92):

- L-DOPA: wirksamstes Medikament, verbesserte Lebenserwartung, Dyskinesien als späte Therapiekomplication sehr wahrscheinlich, daher eingeschränkte Indikationsstellung bzw. allmähliche Aufdosierung empfohlen
- Dopaminagonisten: selteneres Auftreten von Dyskinesien, Wirkungsverstärkung von L-Dopa und dadurch Dosierungsreduktion möglich, auch als Monotherapie in Frühstadien geeignet
- MAO-B-Inhibitoren: Monotherapie oder in Kombination mit L-Dopa,
- COMT-Inhibitoren: in Kombination mit L-Dopa bei Vorliegen von Wirkungsfluktuationen
- Tiefe Hirnstimulation: durch Implantation von Elektroden dauerhafte Stimulation des STN, indiziert bei medikamentös nicht kontrollierbarer Symptomatik oder Medikamentenunverträglichkeit, Mortalität oder schwere bleibende Morbidität durch den Eingriff bis zu 3%.

1.3. Emotionsdiskriminierung und neuronale Korrelate:

1.3.1. Allgemeines

Eine Emotion hat vier Komponenten: Sie wirkt sich verhaltensbezogen, physiologisch, kognitiv und als subjektives Erleben aus. Man kann sie „als ein Syndrom ansehen, das sich in der Evolution als Reaktion auf eine Klasse lebenswichtiger Situationen bewährt hat“ (Hodapp und Bongard 2009, S. 612). Aufgrund der großen Bedeutung von Emotionalität für das Verhalten war sie schon lange Gegenstand der psychologischen Forschung. Dies führte zu verschiedenen

Emotionstheorien und Klassifikationssystemen, wie z.B. der Einteilung nach Grund- oder primären Emotionen (Schmidt-Atzert 2008, S. 181f).

Für die Durchführung von Studien sind empiriegeleitete Klassifikationen besonders interessant. Zur Kategorisierung von Emotionen kann man sich z.B. an benennbaren Emotionswörtern, unterscheidbaren Gesichtsausdrücken oder der Selbstbeurteilung von emotionalem Befinden orientieren. Untersuchungen zur semantischen Ähnlichkeit und zur Kovariation von Emotionen zeigten eine gute Abgrenzbarkeit von Freude, Trauer, Angst, Ärger und Scham; in einem Gesichtsausdruck können am besten Freude, Trauer, Ekel, Ärger, Angst, Verachtung und Überraschung unterschieden werden (Schmidt-Atzert 2008, S. 187).

Durch die Verfügbarkeit der Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) wurde es möglich, neuronale Aktivität des Gehirns indirekt über ein Surrogatsignal darzustellen. Darauf beruhend wurden verschiedene Ansätze der Emotionsinduktion entwickelt (visuell, akustisch, mnestisch, ...), die auch auf dem Prinzip der Emotionsdiskriminierung basieren. Darunter versteht man die Fähigkeit, Emotionen anhand von Gesichtsausdrücken, Gesten und Ähnlichem zu unterscheiden. Hiervon verspricht man sich Rückschlüsse auf neuronale Verarbeitungsmuster, während eine Emotion erlebt wird. Denn es gibt Indizien dafür, dass beim Erkennen von Emotionen dieselben Bereiche im Gehirn aktiviert werden wie auch bei spontanem Empfinden (Gallese, 2004). So haben Wicker et al. (2003) experimentell bestätigt, dass sowohl bei der Präsentation eines ekelregenden Duftes als auch von Bildern mit ekelverzerrten Gesichtern dieselben Hirnareale für Ekelempfinden aktiviert wurden. Diese interne Reproduzierbarkeit von Emotionen und damit die Fähigkeit zur Empathie sind vermutlich wichtig für die soziale Kommunikation und bilden das Fundament für eine Erforschung mittels fMRT.

1.3.2. Neutrale Gesichtsausdrücke

Um durch Emotionsdiskriminierung anhand von Mimik Rückschlüsse auf die Verarbeitungsmuster von Emotionen ziehen zu können, muss man zunächst die Gebiete identifizieren, die beim Betrachten neutraler Gesichtsausdrücke aktiviert werden. Diese werden durch Bildung eines Kontrastes zu Aktivierungen im Gehirn

beim Betrachten von Objekten ermittelt, um die visuelle Wahrnehmung und ihre neuronalen Äquivalente herauszufiltern. Dabei fielen besonders drei Bereiche eines sog. Kernsystems auf: lateraler inferiorer occipitaler Kortex, Sulcus temporalis posterior und die sog. „fusiform face area“ im lateralen Gyrus fusiformis (Haxby, Hoffmann und Gobini, 2000; Sabatinelli et al., 2011). Variable Aspekte eines Gesichtsausdrucks wie Blickrichtung, unterschiedliche Mimik, Kopfbewegungen u.Ä. werden bevorzugt im hinteren Bereich des Sulcus temporalis verarbeitet. Dieses Grundmuster war auch bei der Verwendung von emotionalen Gesichtsausdrücken neben weiteren Aktivierungen erkennbar und sogar stärker ausgeprägt (Sabatinelli et al., 2011). Um die vermeintliche neuronale Aktivität, die speziell bei Gefühlen auftritt, aus dem Gesamtverarbeitungsmuster bei der Gesichtswahrnehmung herausfiltern zu können, müssen Kontraste gebildet werden. Die dafür notwendigen Daten werden z.B. durch Präsentation von ekelverzerrten und neutralen Gesichtsausdrücken bei gleicher Blickrichtung und Kopfstellung gewonnen.

1.3.3. Ekel

Unter Ekel versteht man eine starke aversive Tendenz zur Vermeidung eines verunreinigend oder abstoßend wirkenden Faktors. Dies kann durch verschiedene Dinge ausgelöst werden: Insekten, extremes soziales Fehlverhalten (z.B. Inzest), schlechte Hygiene, verdorbene Nahrung, Blut, Körperabfallprodukte, etc. (Hennig 2009, S. 644ff). Typische Veränderungen der Mimik betreffen die Mund- und Nasenpartie: Zurückziehen der Oberlippe, Rümpfen der Nase, Anheben des Kinns (Hennig 2009, S. 644). Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie ergaben, dass es bei Ekelempfinden zu Aktivierungen in der anterioren Insula (v.a. in der linken Hemisphäre) und in den Basalganglien (Putamen bzw. Globus Pallidus) kommt (Phan, Wager, Taylor und Liberzon, 2002; Murphy, Nimmo-Smith und Lawrence, 2003; Sabatinelli et al., 2011).

1.3.4. Veränderungen der Emotionswahrnehmung bei M. Parkinson

Nicht zuletzt die vermutete Beteiligung der Basalganglien an der Verarbeitung von Ekel legt die Vermutung nahe, dass auch PatientInnen mit M. Parkinson in der Wahrnehmung von Emotionen beeinträchtigt sein könnten. Es gibt Studien, die im

Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen sowohl eine Einschränkung beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken allgemein zeigen (Beatty, Goodkin, Weir und Staton, 1989), als auch bei konkreten Basisemotionen wie Ekel (Suzuki et al., 2006). Wiederum kommen andere Autoren zu der Erkenntnis, dass sich durch behaviorale Tests keine signifikanten Unterschiede ergeben.

Gray und Tickle-Degnen (2010) hatten sich in einer Meta-Analyse mit dieser Thematik befasst und kamen zu dem Schluss, dass die Studienlage mehrheitlich für eine Einschränkung der Emotionswahrnehmung bei Menschen mit M. Parkinson spricht; ein Vergleich eines eventuell vorhandenen Defizits bei PatientInnen mit und ohne Medikation führte zu keinem aussagekräftigen Ergebnis.

Besonders ausgeprägt war der Unterschied bei den Emotionen Ärger, Ekel und Angst (Abb. 3). Diese relativ klare Studienlage stellt eine gute Grundlage für eine Untersuchungsreihe mittels funktioneller Magnetresonanztomographie dar.

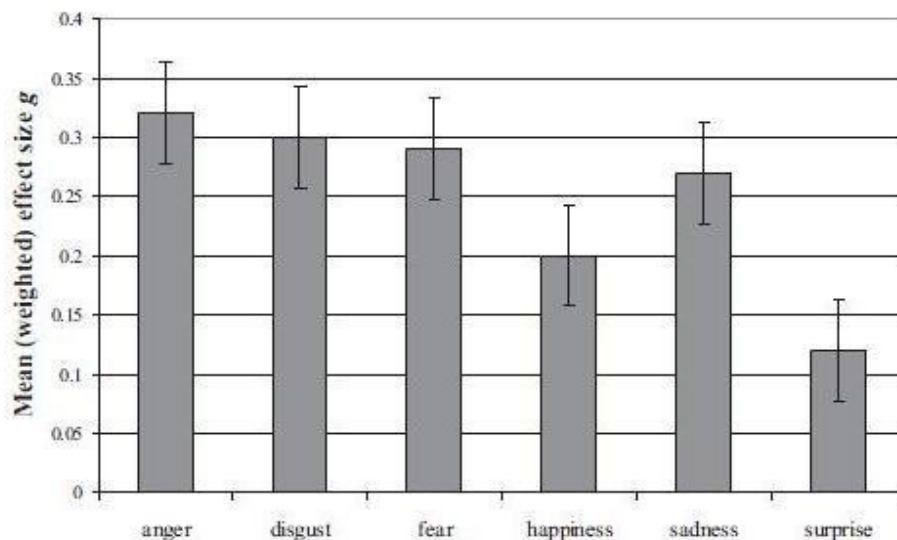


Abbildung 3: Effektstärke des Emotionswahrnehmungsdefizits bei PatientInnen mit M. Parkinson im Vergleich zu Kontrollpersonen als Zusammenfassung verschiedener Induktionsmethoden und Stimulustypen (erschieden in Gray und Tickle-Degnen, 2010).

1.4. Die Methodik der funktionellen Magnetresonanztomographie

1.4.1. Physikalisches Prinzip

Die Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf dem Phänomen des Kernspins, um Schnittbilder von Strukturen mit molekular unterschiedlich

aufgebauten Geweben zu erzeugen. Zwar besitzt grundsätzlich jeder Atomkern mit einer ungeraden Zahl einen Drehimpuls, aber Wasserstoffatome kommen überall im menschlichen Körper in großer Anzahl vor und spielen nicht zuletzt aufgrund ihrer magnetischen Suszeptibilität bei einer MRT-Messung als Messparameter eine große Rolle. Ein Proton wird durch Wärmeenergie angeregt und dreht sich um die eigene Achse. Da es eine positive Ladung besitzt, wird dabei ein elektrischer Strom erzeugt, der wiederum zu einem magnetischen Moment führt. Aufgrund dieser Eigenschaften besitzt das Wasserstoffatom eine Kernspinresonanz (Huettel, Song und McCarthy, 2009 S. 59).

Ohne äußeren Einfluss richten sich Spins in verschiedene Richtungen aus, bis sich die magnetischen Momente gegenseitig aufheben. Wenn Atomkerne einem starken, äußeren Magnetfeld ausgesetzt werden, richten sie sich vermehrt parallel zu diesen Magnetfeldlinien aus und das umso öfter, je stärker der äußere Einfluss ist. Diese Ausrichtung stellt keinen statischen Zustand dar, sondern entspricht einer Kreisbewegung (Präzession), die sich an den Magnetfeldlinien orientiert. Die Gesamtheit der magnetischen Momente lässt sich als Vektor zusammenfassen, bei dem zwei Dimensionen wichtig sind: eine transversale und eine longitudinale Ebene in Relation zum äußeren Magnetfeld.

Während des ständig fluktuierenden Gleichgewichts kann mittels elektromagnetischer Spulen ein Radiofrequenzimpuls emittiert werden. Diese Energie wirkt sich durch Anregung der einzelnen Kerne auf deren Spins aus. Die Ausrichtung erfolgt nun in steigender Zahl antiparallel zu den Magnetfeldlinien, was einem höheren Energielevel entspricht. Sobald der äußere Einfluss wieder deaktiviert wird, emittiert der Atomkern die zugeführte Energie, um wieder eine parallele Orientierung und somit einen energieärmeren Zustand einzunehmen. Diese Veränderung kann registriert werden und bildet die Grundlage für die Magnetresonanztomographie.

1.4.2. Gewichtungen und EPI-Sequenz

Die Zeit, die die Atomkerne eines Gewebes benötigen, um nach Anregung von einem höheren zu einem niedrigeren Energieniveau zurückzukehren, bezeichnet man als Relaxationszeit. Für die Bildverarbeitung ist es entscheidend, die genaue Veränderung aller Vektoren der Gesamtmagnetisierung zu berücksichtigen. Für

diesen Vorgang benötigt jedes Gewebe aufgrund der spezifischen molekularen Zusammensetzung unterschiedlich lange. Aufgrund der lokalen Relaxationszeitunterschiede kann mithilfe statistischer Verfahren letztlich ein Schnittbild berechnet werden.

Die Relaxationszeit lässt sich in transversaler und longitudinaler Ebene differenzieren. Transversal bedeutet in diesem Zusammenhang, dass derjenige Vektor der Gesamtmagnetisierung einzeln betrachtet wird, der senkrecht zum Magnetfeld steht. Dies bezeichnet man auch als T₂- oder Spin - Spin Relaxationszeit. Sie ist ein Abbild der sich gegenseitig beeinflussenden benachbarten Kernspins und erlaubt eine Differenzierung zwischen schnellen und langsamen Spins, was sie besonders zur Darstellung von hohen Wasseranteilen geeignet macht. Diese Gewichtung wird durch eine kurze Anregung und eine mittellange Phase des Signalempfangs erreicht. Die Zeitkonstante T₂* ist eine erweiterte Differenzierung der T₂-Relaxationszeit, da mit ihr zusätzlich auch die in jedem Magnetfeld vorhandenen Unregelmäßigkeiten berücksichtigt werden, was die T₂*-Konstante im Vergleich kürzer werden lässt. Die longitudinale Ebene entspricht dem Vektor, der entlang der Magnetfeldlinien verläuft. Dieser kann eine antiparallele oder eine parallele Ausrichtung vorweisen. Er stellt die T₁- oder auch Spin-Gitter Relaxationszeit dar und definiert die Zeit, nach der das Gewebe frühestens wieder angeregt werden kann. Der Schwerpunkt dieser Gewichtung liegt auf der Messung der Protonendichte. Hierfür sind eine mittellange Anregungs- und eine lange Signalempfangsphase notwendig (Huettel, Song und McCarthy, 2009, S. 126ff).

Je nach zu untersuchender Substanz gibt es spezielle Programme, in denen alle Bedienungsparameter wie z.B. die Stärke der elektromagnetischen Anregung vordefiniert sind. Das für die funktionelle Magnetresonanztomographie Wichtigste ist das sog. „echo - planar – imaging“ (EPI). Bei dieser Pulssequenz können im Gegensatz zur konventionellen MRT mehrere Schichten des zu untersuchenden Objekts gleichzeitig aufgenommen werden, was die Bildaufnahmezeit deutlich reduziert, aber zu einer höheren Rate an Bildartefakten führt (Poustchi-Amin et al., 2001). EPI kann entweder als eine Art Schnappschuss in Form eines „single-shot“ mit begrenzter Auflösung oder als „multishot“ erfolgen.

1.4.3. BOLD-Effekt

Eine fMRT-Messung beruht darauf, dass es durch neuronale Aktivität regional zu einer Vasodilatation und damit einer stärkeren Durchblutung kommt. Wegen des lokal erhöhten Stoffwechsels werden auch die Konzentrationen von desoxy- und oxgeniertem Hämoglobin verändert. Diese beiden Erythrozyteneigenschaften unterscheiden sich in ihrer Magnetisierbarkeit: Durch die Bindung von CO₂ an Hämoglobin wird dieses paramagnetisch. Aufgrund der Nähe zu dem zu untersuchenden Gewebe beeinflussen sich die magnetischen Momente gegenseitig und führen zu einer verstärkten Homogenität des lokalen Magnetfeldes und einer Verkürzung der T₂*-Relaxationszeit. Wenn stattdessen O₂ gebunden vorliegt, verhält es sich diamagnetisch. Durch die geringere Magnetisierbarkeit wird die T₂*-Zeit verlängert und der Kontrast verbessert.

Es wird postuliert, dass neuronale Aktivität mit einem erhöhten Stoffwechsel verbunden ist. Dadurch wird verstärkt Sauerstoff aus dem Blut verstoffwechselt. Die relative Konzentration von O₂ sinkt und die von CO₂ steigt. Dies führt zu einer reflektorischen Vasodilatation, um den erhöhten Sauerstoffverbrauch auszugleichen. Es erfolgt jedoch eine Überkompensation, so dass spätestens zwei Sekunden nach neuronaler Aktivierung die relative Konzentration von oxygeniertem die von desoxygeniertem Hämoglobin übertrifft und im Verlauf auf ein vielfaches steigt (Abb. 4). Und weil desoxygeniertes Hämoglobin das MR-Signal reduziert, führt eine Erniedrigung dessen relativer Konzentration zu einer erhöhten und messbaren Signalgebung in der MRT. Dadurch ergibt sich ein registrierbarer Unterschied, der auf neuronale Aktivität im Gehirn schließen lässt (Huettel, Song und McCarthy, 2009, S. 200).

Dieses Phänomen bezeichnet man als blood-oxygenation-level-dependant Effekt (Blutoxygenierungslevel abhängiger Effekt/ BOLD-Effekt), der einen typischen Verlauf aufweist. Nach dem Stimulus sinkt der messbare BOLD-Effekt wegen der anfangs noch höheren relativen Konzentration an desoxygeniertem Hämoglobin zunächst ab (sog. „undershoot“); mit steigendem Gehalt an oxygenierten Erythrozyten nimmt die Signalstärke bis zu einem Maximum nach ca. 5 Sekunden zu (Huettel, Song und McCarthy, 2009, S. 221; Abb. 4).

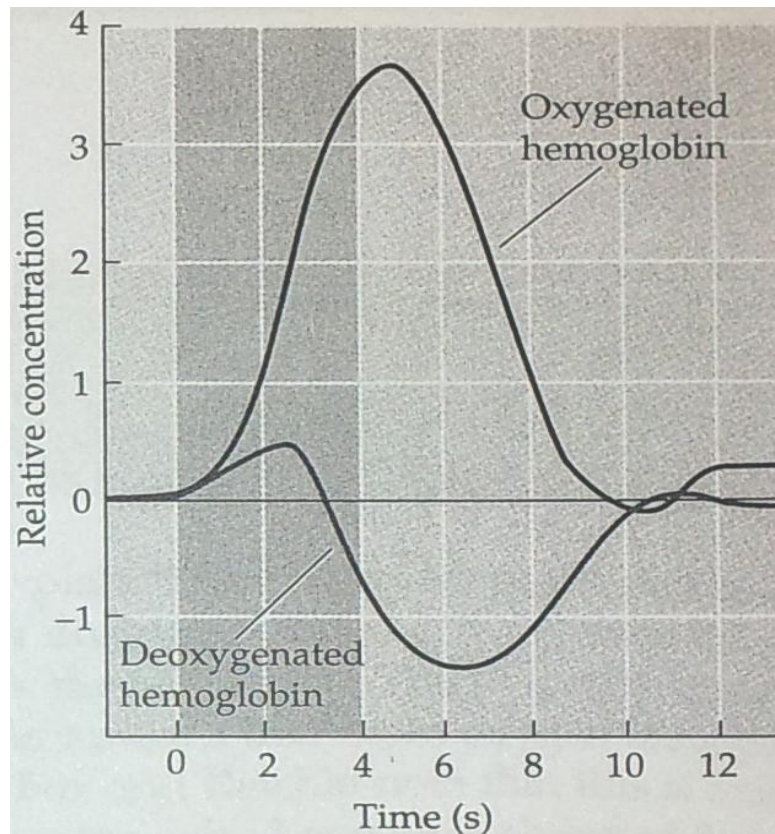


Abbildung 4: Das Blutoxygenierungsniveau nach neuronaler Stimulation folgt einem typischen Schema: Nach ca. 2 Sekunden zeigt sich ein Spitzenwert an desoxygeniertem Hämoglobin als Folge des vermehrten Stoffwechsels. Da der Blutfluss konsekutiv erhöht wird, verringert sich im Verlauf wieder die relative Konzentration an gebundenem CO₂ (erschienen in Huettel Song und McCarthy, 2009, S. 199).

1.4.4. Das verwendete fMRT-Paradigma

Um die fMRT empirisch nutzen zu können, ist ein strukturierter Untersuchungsplan notwendig. Für diesen Zweck wurde in dieser Studie das Emotionswahrnehmungsparadigma genutzt, das von Jehna et al. (2011) entwickelt wurde. Dabei wurden 30 gesunde ProbandInnen sowohl mit einer behavioralen Testbatterie zur Objektivierung der Emotionsdiskriminierungsfähigkeit als auch durch Präsentation von emotionalen und neutralen Gesichtsausdrücken unter fMRT untersucht.

Es wurden basale Emotionen berücksichtigt, die eine gute visuelle Unterscheidbarkeit in der Mimik aufweisen: Angst, Ärger und Ekel (Schmidt-Atzert, 2008, S. 574). Die verwendeten Bilder stammen aus dem „Karolinska Directed

Emotional Faces“ – Set an standardisierten Gesichtsausdrücken. Alle Gesichter hatten eine einheitliche Blickrichtung und wurden dahingehend modifiziert, dass sie schwarz-weiß und ohne Peripherie wie Haare oder Halspartie dargestellt wurden. In dieser Auswahl waren Fotos von je 35 Frauen und Männern enthalten, die die o.g. drei basalen Emotionen und einen neutralen Ausdruck zeigten; als Kontrollbedingungen dienten Gesichtsabbildungen, deren einzelne Bildelemente mithilfe der Software „Photoshop“ zum Zwecke der Unkenntlichkeit gemischt wurden, und Bilder von Hausfassaden des Klinikgeländes in Graz (Abb. 5).

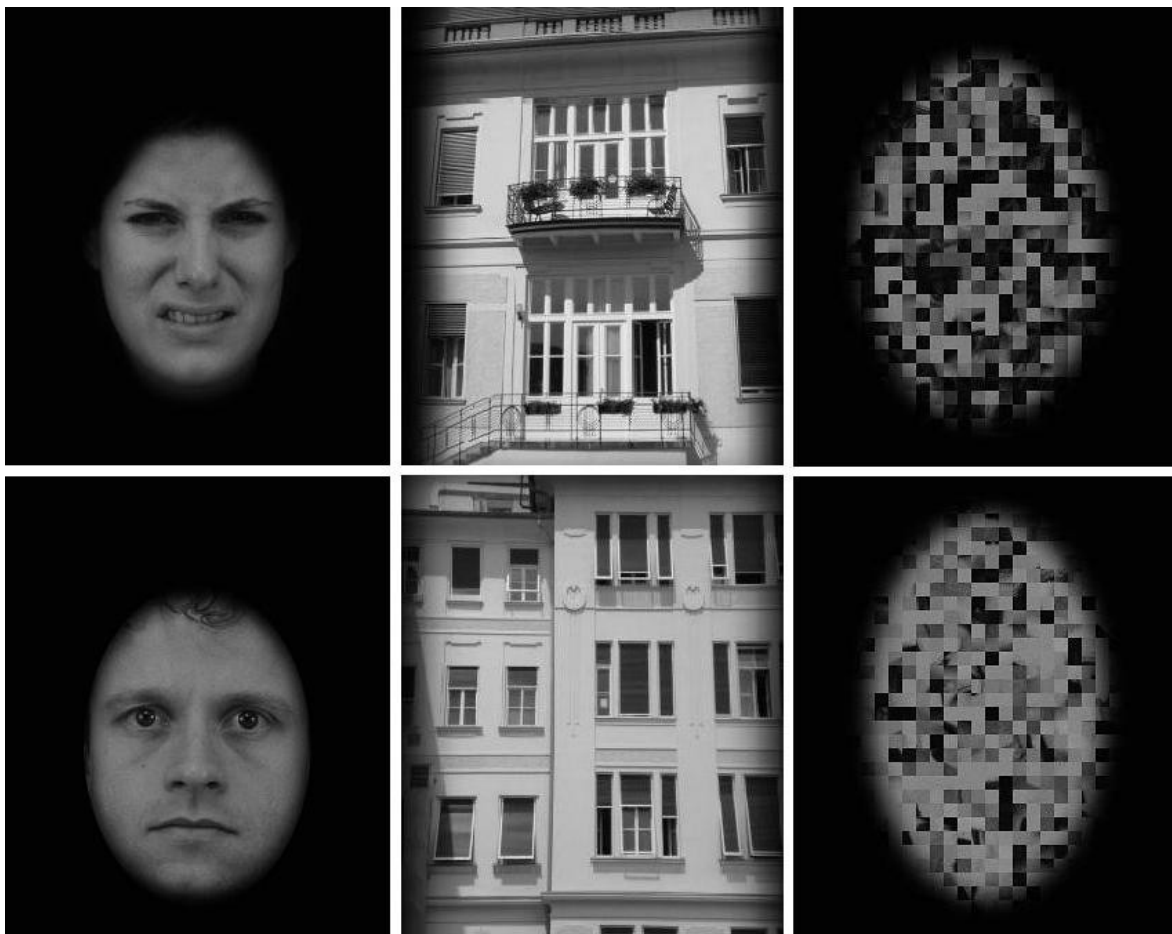


Abbildung 5: Beispiele für Bilder während der fMRT-Untersuchung. Linke Spalte: Gesichtsausdrücke (Ekel, Neutral); Mitte: Häuserfassaden des LKH Graz; rechte Spalte: verpixelte, unkenntliche Gesichtsausdrücke.

Die ProbandInnen wurden für die fMRT-Untersuchung gebeten, bei Betrachten der kurz präsentierten Bilder von Gesichtsausdrücken spontan das Geschlecht zu beurteilen und dementsprechend mit Zeige- oder Mittelfinger eine vorher zurechtgelegte Tastatur zu betätigen.

Dies hatte den Zweck, sowohl das Verständnis der Einweisung zu überprüfen als auch eine Ablenkung von der eigentlichen Fragenstellung zu erreichen. Critchley et. al. (2000) hatten festgestellt, dass es bei Verarbeitungsmustern einen Unterschied macht, ob ProbandInnen sich bewusst mit Emotionsdiskriminierung beschäftigten oder die Gefühlswahrnehmung nur implizit und damit unbewusst gemessen wurde. Wenn also ein ablenkender Faktor wie in diesem Fall eine Unterscheidung des Geschlechts eingebaut wird, lässt sich eine höhere durchschnittliche Aktivität in der Amygdala beobachten; während bei einer expliziten und bewussten Beschäftigung mit der Fragestellung die Aktivität im temporalen Kortex am höchsten ist.

Wie es auch in vielen anderen Studien zur Gefühlswahrnehmung durch visuelle Emotionsinduktion üblich war, wurde in dieser Studie eine implizite Vorgehensweise verwendet.

Für die behaviorale Testung wurden fast dieselben Bilder mit verschiedenen Gesichtsausdrücken wie während der fMRT-Untersuchung verwendet (dieses Mal in Farbe). Zunächst wurde die motorische Reaktionszeit mithilfe eines kurzen Computertests bestimmt. Danach sollten die ProbandInnen zwei Aufgaben zur richtigen Zuordnung von Emotionen absolvieren. Bei der ersten war es entscheidend, per Knopfdruck am Laptop die richtige Auswahl für jedes gezeigte Bild zu treffen: Neutral (Leertaste), Ekel, Ärger, Trauer, Angst (Pfeiltasten). Beim zweiten behavioralen Test wurde in gewissen Zeitabständen eine andere Emotion als Grundannahme festgelegt und bei jedem nachfolgend gezeigten Bild sollte durch zwei Pfeiltasten beurteilt werden, ob diese Bedingung in diesem Fall zutrifft oder nicht.

2. Material und Methoden

2.1. ProbandInnen

2.1.1 Rekrutierung

Geeignete PatientInnen wurden in der Parkinsonambulanz der neurologischen Klinik gesichtet und zunächst über Hauptziele und Charakteristik der Studie informiert. Die Suche nach Kontrollpersonen erfolgte über Aushänge am Klinikgelände.

Danach wurde an alle InteressentInnen eine ausführliche Studieninformation gesendet und nach einer längeren Bedenkzeit und Klärung aller noch offenen Fragen wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt.

Die Untersuchungsreihe sowie alle verwendeten Briefe, Aushänge und Formulare wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz im Voraus genehmigt.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der PatientInnen orientierte sich neben weiteren Kriterien an den „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“ (Hughes et. al. 1992), um u.a. die diagnostische Sicherheit zu erhöhen, dass ein idiopathisches Parkinsonsyndrom vorliegt (Tab. 1).

	ParkinsonpatientInnen	Kontrollgruppe
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> Alter: 40-80 	
	<ul style="list-style-type: none"> IPS Krankheitsdauer 3 - 15 Jahre 	
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> Demenz Andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> Klaustrophobie Hirnanatomische Veränderungen (z.B. durch Traumata, Infektionen, Ischämien) <ul style="list-style-type: none"> Bestimmte Medikamente (Parkinsonoid) 	
	<ul style="list-style-type: none"> Zu starke Symptomausprägung in „On-“ oder „Off-Phase“ Andere Erkrankungen mit parkinsonähnlicher Symptomatik Anhaltende Remission 	

Tabelle 1: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien

2.1.3 Allgemeine Daten der ProbandInnen

Im Rahmen dieser Studien wurden neun PatientInnen und vier gesunde ProbandInnen untersucht; um die Teilnehmerzahl der Kontrollpersonen anzugleichen wurden Daten aus der Studie von Jehna et al. (2011) verwendet. Das Durchschnittsalter der PatientInnen betrug 61,89 (+/-10,55) und das der Kontrollen 59,56 Jahre (+/-11,16). Das Alter der Personen mit M. Parkinson erstreckte sich von 47 bis 79 Jahren und bei gesunden ProbandInnen von 45 bis 84 Jahren. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 6:3 beziehungsweise 5:4.

Die Händigkeit wurde anhand der Edinburgh Handedness Inventory (siehe 2.3.2.) überprüft: Von allen ProbandInnen war ein Parkinsonpatient Linkshänder. Das Bildungsniveau in Jahren war annähernd gleich (Durchschnittswerte für Kontrollpersonen: 11,6 +/- 2,9, für PatientInnen: 11,9 +/- 2,6). Vier PatientInnen erhielten eine L-Dopa-Therapie (Madopar) in Kombination mit einem Dopaminagonisten (Ropinirol/ Pramipexol); bei drei dieser Personen wurde zusätzlich auch ein MAO-Hemmer verwendet (Selegilin/ Rasagilin). In vier Fällen erfolgte eine Kombinationstherapie aus Dopaminagonist und MAO-Hemmer. Ein/e PatientIn erhielt eine Monotherapie mit Pramipexol. Die Parkinsonmedikation wurde mindestens 24 Stunden vor einer der beiden Untersuchungen pausiert und anschließend normal weitergeführt.

Dieser Zeitraum des Auslassens der Medikamente wird im Folgenden als „Off-Phase“ und ein Einhalten des Therapieplans bezüglich M. Parkinson als „On-Phase“ bezeichnet.

2.2. Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen wurden jeweils montagnachmittags nach vorheriger Terminvereinbarung durchgeführt.

Die Gruppe der PatientInnen wurde mit einem Zeitabstand von ein paar Wochen an zwei Terminen einmal in der „On-“ und einmal in der „Off-Phase“ untersucht. Die Aufteilung wurde per Zufall bestimmt; die erste Untersuchung erfolgte in 37,5% der Fälle in der „On-Phase“.

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI, siehe 2.4.) diente zur Beurteilung einer möglichen Depression, die die Emotionswahrnehmungsfähigkeit beeinflussen

könnte. Der „Edinburgh Handedness Score“ in deutscher Version (siehe 2.4.) besteht aus zehn Fragen zur Handpräferenz in Alltagssituationen. Danach folgte eine kurze Unterweisung für die fMRT-Untersuchung. Hierbei wurden ein paar Beispielbilder gezeigt (Abb. 5), der Ablauf und die Aufgabe der Geschlechtsunterscheidung (siehe 1.4.4.) erklärt.

ParkinsonpatientInnen	Kotrollgruppe
<ul style="list-style-type: none"> • Begrüßung • Beck-Depressions-Inventar • Edinburgh Handedness Inventory • fMRT • Mini Mental State Examination • Unified Parkinson's Disease Rating Scale • Behaviorale Testung 	<ul style="list-style-type: none"> • Begrüßung • Beck-Depressions-Inventar • Edinburgh Handedness Inventory • fMRT • Mini Mental State Examination • Behaviorale Testung
Dauer ca. 2 Stunden	Dauer ca. 1,7 Stunden

Tabelle 2: Chronologischer Untersuchungsablauf

Beim verwendeten Magnetresonanztomographen handelte es sich um ein 3.0 Tesla Tim Trio System der Firma Siemens. Die korrekte Lagerung der ProbandInnen (Fixierung des Kopfes mit Schaumkissen; Anbringen einer 12-elementigen Kopfspule zum Senden und Empfangen des MR-Signals) und die Bedienung des MRT wurde von einer medizinisch-technischen Fachkraft erledigt.

Es kamen folgende Sequenzen zur Anwendung: single shot gradient echo EPI (TR=3000 ms, TE=30 ms, FA=90°, Matrixgröße 64x64, Pixelgröße 3.0x3.0 mm²), T1 – (3D MPRAGE, TR=1900 ms, TE=2.6 ms, TI=1900 ms), T2 – gewichtete Sequenz und „fluid attenuated inversion recovery“- (FLAIR) Bilder.

Für die Präsentation der Bilder wurde ein „Block Design“ genutzt. Ein Block bestand aus acht Bildern derselben Kategorie: neutrale, ängstliche, ekelverzerrte, verärgerte, verpixelte Gesichtsausdrücke oder Hausfassaden. Jedes einzelne Bild wurde für drei Sekunden gezeigt, indem es auf die Rückwand des Untersuchungsraumes projiziert wurde, die der Proband über einen Spiegel einsehen konnte. Von jeder Kategorie der gezeigten Bilder gab es drei

verschiedene Blöcke, was insgesamt 18 Durchgängen entsprach. In den dazwischenliegenden Pausen, die jeweils 24 Sekunden dauerten, sollte ein weißes Kreuz vor schwarzem Hintergrund fixiert werden (Abb. 6).

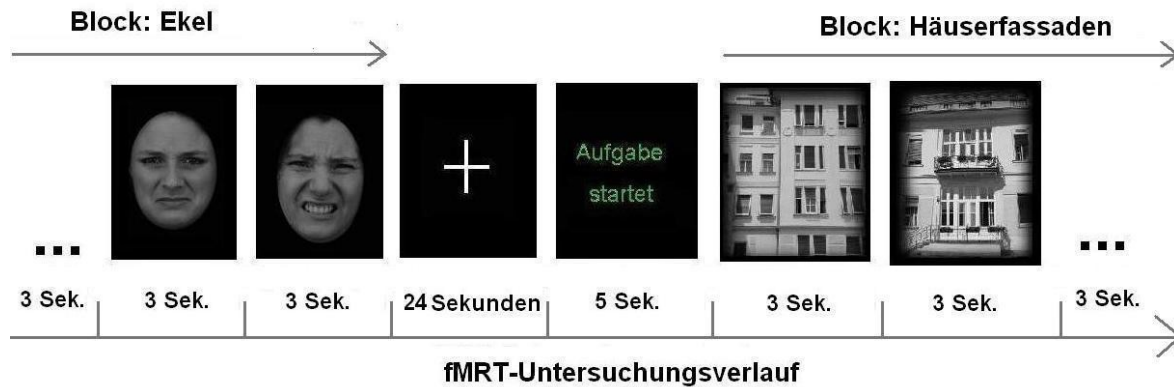


Abbildung 6: Beispiel für die zeitliche Abfolge der präsentierten Blöcke während der Untersuchung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie

Im Anschluss an die fMRT-Untersuchung erfolgte eine sogenannte „Resting State“-Messung (Ruhebedingung), bei der die ProbandInnen die Augen offen hielten und das o.g. weiße Kreuz fixieren sollten. Während den restlichen nachfolgenden Sequenzen konnten sie ihre Augen geschlossen halten. Damit hielt sich ein / eine PatientIn mit M. Parkinson insgesamt ca. 40 Minuten und eine gesunde Kontrollperson ca. 30 Minuten im MRT auf.

Im weiteren Verlauf wurde mit den ProbandInnen eine „Mini Mental State Examination“ (siehe 2.4.) durchgeführt. Dadurch sollten eventuell vorhandene kognitive Einschränkungen grob evaluiert werden. Da diese Parameter jedoch nicht zentral für die Fragestellung der Studie waren, wurde auf eine detailliertere Testung verzichtet. Bei PatientInnen wurde zusätzlich eine „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (siehe 1.2.4 & 2.4.) erhoben, um den Ausprägungsgrad der M. Parkinson Symptomatik zu evaluieren. Danach folgte die motorische Evaluation mittels Klicktests am Laptop und einem der oben angeführten behavioralen Tests zur Objektivierung der Emotionsdiskriminierungsfähigkeit (siehe 1.4.4). Die Durchführung erfolgte mit Presentation (Version 14.5) der Firma „Neurobehavioral Systems, Inc.“. Diese Software bietet einfache Programmierelemente und kann sowohl Bilder zeitlich strukturiert präsentieren als auch Inputs registrieren.

2.3. Statistik

Für die statistischen Analysen wurde SPSS Statistics in der Version 17 verwendet. Die Auswertungen erfolgten mit dem T - Test nach Student und bivariaten Korrelationsanalysen nach Pearson. Das Signifikanzniveau wurde generell $\alpha=0,05$ und für „Cluster“ (zusammenhängende Gebiete mit fMRT-Aktivität) auf $\alpha=0.0001$ festgelegt.

2.4. Verwendete Fragebögen und Scores

- Beck-Depressions-Inventar (Beck et al., 1961):
Dieser standardisierte Fragebogen dient zur Evaluierung einer eventuell vorhandenen Depression und beinhaltet Fragen in Bezug auf das Gefühlsleben, Selbsteinschätzung (zum Beispiel der sozialen Fähigkeiten) und vegetative Symptomatik wie Schlafstörungen (siehe Anhang A1). Der / die ProbandIn füllt den Bogen selbstständig aus. Er oder sie kann zwischen verschiedenen Ausprägungsgraden wählen: die Antwortmöglichkeiten reichen von zum Beispiel „Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst“ (entspricht null Punkten) bis „Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr“ (entspricht drei Punkten). Jede Antwort entspricht einer Punktezahl (maximal 63), deren Summe für die Auswertung entscheidend ist. Ein Wert größer 10 legt den Verdacht auf eine mild ausgeprägte, größer 19 auf eine moderate und größer 30 auf eine schwere Depression nahe. Der BDI lag in dieser Studie in deutscher Sprache vor, erschienen im Hans Huber Verlag (Hautzinger et al., 1995, siehe Anhang A1).
- Edinburgh Handedness Score (Oldfield, 1971):
Dieser Test besteht aus zehn Fragen zur Handpräferenz wie z.B. „Welche Hand benutzen Sie, wenn Sie sich die Zähne putzen“ mit den Antwortmöglichkeiten Links, Rechts oder Beide (siehe Anhang A2). Dieser Fragebogen wird von den ProbandInnen selbstständig ausgefüllt. Die Auswertung erfolgt mithilfe eines sog. Lateralitätsquotienten. Dieser wird berechnet, indem man die Anzahl der Antworten „Links“ von der Anzahl „Rechts“ subtrahiert, das Ergebnis durch die Summe der genannten Antworten dividiert und zum Schluss mit 100 multipliziert. Eine positive Zahl zeigt an, dass es sich um einen Rechtshänder handelt.

- Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1990):
Das MMSE dient zur Abschätzung einer evtl. vorhandenen Einschränkung der exekutiven Funktionen. Dieser Test dient nur zur groben Orientierung und ersetzt keine weitergehende Untersuchung im Falle eines auffälligen Ergebnisses. Er besteht aus Fragen zu Sprache, räumlichem Vorstellungsvermögen, Orientierung (Raum, Zeit, Person) und aus einfachen Rechen- und Gedächtnisaufgaben (siehe Anhang A3). Es können maximal 30 Punkte erreicht werden. Bei einer Gesamtpunktzahl von unter 26 spricht man von einer milden, bei unter 20 von einer moderaten und bei unter 10 Punkten von einer schweren Demenz, wobei das Ergebnis immer in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Bildungsstand bewertet werden sollte.
- Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS; Fahn und Elton, 1987):
Dies ist ein standardisierter Fragebogen zur Erhebung und Evaluierung der Symptomausprägung, der sowohl für eine Erstdiagnose als auch für eine Verlaufskontrolle verwendet werden kann (siehe 1.2.4. und Anhang A4). Dieser Test wird von einem Untersucher durchgeführt und protokolliert, beruht jedoch teilweise auf Selbstauskünften der PatientInnen z.B. zu Gedächtnisstörungen oder zu Schwierigkeiten beim Anziehen bzw. Essen.
Motorische Veränderungen wie Rigor, Tremor oder Veränderungen der Mimik werden vom Untersucher evaluiert. Je nach Fragetyp kann die Symptomatik auch quantifiziert werden. So gibt es neben einfachen Ja-Nein-Fragen (entspricht null oder einem Punkt) fünfstufige Antwortmöglichkeiten; beispielsweise reicht das Spektrum bei der Angabe des Ruhetremors von „nicht vorhanden“ (entspricht null Punkten) bis „ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden“ (entspricht vier Punkten). Das Ergebnis wird durch die Addition aller Zahlenwerte ermittelt. Beim UPDRS können maximal 198 Punkte erreicht werden. In dieser Studie diente dieser Fragebogen zur Beurteilung der Symptomatik in der „On-“ und „Off-Phase“. Dadurch konnte abgeschätzt werden, wie groß die Ausprägung des IPS ist und ob sich im Off-Zustand ein relevanter Unterschied ergibt.

2.5. Auswertung der fMRT-Daten

2.5.1. Allgemeines

Die MRT-Rohdaten mussten zunächst aufbereitet werden. Dafür wurde das Programm MRICro (Version 1.4) genutzt. Die einzelnen Schnittbilder wurden zunächst in .img-Dateien zusammengefasst. Anschließend erfolgten eine Neuskalierung der Darstellung von axial nach sagittal links, eine Konvertierung von anisotropisch zu isotropisch und das Entfernen von Knochen und Gewebe.

Für die Auswertung der fMRT-Daten wurde die „FMRIB Software Library„ (FSL) der Universität Oxford (Version 4.1.6) benutzt. Die nachfolgend erwähnten Programme sind alle in dieser Library enthalten.

Die Analysen wurden mit FEAT (Version 5.98) durchgeführt. Dabei gibt es zwei Varianten: eine Einzel – und eine Gruppenanalyse („first level“ und „higher level“). Durch die Erstgenannte können die vermeintlichen neuronalen Aktivierungen zu vordefinierten Messzeitpunkten unter fMRT den entsprechenden Emotionen bzw. Kontrollsituationen zugeordnet und einzelne Kontraste berechnet werden; die Ergebnisse beziehen sich jedoch nur auf einzelne ProbandInnen. Bei Gruppenanalysen können Durchschnittswerte der Einzelmessungen gebildet und Gruppen miteinander verglichen werden.

Um die Anzahl und Größe der Aktivierungsmuster zu beeinflussen, sind für die weiteren Analysen folgende Rechenparameter wichtig:

- Der Z-Schwellenwert gibt die untere Grenze an, die noch berücksichtigt werden soll; je kleiner dieser Wert, desto weniger Aussagekraft haben einzelne „Cluster“ und desto größer ist deren Anzahl und Fläche (und vice versa).
- Die Signifikanz P gibt an, in wie vielen Fällen falsch positive „Cluster“ auftreten können. Je höher dieser Wert ist, desto mehr „Cluster“ werden berücksichtigt mit gleichzeitig steigender Chance auf falsch positive Ergebnisse.

Bei der tabellarischen Auflistung der einzelnen Gebiete mit im fMRT nachgewiesener Aktivität bietet es sich an, gewisse Grenzwerte festzulegen, da es ansonsten zu einer unübersichtlichen Anzahl an sog. „Clustern“ kommen kann. Im Folgenden werden nur diejenigen „Cluster“ erwähnt, die eine Mindestgröße von

100 zusammenhängenden Volumenseinheiten („Voxel“) und ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,0001$ aufweisen.

2.5.2. Einzelanalysen

Bei einer Analyse der Daten einzelner ProbandInnen spielen mehrere Faktoren eine Rolle:

- MCFLIRT: Dabei handelt es sich um ein rechnerisches Verfahren zur Bewegungskorrektur. Dies ist wichtig, da Kopfbewegungen nicht vollständig verhindert werden können bzw. ProbandInnen während einer MRT-Untersuchung nie komplett ruhig liegen. Bei der Bewegungskorrektur werden alle Aktivierungsmuster nachträglich anhand eines ersten T2*-Bildes, das zur räumlichen Orientierung in drei Dimensionen dient, neu eingeordnet und auf ein einziges strukturelles Bild umgerechnet. Dadurch wird eine möglichst genaue Clusterlokalisierung trotz leichter Kopfbewegungen gewährleistet und das Auftreten von Bewegungsartefakten reduziert.
- „Spatial smoothing“: Die für die Aktivierungsmuster genutzten strukturellen Bilder sollten geglättet werden, um die Fläche der berücksichtigten „Cluster“ zu vergrößern, ein einheitliches Muster zu erhalten und die statistische Teststärke zu erhöhen. Das bedeutet, dass benachbarte Gebiete in einem Radius von einigen Millimetern zusammengefasst werden können (Clare, 2006). Der Standardwert beträgt fünf mm. Dieser Wert kann reduziert werden, wenn der Fokus auf subkortikale Strukturen gelegt werden soll. Dadurch werden auch kleinere Regionen berücksichtigt, was aber falsch positive „Cluster“ durch Rauschen zur Folge haben kann.
- „Temporal filtering“: Dabei wird die Dauer der aufgezeichneten Signale evaluiert und gefiltert. Unter der Annahme, dass Störgeräusche nur kurzfristig und breitflächig auftreten, werden Aktivierungen bei der Auswertung ignoriert, die nicht in ein gewisses zeitliches Muster passen. Ähnlich verhält es sich mit Aktivitäten, die langfristig vorhanden und daher vermutlich nicht durch den emotionsinduzierenden Stimulus bedingt sind.

- Nonlineare Registrierung: Damit werden die errechneten „Cluster“ nicht auf einem Standardgehirn abgebildet. Stattdessen werden anatomische Besonderheiten des untersuchten Gehirns analytisch berücksichtigt.

Es wurde dasselbe Design für die Einzelanalysen verwendet wie bei Jehna et al. (2011), um das neue Paradigma einhalten und vergleichbare Resultate erhalten zu können (Abb. 7).

The screenshot shows a software interface for setting up contrasts and F-tests. It includes a dropdown menu for 'Original EVs', a 'Contrasts' field set to 24, and an 'F-tests' field set to 0. Below is a table with columns for 'Paste', 'Title', and six EVs (EV1-EV6). Each cell in the EV columns contains a numerical value and a small control icon.

Paste	Title	EV1	EV2	EV3	EV4	EV5	EV6
OC1	aerger_mean	1	0	0	0	0	0
OC2	angst_mean	0	1.0	0	0	0	0
OC3	ekel_mean	0	0	1.0	0	0	0
OC4	neutral_mean	0	0	0	1.0	0	0
OC5	houses_mean	0	0	0	0	1.0	0
OC6	scrambled_m	0	0	0	0	0	1.0
OC7	aerger>neutra	1.0	0	0	-1.0	0	0
OC8	angst>neutra	0	1.0	0	-1.0	0	0
OC9	ekel>neutral	0	0	1.0	-1.0	0	0
OC10	neutral>house	0	0	0	1.0	-1.0	0
OC11	neutral>scran	0	0	0	1.0	0	-1.0
OC12	houses>neutr	0	0	0	-1.0	1.0	0
OC13	scrambled>ne	0	0	0	-1.0	0	1.0
OC14	aerger>angst	1.0	-1.0	0	0	0	0
OC15	aerger>ekel	1.0	0	-1.0	0	0	0
OC16	angst>aerger	-1.0	1.0	0	0	0	0
OC17	angst>ekel	0	1.0	-1.0	0	0	0
OC18	ekel>aerger	-1.0	0	1.0	0	0	0
OC19	ekel>angst	0	-1.0	1.0	0	0	0
OC20	neutral>aerge	-1.0	0	0	1.0	0	0
OC21	neutral>angst	0	-1.0	0	1.0	0	0
OC22	neutral>ekel	0	0	-1.0	1.0	0	0
OC23	houses>scran	0	0	0	0	1.0	-1.0
OC24	scrambled>hc	0	0	0	0	-1.0	1.0

Abbildung 7: Design der Einzelanalysen („first level“)

Im ersten Register der Abbildung wurden folgende sog. „explanatory variables“ (EVS) definiert: Ärger, Angst, Ekel, Neutral, maskierte Gesichter, Hausfassaden. Diese Untersuchungsbedingungen werden durch die genaue Präsentationszeit der spezifischen Bilder im MRT voneinander abgegrenzt. So werden z.B. nur diejenigen Aktivierungen, die kurz nach dem Zeigen eines maskierten Gesichts aufgezeichnet wurden, als „scrambled“ zusammengefasst. Neben

Aktivierungsmustern für die Durchschnittswerte der einzelnen Bedingungen wurden auch Unterschiede zwischen den EVs im direkten Vergleich berechnet. Zum Beispiel wurde durch den Kontrast Ekel vs. Neutral jede fMRT-Aktivität abgezogen, die bei beiden Mustern gleich ist, damit nur die „Cluster“ übrig bleiben, die ausschließlich beim Betrachten von ekelverzerrten Gesichtern auftreten. Bei den Einzelanalysen wurden die empfohlenen Standardwerte von $Z > 2.3$ und $P = 0.05$ verwendet.

2.5.3. Gruppenanalysen („higher level“)

Für die durchschnittlichen Aktivierungsmuster innerhalb der einzelnen Gruppen wurden sog. „Mixed Effects“ Analysen (FLAME 1) und für Vergleiche zwischen verschiedenen Gruppen „Fixed Effects“ Analysen verwendet. Dabei handelt es sich um statistische Verfahren zur Varianzanalyse, die unterschiedliche Schwerpunkte haben: Bei einer „Fixed Effects“ Analyse werden die vorliegenden Unterschiede bereits primär als nicht zufallsbedingt angesehen. Dadurch gewinnt man statistische Signifikanz, die Ergebnisse sind aber auch fehleranfälliger. Diese Analysemethode ist sensitiver bei kleinen Stichproben, kann jedoch nicht auf eine große Population verallgemeinert werden. Eine „Mixed Effects“ Analyse berücksichtigt demgegenüber auch den Zufallsfehler und gibt ein realistischeres Bild in Bezug auf die Gesamtpopulation wieder, benötigt jedoch für signifikante Ergebnisse eine größere Stichprobe.

Bei den FLAME – Analysen wurden die empfohlenen Standardwerte von $Z > 2.3$ und $P = 0.05$ verwendet. Die beiden „Fixed Effects“ Analysen mit gesunden ProbandInnen (Kontrollen+On, Kontrollen+Off) wurden mit $Z > 4.1$ und $P = 0.1$ und die dritte Analyse (On+Off) mit $Z > 3.1$ durchgeführt. Die Bilder der Aktivierungsmuster wurden, wie auch bei den Einzelanalysen, mithilfe von FSLView aus der o.g. Programmbibliothek erstellt.

2.5.4. selektive Auswertung einzelner Regionen („ROI“-Analysen)

Bei „Region Of Interest“ („ROI“) – Analysen werden einzelne Hirnareale selektiv ausgewählt und deren Aktivierungsstärke zu verschiedenen Messzeitpunkten gemittelt. Dadurch kann z.B. der Durchschnitt aus allen Signalstärkewerten der Insula während dem Betrachten von ekelverzerrten Gesichtsausdrücken

abgebildet werden. Dafür werden die zu untersuchenden Gebiete z.B. mit MRICro manuell markiert und anschließend mit Featquery aus der Programmbibliothek FSL verarbeitet. Das Festlegen der Hirnstrukturen kann auch mithilfe von vorgegebenen Neuroanatomieatlanten in Featquery erfolgen. So wurden Putamen und Globus Pallidus für die „Region Of Interest“-Analysen mithilfe des Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas markiert. Die „ROI“-Analyse der Insula wurde mittels manueller Markierung von Dr. ⁱⁿ rer. nat. Margit Jehna durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Klinisches Profil

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der PatientInnen betrug 5,3 (+/- 3) Jahre; die geringste Dauer lag dabei bei einem und die längste bei 11 Jahren. Bei drei der PatientInnen wurde die Diagnose IPS mittels PET/ SPECT bestätigt. Weder mit „Mini Mental State Examination“ (MMSE) noch mit Beck-Depressions-Inventar (BDI) zeigten sich relevante Defizite bei allen beteiligten ProbandInnen. Die Ergebnisse waren bei gesunden Personen allerdings geringfügig besser: 29,2 (+/- 1,3) für MMSE und 3,9 (+/- 4,8) für BDI im Vergleich zu 29,1 (+/- 0,9) und 7,6 (+/- 6,3) in der „Off-Phase“; diese Durchschnittswerte waren in der „On-Phase“ mit 28,6 (+/- 1,5) und 8,0 (+/- 7,0) nicht signifikant schlechter ($p=0,17$ beziehungsweise $p=0,66$).

Die motorischen Defizite waren bei vier PatientInnen linksbetont, bei drei rechtsbetont und bei zwei in etwa gleich stark ausgeprägt. Die Werte der „Unified Parkinson's Disease Rating Scale“ (UPDRS) betrugen in der „On-Phase“ 26,9 (+/- 9,1) und in der „Off-Phase“ 30,8 (+/- 13,9); der Unterschied war mit $p=0,19$ nicht signifikant.

3.2. Behaviorale Daten

Die Treffsicherheit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken war stets geringfügig besser in der „Off-“ als in der „On-Phase“ (Tab. 3). Es gab jedoch im Vergleich der beiden Gruppen und der beiden Bedingungen in Bezug auf die Medikation keine signifikanten Unterschiede. Die durchschnittliche Zeit beim Reaktionstest betrug für gesunde ProbandInnen 0,63 Sekunden (+/- 0,16). In der

PatientInnengruppe lag die Reaktionszeit in der „On-Phase“ bei 0,93s (+/- 0,39) und in der „Off-Phase“ bei 0,84s (+/- 0,17). Der Unterschied innerhalb der PatientInnengruppe war mit $p=0,179$ nicht signifikant. Gegenüber nicht erkrankten ProbandInnen hatten PatientInnen signifikant langsamere Reaktionszeiten ($p=0,032$ für die „Off-Phase“ und $p=0,028$ für die „On-Phase“).

	Kontroll- personen	Patient- Innen in „On-Phase“	Patient- Innen in „Off-Phase“	Teststärke „On-Phase“ + Kontrollen	Teststärke „On-Phase“ + „Off-Phase“
Angst	69,5 (+/- 17,7)	69,7 (+/- 18,3)	74,5 (+/- 18,8)	$p=0,594$	$p=0,975$
Ärger	66,4 (+/- 17,6)	74,0 (+/- 15,5)	75,0 (+/- 15,9)	$p=0,647$	$p=0,360$
Ekel	68,2 (+/- 17,2)	74,2 (+/- 17,3)	76,0 (+/- 20,5)	$p=0,431$	$p=0,372$
Emo- tionen gesamt	68,0 (+/- 14,7)	75,7 (+/- 14,8)	76,3 (+/- 13,5)	$p=0,970$	$p=0,354$
Neutral	76,5 (+/- 20,2)	76,0 (+/- 25,5)	76,3 (+/- 22,2)	$p=0,337$	$p=0,961$

Tabelle 3: Treffsicherheit (in %) bei behavioralen Tests

3.3. fMRT-Daten

3.3.1. Gemittelte Aktivierung

Die Berechnung der durchschnittlichen Aktivierungsmuster zeigte für viele Bedingungen, dass die fMRT-Aktivität bei gesunden ProbandInnen am stärksten ausgeprägt war und bei PatientInnen in der „On-Phase“ am geringsten. Dies soll im Folgenden am Beispiel der durchschnittlichen Aktivierung für ängstliche Gesichtsausdrücke vs. Ruhebedingung verdeutlicht werden (Abb. 8, Tab. 4). Kontrollpersonen wiesen für diese Bedingung die größten „Cluster“ auf. Ein ähnliches Bild ergab sich für Bilder mit Mimik, die Ärger zeigten.

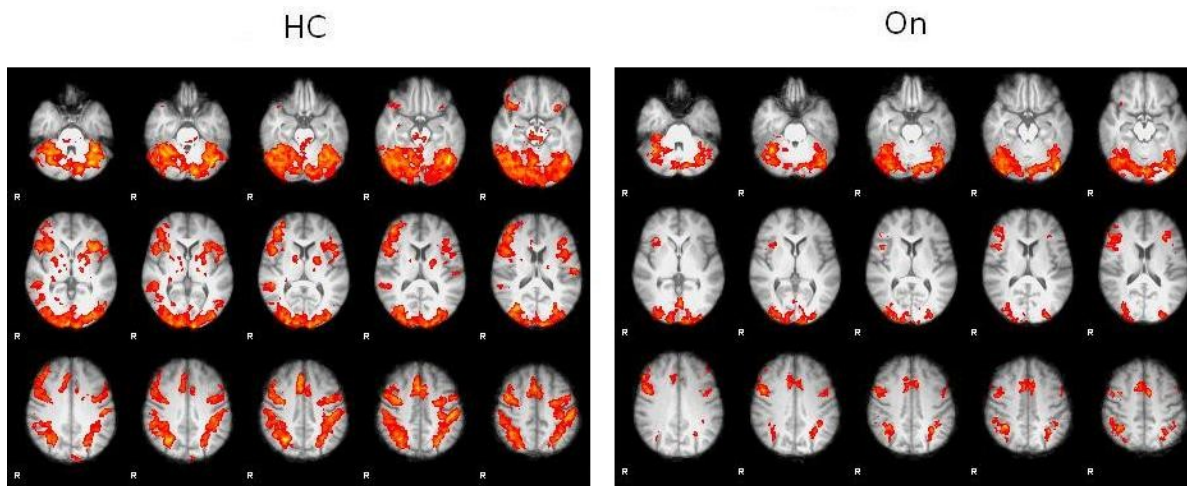


Abbildung 8: Beispiel für unterschiedlich ausgeprägte Aktivierungsmuster von gesunden ProbandInnen (HC) und PatientInnen in der „On-Phase“ (hier: beim Betrachten von ängstlichen Gesichtsausdrücken)

Gruppe	„Cluster“ Index	„Voxel“	neg. LOG10(P)	MNI-Koordinaten (mm)		
				X	Y	Z
Kontrolle	3	42362	81,2	-44	-62	-22
	2	7092	23,2	46	0	56
	1	2381	10,1	4	16	46
Pat. (Off)	5	25730	73,2	-38	-72	-22
	4	10309	38,7	-4	2	54
	3	3912	19,2	-30	20	-4
	2	3180	16,4	-38	-20	60
Pat. (On)	1	1075	6,75	8	-16	2
	6	11810	42,3	-44	-84	-18
	5	2535	13,7	50	6	36
	4	1620	9,55	8	16	50
	3	883	5,6	36	-50	44

Tabelle 4: Auswahl an „Cluster“ für ängstliche Gesichtsausdrücke, Grenzwerte: neg. LOG10(p)>4 (entspricht $p < 0,0001$), minimale Anzahl der „Voxel“: 100

Das Grundaktivierungsmuster der Gesichtserkennung war vorhanden: der laterale inferiore occipitale Kortex, die Region um den oberen Sulcus temporalis und der Gyrus fusiformis zeigten Aktivierungen (Abb. 9). Für die Bedingung Ekel zeigt diese Abbildung auch in Insula und Basalganglien die postulierten „Cluster“.

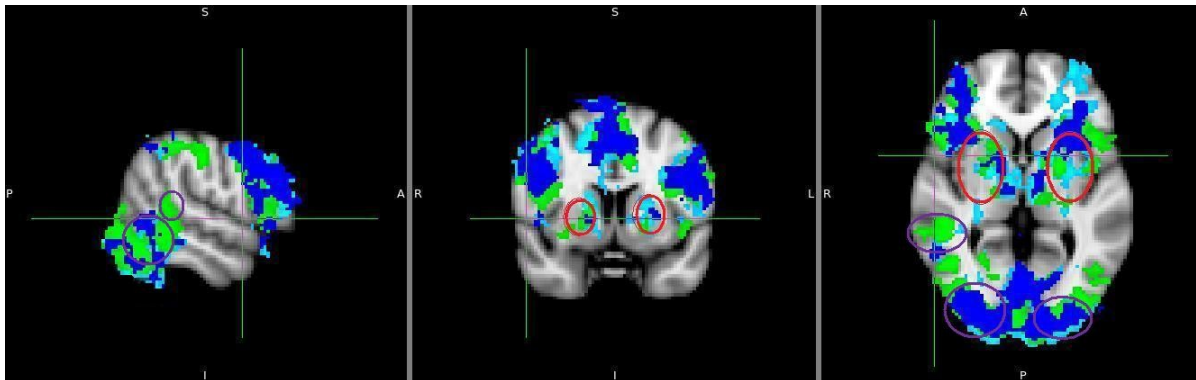


Abbildung 9: Gemittelte Aktivierung für Ekel (Grün: gesunde ProbandInnen, Blau: PatientInnen in „On-Phase“, Hellblau: PatientInnen in „Off-Phase“). Rote Kreise: für Ekel relevante Bereiche (Basalganglien und Insula), lila Kreise: für Gesichtswahrnehmung relevante Bereiche (lateraler inferiorer occipitaler Kortex, Sulcus temporalis superior)

Das Berechnen von Kontrasten für Ekel vs. Neutral (Abb. 10) ergab bei PatientInnen einige „Cluster“, die bei gesunden Personen nicht vorhanden waren. Somit lag bei Menschen mit M. Parkinson v.a. in der „On-Phase“ mehr fMRT-Aktivität vor, die beim Betrachten von Ekel, jedoch nicht bei neutralen Gesichtsausdrücken auftrat. Eine Auswertung der „Cluster“ (Tab. 5) zeigte vermehrte occipitale Aktivierungen auf der rechten Seite bei PatientInnen; in der „On-Phase“ auch linksseitig. Unter Medikation ließen sich bei dieser Bedingung auch „Cluster“ im oberen Gyrus frontalis und paracingularis rechts erkennen.

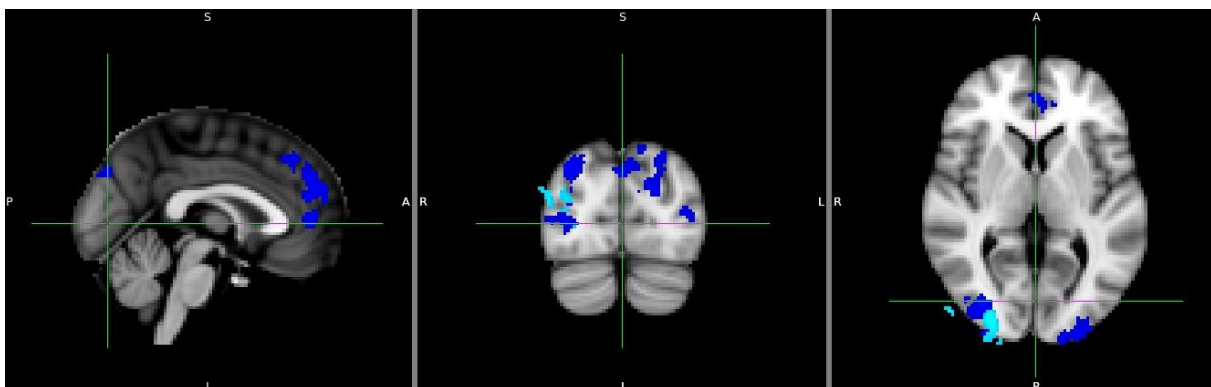


Abbildung 10: Gemittelte Aktivierung für Ekel vs. Neutral. Blau: „On-Phase“, Hellblau: „Off-Phase“. Keine „Cluster“ bei Kontrollpersonen.

Gruppe	„Cluster“ Index	„Voxel“	neg. LOG10(p)	MNI-Koordinaten			Strukturen
				X	Y	Z	
On	5	1161	9,33	-28	-96	12	occipitaler Pol links
	4	1161	9,33	32	-82	38	sup. lat. occ. Kortex rechts
	3	551	4,71	2	48	30	sup. frontal Gyrus, Gyrus cingularis rechts
Off	2	610	4,98	28	-88	4	occipitaler Pol rechts

Tabelle 5: Auflistung der relevanten „Cluster“ in der „On-“ und „Off-Phase“ bei Ekel vs. Neutral. Grenzwerte: neg. LOG10(p)>4, minimale Anzahl der „Voxel“: 100

3.3.2. Gruppenvergleiche

Zunächst wurde untersucht, ob die Aktivierungsmuster bei beiden Gruppen und unter den Bedingungen „On-“ und „Off-Phase“ in den für Ekel vermuteten Regionen anteriore Insula und Basalganglien (Putamen bzw. Globus Pallidus) lokalisiert sind (Phan, Wager, Taylor und Liberzon, 2002; Murphy, Nimmo-Smith und Lawrence, 2003; Sabatinelli et al., 2011). Der Gruppenvergleich führte zu einem anderen Nachweis statistisch signifikanter „Cluster“ als erwartet; meist in frontalen und occipitalen Bereichen. Bei Kontrollen gab es teils auch Aktivität in Insula und Precuneus, bei PatientInnen unter anderem in Gyrus lingualis und SMK.

Als Erstes werden die Kontraste von Kontrollpersonen zu PatientInnen genauer beschrieben. Dabei fiel vermehrte Aktivität in occipitalen Bereichen beidseits und im linken Gyrus precentralis auf (Abb. 11, Tab. 5). Nur im Vergleich zu Erkrankten in der „Off-Phase“ zeigten sich „Cluster“ im linken Gyrus fusiformis. Im Kontrast zur „On-Phase“ ließen sich Aktivierungsmuster in den unteren und mittleren Gyri orbitales auf der linken Seite, rechts hingegen im mittleren Gyrus temporalis und Gyrus postcentralis nachweisen. Bei den anderen Bedingungen für Gesichtsausdrücke (Ärger, Angst, Neutral) gab es auch „Cluster“ im mittleren Gyrus frontalis medialis rechts; teils auch in der Insula und im orbitofrontalen Kortex links. Für Kontrollbedingungen ergab sich mehr Aktivität im Precuneus.

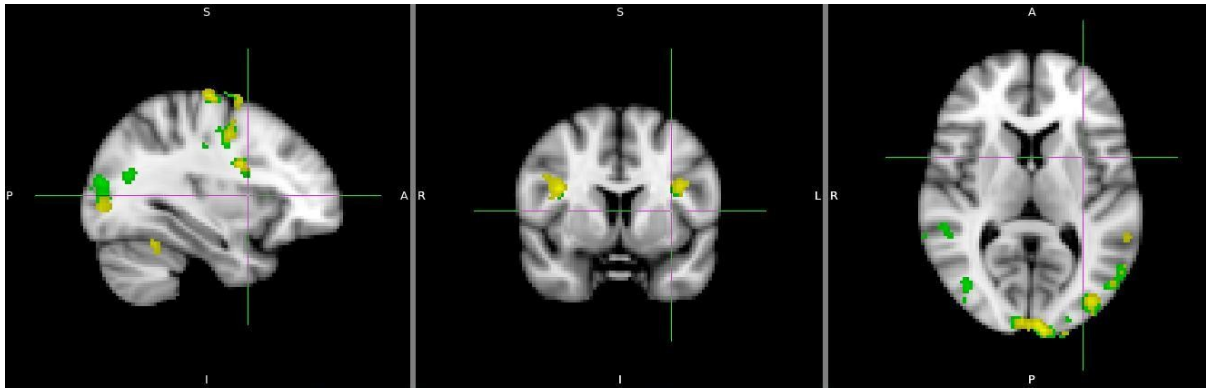


Abbildung 11: Gruppenvergleich für Ekel. Grün: Kontrollpersonen vs. Pat. in „On-Phase“, Gelb: Kontrollpersonen vs. Pat. in „Off-Phase“. Mehr Aktivität in occipitalen Bereichen beidseits, Gyri precentralis, orbitales und fusiformis links, Gyri temporalis medialis und postcentralis rechts

Kategorie	„Cluster“ Index	„Voxel“	neg. LOG10(P)	MNI-Koordinaten			Strukturen
				X	Y	Z	
Kontrollp. vs. Off	19	1059	22,8	-6	-100	14	occipitale Bereiche beidseits
	17	175	6,75	-36	2	28	Gyrus precentralis links
	16	164	6,45	-36	-52	-26	Kleinhirn, Gyrus fusiformis links
Kontrollp. vs. On	25	1135	25	-6	-102	14	occipitale Bereiche beidseits
	21	195	7,57	-36	0	28	Gyrus precentralis, med. et inf. Gyri orbitales links
	19	150	6,32	68	-44	2	Gyrus temp. med. rechts
	16	132	5,78	40	-28	48	Gyrus postcentralis rechts

Tabelle 6: „Cluster“ für den Gruppenvergleich von Kontrollpersonen mit PatientInnen bei Ekel. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden „Cluster“ weggelassen, die in bereits erwähnten Bereichen lokalisiert sind. Grenzwerte: neg. LOG10(p)>4, minimale Anzahl der „Voxel“: 100

Die Berechnung der Kontraste von PatientInnen in der „On-Phase“ zu Kontrollpersonen zeigte für alle Bedingungen fMRT-Aktivität im lateralen

occipitalen Kortex und Gyrus fusiformis auf der linken Seite; bei Angst und Ekel auch beidseits (Abb. 12, Tab. 7).

In der „Off-Phase“ konnten auf der linken Seite „Cluster“ im Gyrus lingualis und Gyrus fusiformis nachgewiesen werden. Diese waren bei ekelverzerrten, neutralen und verpixelten Gesichtsausdrücken auch beidseits vorhanden. Weiters zeigte sich stets vermehrte, rechtshemisphärische Aktivität im SMK und ausschließlich bei Ekel im posterioren Gyrus cingularis, im lateralen occipitalen Kortex und im Gyrus intracalcarinus (Abb. 12, Tab. 7).

Kategorie	„Cluster“ Index	„Voxel“	neg. LOG10 (P)	MNI-Koordinaten			Strukturen
				X	Y	Z	
On vs. Kontrollp.	13	224	8,32	-34	-84	-16	lat.occ. Kortex + Gyrus fusiformis links
	12	182	7,22	54	-84	-20	lat.occ. Kortex + Gyrus fusiformis rechts
Off vs. Kontrollp.	21	436	12,5	-18	-74	-18	Gyrus lingualis, Gyrus fusiformis links
	20	259	8,8	4	-2	50	suppl.mot. Kortex rechts
	19	240	8,35	44	-76	-18	lat.occ. Kortex rechts
	16	148	5,99	10	-46	32	post. Gyrus cingularis
	14	110	4,88	4	-78	4	Gyrus lingualis und intracalcarinus rechts

Tabelle 7: „Cluster“ für den Kontrast PatientInnen- vs. Kontrollgruppe bei Ekel. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden „Cluster“ weggelassen, die in bereits erwähnten Bereichen lokalisiert sind. Grenzwerte: s.o.

Abschließend wird noch der Kontrast zwischen der „On-“ und „Off-Phase“ innerhalb der PatientInnengruppe besprochen. Unter Medikation zeigten sich dieselben „Cluster“ wie bei Auslassen der Medikamente. Im Gegensatz dazu gab es in der „Off-Phase“ mehr Aktivität in diversen Hirnarealen.

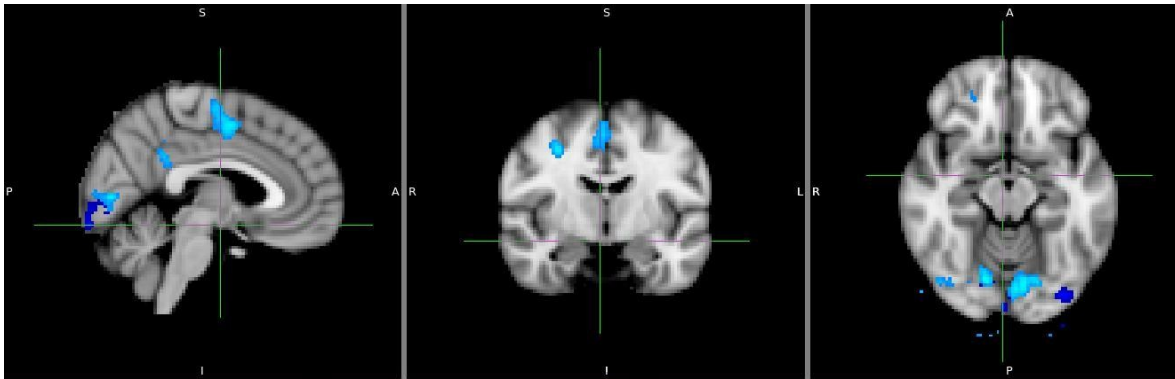


Abbildung 12: Gruppenvergleich für Ekel. Blau: Pat. in „On-Phase“ vs. Kontrollpersonen, Hellblau: Pat. in „Off-Phase“ vs. Kontrollpersonen. Mehr Aktivität in lateralem occipitem Kortex, Gyrus linguali und fusiformis links, Gyrus cingularis und SMK rechts

Beim Betrachten von emotionalen Gesichtsausdrücken wurde der rechte SMK mehr aktiviert. Bei den Bedingungen Ärger, Angst und Neutral zeigten sich anders als in der „On-Phase“ „Cluster“ im anterioren Gyrus cingularis und paracingularis auf der rechten Seite und teilweise auch in frontalen Bereichen und im Precuneus beidseits. Nur bei Ekel konnte eine gesteigerte fMRT-Aktivität im rechten Gyrus precentralis nachgewiesen werden (Abb. 13).

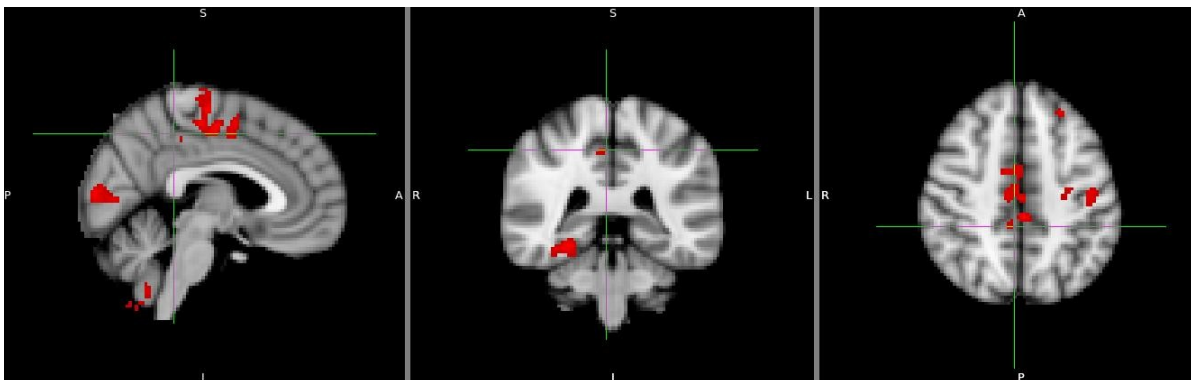


Abbildung 13: Gruppenvergleich für Ekel bei PatientInnen in der „On-“ und „Off-Phase“. Rot: Off vs. On. Beim Kontrast On vs. Off keine Aktivität erkennbar. Mehr Aktivität in SMK, frontalen Bereichen, anteriorer Gyrus cingularis und precentralis rechts.

3.3.3. selektive Auswertung einzelner Regionen („ROI“-Analysen)

Bei den „Region-Of-Interest“-Analysen zeigten sich im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede bei den Signalstärken von Insula und Basalganglien.

Im linkshemisphärischen insulären Kortex ließ sich bei Kontrollpersonen eine signifikant höhere Aktivität für die Bedingung Ekel vs. Neutral im Vergleich zu PatientInnen in der „Off-Phase“ ($P=0,021$) und der „On-Phase“ ($P=0,050$) nachweisen (siehe Abbildung 14). Die rechte Insula zeigte unter derselben Bedingung bei gesunden ProbandInnen nur eine Tendenz ($P= 0,112$ bzw. $0,118$). Bei normaler Medikation waren die Signalstärken im linken insulären Kortex allein beim Betrachten von ekelverzerrten Gesichtsausdrücken ohne Bildung eines Kontrastes signifikant reduziert ($P=0,031$). Ein Vergleich der „On-“ und „Off-Phase“ zeigte keine relevanten Abweichungen der Aktivierungen.

Nach Auswertung der Signalstärken für Putamen und Globus Pallidus auf beiden Seiten ergaben sich Hinweise darauf, dass es nur auf der rechten Seite zu signifikanten Unterschieden in den Basalganglien kam. Somit gab es bei Kontrollpersonen mehr Aktivität als bei PatientInnen beim Kontrast Ekel vs. Neutral. Am deutlichsten war dieser Unterschied im Putamen zu sehen ($P= 0,050$ in „On-“ und $P=0,032$ in „Off-Phase“; für den Globus Pallidus betragen die Werte $P=0,154$ bzw. $P=0,053$).

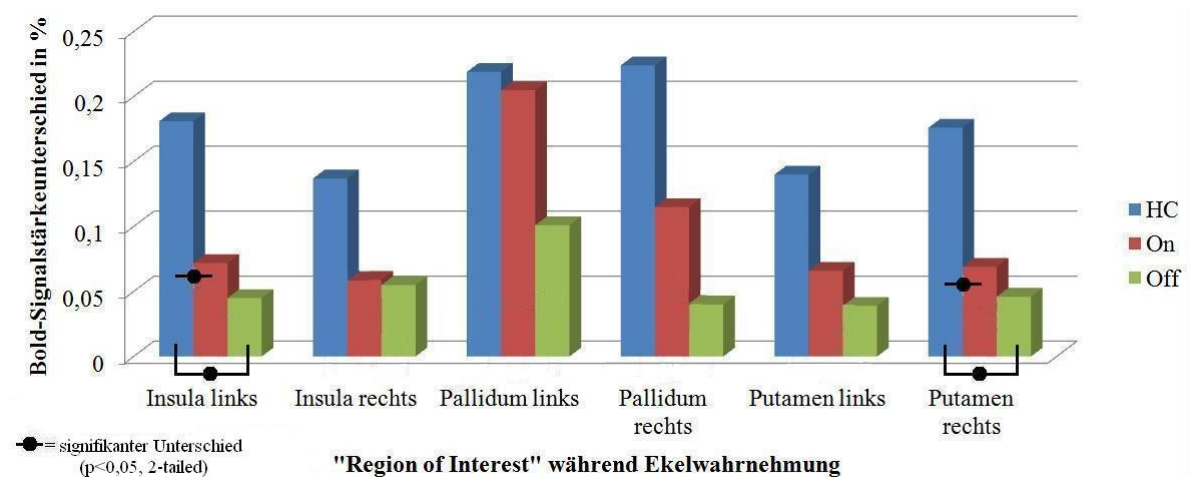


Abbildung 14: Diagramm der signifikanten Unterschiede in den „ROI“-Analysen

3.3.4. Korrelationsanalysen

Es wurde eine Reihe von Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt. Die Auswertung der behavioralen Daten und der Resultate aus den „ROI“-Analysen für die Bedingung Ekel vs. Neutral zeigte folgende Zusammenhänge:

- Das Alter korrelierte bei allen ProbandInnen negativ mit dem Ergebnis des MMSE.
- Je länger PatientInnen erkrankt waren, desto schlechter fiel die MMSE aus.
- Nur ohne Medikation korrelierten ein hohes Alter bzw. eine lange Krankheitsdauer mit längeren Reaktionszeiten und schlechteren behavioralen Ergebnissen (außer bei Angst).
- Bei Männern mit M. Parkinson konnte man einen inversen Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des BDI und der Treffsicherheit bei Ekel feststellen.
- Bei allen ProbandInnen korrelierten sowohl die Signalstärken von linker Insula und beiden rechten Basalganglienabschnitten als auch von Putamen und Globus Pallidus untereinander positiv. Nur bei gesunden ProbandInnen korrelierte das Alter positiv mit der Signalstärke im Globus pallidus.
- In der „On-Phase“ bestand ein Zusammenhang zwischen ansteigender Signalstärke der Insula für die Bedingung Ekel und einem besseren Ergebnis des MMSE bzw. einer niedrigeren Krankheitsdauer.
- In der „Off-Phase“ hingen eine ansteigende Signalstärke im rechten Putamen mit einem höheren UPDRS-Wert und die der beiden Basalganglienabschnitte mit einer kürzeren Krankheitsdauer zusammen.
- Je höher die Signalstärken in linker Insula und rechtem Putamen desto besser war die Treffsicherheit für ekelverzerzte Gesichtsausdrücke.
- Nur in der „Off-Phase“ korrelierte die Treffsicherheit für Ekel negativ mit der Krankheitsdauer und positiv mit dem Ergebnis des MMSE.

4. Diskussion

Es ist bekannt, dass Menschen mit M. Parkinson im Vergleich zu Gesunden in der Emotionswahrnehmung eingeschränkt sind (Beatty, Goodkin, Weir und Staton, 1989; Gray und Tickle-Degnen 2010). Bisher wurde jedoch selten nach möglichen Veränderungen der neuronalen Korrelate der Emotionswahrnehmung in dieser PatientInnengruppe gesucht; daher lag der Schwerpunkt der vorliegenden Studie auf dem Verarbeitungsmuster von emotionalen Gesichtsausdrücken, soweit dies anhand der fMRT beurteilbar ist. Es kam ein neuartiges Paradigma (Jehna et al., 2011) zum Einsatz, das die Untersuchung der Reaktion mehrerer klar abgrenzbarer Gefühle (Ärger, Angst, Ekel) erlaubte. Es wurde ein Messwiederholungsdesign verwendet, das zwei Gruppen beinhaltete: gesunde ProbandInnen und PatientInnen (zwei Bedingungen: „On-“ und „Off-Phase“). Dadurch sollten sowohl mögliche Unterschiede zwischen Gesunden und Erkrankten als auch zwischen PatientInnen mit und ohne Medikation gefunden werden. Ein Schwerpunkt lag dabei auf Ekel, da unter anderem die für diese Emotion postulierten Areale (Insula, Basalganglien; Phan, Wager, Taylor und Liberzon, 2002; Murphy, Nimmo-Smith und Lawrence, 2003) durch den Zelluntergang bei M. Parkinson betroffen sein können. Außerdem wurde auf allgemeine Änderungen des kortikalen Verarbeitungsmusters bei PatientInnen geachtet.

Die behaviouralen Tests zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und innerhalb der PatientInnen bezüglich der Fähigkeit zur Identifikation emotionaler Gesichtsausdrücke. Dies kann dadurch bedingt sein, dass die Zahl der ProbandInnen geringer war als in anderen Studien. Andere mögliche Erklärungen wären, dass nicht zwangsläufig jede/r PatientIn eine eingeschränkte Fähigkeit zur Emotionswahrnehmung besitzt oder dass die Auswirkungen der pathologischen Prozesse durch neuronale Plastizität kompensiert werden können. Die Ergebnisse der behavioralen Tests waren für gesunde ProbandInnen ähnlich wie in der Studie von Jehna et al. (2011) mit einer korrekten Unterscheidung der basalen Emotionen von durchschnittlich 69,3% (+/- 3,2). Neutrale Gesichtsausdrücke wurden in ca. 76,5% der Fälle richtig erkannt, was jedoch mit einem Unterschied von 17% ein vergleichsweise schlechteres Ergebnis darstellte.

Die Aktivierungsmuster beim Betrachten emotionaler Gesichtsausdrücke waren bei den zwei Gruppen und auch unter beiden Bedingungen in Bezug auf die Medikation unterschiedlich ausgeprägt. Die größte Aktivität konnte bei Kontrollpersonen und die geringste bei PatientInnen in der „On-Phase“ gefunden werden. Auch Lotze et al. (2009) fanden bei Menschen mit M. Parkinson allgemein geringer ausgeprägte Aktivierungsmuster als bei gesunden Kontrollpersonen. Der Umstand, dass die größere Ausprägung an „Clustern“ in kortikalen Arealen in der Gruppe ohne Medikation im Vergleich zur „On-Phase“ auftrat, deckt sich mit Ergebnissen von Mattay et al. (2002).

Eine Auswertung der durchschnittlichen Aktivierungsmuster beim Betrachten von neutralen Gesichtsausdrücken zeigte, dass stets „Cluster“ in den dafür postulierten Arealen im lateralen inferioren occipitalen Kortex, im Gebiet um den superioren temporalen Sulcus und dem Gyrus fusiformis nachgewiesen werden konnten (Sabatinelli et al., 2011). Dies deutet darauf hin, dass die dargebotenen Stimuli erwartungsgemäß verarbeitet wurden. Die fMRT-Aktivität beim Betrachten von Mimik war jedoch für alle drei Emotionen innerhalb der Gruppen ähnlich. Dieses enttäuschende Ergebnis könnte damit zusammenhängen, dass Gefühle in den gezeigten Gesichtsausdrücken nicht ausreichend oft erkannt wurden (siehe Tab. 3). Denn wenn nur durchschnittlich 70% der Mimik richtig zugeordnet werden, stellt dieser Umstand einen Störfaktor dar, da der Rest als andere Emotionen interpretiert wird und die gemittelten Aktivierungen ähnlicher erscheinen lässt. Eine andere Erklärung wäre, dass die hier verwendete Methode zur indirekten Emotionsdiskriminierung anscheinend zu sehr von der Beurteilung des emotionalen Inhalts der gezeigten Mimik ablenkte und somit andere als die erwarteten Bereiche mit aktiviert wurden. In Anbetracht der relativ kleinen Gruppengröße könnte es so zu einer zu geringen statistischen Teststärke für gewisse Aktivierungen gekommen sein, sodass oft keine „Cluster“ in den für emotionale Wahrnehmung postulierten Bereichen als signifikant eingestuft werden konnten und sich ein eher homogenes Bild für die emotionalen Bedingungen zeigte.

Die nachweisbaren Aktivierungsmuster beinhalteten beidseits „Cluster“ im insulären Kortex, in motorischen und visuellen Arealen. Weiters konnten Aktivierungen im lateralen orbitofrontalen und präfrontalen Kortex gefunden werden, wie es für Angst und Ärger erwartet wurde (Calder, Keane, Lawrence und

Manes, 2004; Murphy, Nimmo-Smith und Lawrence, 2003; Sabatinelli et al., 2011). Teilweise konnte fMRT-Aktivität in den Basalganglien beobachtet werden, was v.a. für die Ekelverarbeitung eine wichtige Rolle spielen dürfte (Phan, Wager, Taylor und Liberzon, 2003). Im Vergleich zur Studie von Jehna et al. (2011) zeigten sich wenige Unterschiede bei den Aktivierungsmustern für Emotionen, was damit zusammenhängen könnte, dass die Anzahl der ProbandInnen relativ gering war. Es könnte jedoch auch ein Indiz dafür sein, dass das verwendete Paradigma nicht ausreicht, um reproduzierbare Rückschlüsse auf emotionale Verarbeitungsmuster zu schließen. Für zukünftige Untersuchungen wäre es empfehlenswert, eine größere Anzahl an ProbandInnen zu rekrutieren. Dadurch könnte die statistische Teststärke für Aktivierungen in Bereichen, die vermutlich mit speziellen Emotionen in Zusammenhang stehen, erhöht und mögliche krankheitsbedingte Abweichungen von diesem Schema identifiziert oder auch das verwendete Paradigma infrage gestellt werden.

Gesunde ProbandInnen zeigten in den Gruppenvergleichen mehr „Cluster“ in temporalen (Gyri temporales mediales beziehungsweise inferiores) und motorischen Bereichen (Gyri pre- et postcentrales) als Menschen mit M. Parkinson. Dieser Unterschied war auch in der „On-Phase“ vorhanden, also unter parkinsonspezifischer Therapie, was darauf hindeutet, dass das kortikale Verarbeitungsmuster bei PatientInnen generell verändert ist. Außerdem zeigten Kontrollpersonen ein anderes Aktivierungsmuster im occipitalen Kortex als Erkrankte. Bei Letzteren waren verstärkt Bereiche aktiv, die spezifische Aufgaben der visuellen Wahrnehmung erfüllen (zum Beispiel der Gyrus fusiformis). Ein anderes neuronales Verarbeitungsmuster für visuelle Stimuli als bei gesunden Kontrollpersonen wurde auch von Cardoso et al. (2010) gefunden, und zwar unabhängig davon, ob eine Symptomatik wie z.B. optische Halluzinationen vorlag.

Die ProbandInnen hatten während der fMRT-Untersuchung die Aufgabe, das Geschlecht der Personen auf den präsentierten Bildern zu bestimmen, was aufgrund der nicht sichtbaren peripheren Gesichtsbereiche eine gewisse Herausforderung darstellte und daher auch andere Netzwerke involviert sein könnten, die zum Beispiel für das Arbeitsgedächtnis oder Aufmerksamkeit zuständig sind. So waren in der „Off-Phase“ vergleichsweise mehr frontale Bereiche aktiv. Dies kann dadurch erklärt werden, dass sich eine eingeschränkte

Basalganglienfunktion durch die gestörte Modulationsfunktion auch nachteilig auf intellektuelle Prozesse auswirken kann. Als Folge würden verstärkt andere Bereiche wie in diesem Fall assoziative, frontale Regionen rekrutiert, um das Defizit wieder ausgleichen zu können; bei Entgegenwirken der pathologischen Situation durch Medikation fehlt ein entsprechendes Aktivierungsmuster. Auch der Precuneus als assoziatives Areal (Cornette, Dupont, Salmon und Orban, 2001; Zysset, Huber, Ferstl und von Cramon, 2002) zeigte während der Aufgabe zur Geschlechtsdiskriminierung in der „Off-Phase“ größere Aktivität als in der „On-Phase“.

Eine weitere Besonderheit war der Nachweis von „Clustern“ im SMK, die nur in der „Off-Phase“ im Gruppenvergleich auftraten. Dies kann auch auf eine Verschiebung des Verarbeitungsmusters und die Rekrutierung anderer Hirnbereiche deuten, was nur unter Aussetzen der Medikamente auftritt, da damit die funktionelle Homöostase gestört wird. Eine andere mögliche Erklärung wäre, dass der SMK bei kognitiven Aufgaben mit aktiviert wird (Downar, Crawley, Mikulis und Davis, 2000; Hazeltine, Poldrack und Gabrieli, 2000). Weiters ist zu bedenken, dass während der Untersuchung durch das wiederholte Drücken eines Knopfes auch eine geringe motorische Komponente vorhanden war, die mit der Aktivierung des SMK zusammenhängen könnte.

Auch in anderen Studien zeigte sich in der „Off-Phase“ eine Hyperaktivität in den Gyri precentrales, die nach Medikamentengabe geringer ausgeprägt war (Haslinger et al., 2001; Tessa et al., 2010). In der Mehrzahl der Studien wurden im Gegensatz zu den vorliegenden Resultaten bei PatientInnen im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant kleinere Aktivierungsmuster im SMK gefunden (Haslinger et al., 2001; Tessa et al., 2010). Dies könnte damit zusammenhängen, dass in vielen Fällen in erster Linie ein motorischer Test durchgeführt wurde, der nicht unbedingt exekutive Funktionen erforderte.

Ein grundlegendes Problem beim Versuch, veränderte kortikale Verarbeitungsmuster zu identifizieren, stellt der Umstand dar, dass die Basalganglien ein modulierendes System verschiedener Netzwerke sind, die durch Dopamin selbst reguliert werden. Daher können ähnliche funktionelle Untersuchungen bei Beteiligung der Basalganglien unterschiedliche Ergebnisse liefern, die oft von der Aufgabe abhängig sind. Ein Review von Leh, Petrides und

Strafella (2010) fasst die unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf kortikale Aktivierungsmuster in Zusammenhang mit exekutiven Funktionen bei Menschen mit M. Parkinson zusammen: PatientInnen zeigten beim Lösen unterschiedlicher Tests im Vergleich zu Kontrollpersonen teils eine kortikale Hyper- und teils eine Hypoaktivität in präfrontalen Bereichen. Dies war davon abhängig, ob das Striatum bzw. der Ncl. caudatus während der Bearbeitung der Aufgabe mit aktiviert wurde. „Die Resultate deuten darauf hin, dass sowohl erhöhte als auch erniedrigte Aktivierungsmuster in präfrontalen Arealen während einer kognitiven Leistung auftreten können“ (Leh, Petrides und Strafella, S. 79). In anderen Studien wiederum unterschieden sich die Aktivierungsmuster von PatientInnen im Vergleich zu Kontrollpersonen nicht in präfrontalen Bereichen sondern nur durch fehlende Aktivität im Ncl. caudatus bzw. vermehrte Aktivität im Hippocampus.

Präfrontale Regionen sind in Bezug auf kognitive Funktionen auch mit frontalen und limbischen Regionen verbunden. Außerdem konnten in anatomischen Studien an Affen drei neuronale Schleifen identifiziert werden (Leh, Petrides und Strafella, 2010), die über die Basalganglien verlaufen und mit verschiedenen Funktionen zusammenhängen: das limbische System mit Afferenzen aus orbitofrontalem und präfrontalem Kortex, eine assoziative Schleife mit Afferenzen aus lateralen Regionen des präfrontalen Kortex, dem SMK und parietalen Arealen und als drittes sensomotorische Funktionen, die vom SMK und den Gyri pre- et postcentrales beeinflusst werden. Dies verdeutlicht die zugrunde liegende Verschachtelung der beteiligten neuronalen Systeme und zeigt, dass Dopamin bzw. dessen Fehlen nicht nur die Basalganglien beeinflusst. Damit sind allgemeingültige Aussagen zu einer Verschiebung des kortikalen Verarbeitungsmusters bei PatientInnen mit M. Parkinson nach derzeitigem Wissensstand noch nicht möglich.

In diesem Zusammenhang ist es auch sinnvoll, die fMRT als Surrogatsignal einer vermuteten neuronalen Aktivität kritisch zu betrachten. Auch wenn vieles darauf deutet, dass die gemessene Steigerung der Durchblutung einer Aktivierung der entsprechenden Hirnregion entsprechen könnte, bleibt es eine Annahme. Das Muster der tatsächlichen neuronalen Aktivität muss dem durch fMRT messbaren Schema nicht entsprechen; denkbar wären sowohl falsch positive als auch falsch negative „Cluster“. So zeigte eine Metaanalyse von Murphy, Nimmo-Smith und Lawrence (2003), dass nur bei fünf von acht Studien für die

Untersuchungsbedingung Angst fMRT-Aktivität in der Amygdala registriert werden konnten. Direkte Rückschlüsse und eine Exklusivität des Surrogatsignals für tatsächliche neuronale Aktivierungen sollten stets unter Vorbehalten bewertet werden.

In den „ROI“ – Analysen zeigte sich, dass die linke Insula und rechte Basalganglienabschnitte bei der Verarbeitung von Ekel eine Rolle spielen könnten. Die Aktivitäten von Globus Pallidus und Putamen auf der rechten Seite korrelierten positiv, was darauf hindeutet, dass beide Bereiche vermutlich an der Verarbeitung dieser Emotion beteiligt sind. Die Signalstärke der Basalganglien für die Bedingung Ekel vs. Neutral war bei PatientInnen sowohl in der „On-“ als auch in der „Off-Phase“ im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant niedriger.

Es zeigte sich jedoch nur in der Gruppe ohne Medikation ein Zusammenhang zwischen längerer Krankheitsdauer, geringerer Aktivität in Globus Pallidus/ Putamen und einem schlechteren Ergebnis beim Erkennen von ekelverzerren Gesichtsausdrücken. Daher könnte man vermuten, dass die Signalstärke in den Basalganglien mit fortschreitender Dauer der Krankheit allmählich nachlässt und dadurch die Verarbeitung von Ekel in Mitleidenschaft gezogen wird, was vielleicht durch eine parkinsonspezifische Therapie ausgeglichen werden kann. In der „Off-Phase“ korrelierte der Wert des UDPRS positiv mit der Signalstärke der rechten Basalganglienabschnitte. Das lässt sich vielleicht dadurch erklären, dass es zu einer dauerhaften Veränderung im neuronalen Netzwerk bei PatientInnen kommt, der nur von der Erkrankungsdauer, nicht jedoch vom Ausprägungsgrad der Symptome abhängt. Diese Beobachtungen sind jedoch nur eingeschränkt gültig, da durch die geringe Zahl an ProbandInnen die statistische Teststärke nur gering ist und einer Verifizierung durch Untersuchungen an mehr StudienteilnehmerInnen bedarf. Außerdem ergeben Korrelationsanalysen letztlich nur Hinweise, die eingehender abgeklärt werden sollten.

Diese Studie hatte eine Reihe von Einschränkungen. Zum einen sind die Ergebnisse nur teilweise repräsentativ, da nur ein spezielles Patientengut an einer fMRT-Studie teilnimmt. Freiwillige Versuchspersonen wiesen oft nur eine geringe Symptomatik auf, was Rückschlüsse auf alle Erkrankten nur mit Vorbehalten

ermöglicht. Die Gesamtzahl an ProbandInnen betrug neun pro Gruppe, was im Vergleich zu anderen fMRT-Studien eher gering war.

Bei dieser Studie war ein Linkshänder dabei. Seine Aktivierungsmuster waren nur geringfügig verschieden zu denen von Rechtshändern; ein Spiegeln der Aktivierungsmuster auf die andere Hemisphäre schien daher nicht notwendig zu sein. Die Durchschnittswerte für Bewegung während der fMRT – Untersuchung („mean displacement“) waren bei Personen mit M. Parkinson stärker ausgeprägt. Die Grenzwerte (absolut= 2mm, relativ= 0,1mm) wurden nur selten überschritten; dies ließ jedoch nicht vermeiden, da PatientInnen vor allem in einer „Off-Phase“ teils einen relativ starken Tremor aufwiesen. Dieser Umstand könnte auch die Aktivierung im SMK hervorgerufen haben, die ja nur bei Erkrankten ohne Medikamente nachgewiesen werden konnte.

Es bleibt auch zu berücksichtigen, dass die Reaktionszeit bei PatientInnen signifikant schlechter war, was zu falsch negativen Ergebnissen geführt haben könnte, wenn die Antwort zu spät erfolgte und dadurch nicht gewertet wurde. Die mit Kontrollpersonen vergleichbaren Ergebnisse bei der behavioralen Testung (Tab. 3) sprechen anscheinend dagegen, aber dies könnte auch Folge einer Verschleierung von signifikant besseren Ergebnissen in der PatientInnengruppe sein.

Eine weitere Limitation ist der Umstand, dass der verwendete behaviorale Test zur Emotionsdiskriminierung nicht standardisiert ist. Die Entscheidung dafür hatte verschiedene Gründe: Die verwendeten Bilder sollten denen während der fMRT – Untersuchung entsprechen, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Außerdem sollte der Schwierigkeitsgrad nicht zu groß sein, um auch klinische Populationen gut erfassen zu können (Jehna et al., 2011). Ein weiterer Grund lag in der geringen Vielfalt an deutschsprachigen standardisierten Tests wie z.B. dem „Vienna Emotion Recognition Task“. Durch die Verwendung des von Jehna et al. (2011) entwickelten Programms konnte ein Schwerpunkt auf einige wenige, gut unterscheidbare Emotionen gesetzt werden bei gleichzeitiger Reduktion der Bilder auf mimische Elemente ohne Peripherie (Haare, Halspartie).

Ein Vergleich der Emotionswahrnehmung zwischen mehreren Personen ist stets unter gewissen Vorbehalten zu sehen, da z.B. auch die Ekelsensitivität interpersonell variabel sein kann. Die Intensität des Erlebens hängt sowohl von

der genetischen Disposition als auch von der Sozialisation ab (Hennig 2009, S. 646). Man kann nicht unbedingt davon ausgehen, dass bei allen ProbandInnen die gleiche emotionale Quantität vorlag und damit möglicherweise die Vergleichbarkeit der Aktivierungsmuster eingeschränkt sein kann.

Des Weiteren zeigt Tabelle 3 dieser Studie, dass gesunde und erkrankte Personen nur in 66-76% der Fälle Emotionen richtig zuordnen konnten. Daher sind die Auswertungen der Aktivierungsmuster nur eingeschränkt gültig, denn in einigen Fällen wurden „Cluster“ für verschiedene Emotionen gemittelt und einem einzigen Gefühl zugeordnet, was postulierte Areale und mögliche Veränderungen der Emotionswahrnehmung falsch negativ erscheinen lassen könnte. Außerdem verdeutlichen die Ergebnisse der behavioralen Tests, dass es ganz allgemein schwierig ist, eine bestimmte emotionale Dimension experimentell zu erfassen, wenn sich die Wahrnehmung der ProbandInnen unterscheidet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keine signifikanten Unterschiede in der Fähigkeit zur Emotionsdiskriminierung und keine Veränderungen der vermuteten neuronalen Verarbeitungsmuster gefunden werden konnten, die spezifisch für die untersuchten Emotionen waren. Es fiel jedoch eine Verschiebung in den Aktivierungsmustern für alle Gesichtsausdrücke auf, die auf eine Rekrutierung von assoziativen Arealen in der „Off-Phase“ deutete. Dies könnte die Folge einer erhöhten kognitiven Leistung durch die Aufgabe der Geschlechtsdiskriminierung sein bei gleichzeitigem Fehlen eines funktionellen Ausgleichs durch parkinsonspezifische Therapie. Es gab auch Hinweise dafür, dass das Auftreten dieser Verschiebung nur von der Gesamtdauer der Erkrankung abhing und nicht vom Ausprägungsgrad der Symptomatik. Es konnten keine konkreten Rückschlüsse auf Veränderungen der neuronalen Verarbeitungsmuster bei PatientInnen gezogen werden, was vermutlich mit dem hohen Vernetzungsgrad der beteiligten Strukturen, einer eventuell ausgeprägten Plastizität, der geringen Probandenzahl und der relativ geringen Trefferquote beim richtigen Zuordnen von emotionaler Mimik zusammenhing.

In dieser Studie wurden PatientInnen und gesunde ProbandInnen mit einem intellektuell leicht fordernden Paradigma zur Emotionswahrnehmung untersucht, um Hinweise auf mögliche Unterschiede im zugrunde liegenden neuronalen Verarbeitungsnetzwerk zu finden. Diese primäre Hypothese konnte nicht bestätigt

werden; es gab jedoch generell andere Aktivierungsmuster im Gruppenvergleich und bei erkrankten Personen auch zwischen der „On-„ und „Off-Phase“. Dies deutet darauf hin, dass für die Lösung der gestellten Aufgabe jeweils andere Hirnareale genutzt wurden. Aufgrund dieser Beobachtung erscheint es vielversprechend, durch kognitiv fordernde Aufgaben die modulierende Funktion der Basalganglien mithilfe von Menschen mit M. Parkinson im Vergleich zu gesunden Personen weiter zu untersuchen.

5. Appendix

5.1. Literaturverzeichnis

- Assogna, F. et al., 2008. The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 18(11), pp.835-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707851> [Accessed October 21, 2011].
- Beatty, W.W. et al., 1989. Affective judgments by patients with Parkinson's disease or chronic progressive multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 27(4), pp.361-64.
- Beck, A.T. et al., 1961. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4, pp.561-71.
- Berendse, H.W. et al., 2011. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 310(1-2), pp.21-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21705022> [Accessed August 13, 2011].
- Bolam, J.P. et al., 2009. Basal Ganglia: Internal Organization. *Neuroscience*, pp.97-104.
- Calder, A.J. et al., 2004. Impaired recognition of anger following damage to the ventral striatum. *Brain: a journal of neurology*, 127(Pt 9), pp.1958-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289264> [Accessed July 29, 2011].
- von Campenhausen, S. et al., 2005. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 15(4), pp.473-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15963700> [Accessed July 17, 2011].
- Cardoso, E. et al., 2010. Abnormal visual activation in Parkinson's disease patients. *Mov Disord*, 25(11), pp.1590-6.
- Clare, S., 2006. Preparing MR Images for Statistical Analysis. Available at: http://users.fmrib.ox.ac.uk/~stuart/thesis/chapter_6/section6_2.html [Accessed January 17, 2012].
- Cornette, L. et al., 2001. The neural substrate of orientation working memory. *J Cogn Neurosci.*, 13(6), pp.813-28.
- Critchley, H. et al., 2000. Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *Human brain mapping*, 9(2), pp.93-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680766> [Accessed December 16, 2011].
- De Lau, L. & Breteler, M., 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5(6), pp.525-35.
- DeLong, M. & Wichmann, T., 2010. Changing views of basal ganglia circuits and circuit disorders. *Clin EEG Neurosci.*, 41(2), pp.61-7.

- De Rijk, M. et al., 2000. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), pp.21-3.
- Diener, H. & Putzki, N., 2008. Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme.
- Downar, J. et al., 2000. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat Neurosci*, 3(3), pp.277-83.
- Fahn, S. & Elton, R., 1987. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In S. Fahn et al., eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information, pp. 153–163, 293-304.
- Folstein, M.F. et al., 1990. *Mini-Mental-Status-Test (MMST)*, Göttingen: Beltz Test GMBH.
- Gallese, V., Keysers, C. & Rizzolatti, G., 2004. A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in cognitive sciences*, 8(9), pp.396-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15350240> [Accessed March 1, 2012].
- Galvan, A. & Wichmann, T., 2008. Pathophysiology of Parkinsonism. *Clin Neurophysiol.*, 119(7), pp.1459-74.
- Ganchar, S.T., 2007. Clinical Rating Scales. In S. Factor & W. Weiner, eds. *Parkinson's Disease: Diagnosis & Clinical Management*. New York: Demos Medical, p. 135f.
- Gray, H.M. & Tickle-Degnen, L., 2010. A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 24(2), pp.176-91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20230112> [Accessed August 23, 2011].
- Gupta, A., Dawson, V.L. & Dawson, T.M., 2008. What causes cell death in Parkinson's disease? *Annals of neurology*, 64 Suppl 2, pp.S3-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127586> [Accessed August 28, 2011].
- Haslinger, B. et al., 2001. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*, 124, pp.558-570.
- Hautzinger, M. et al., 1995. *Beck-Depressions-Inventar (BDI); Testhandbuch*, Bern: Hans Huber Verlag.
- Haxby, J., Hoffman, E. & Gobbini, M., 2000. The distributed human neural system for face perception. *Trends in cognitive sciences*, 4(6), pp.223-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10827445>.
- Hazeltine, E., Poldrack, R. & Gabrieli, J., 2000. Neural activation during response competition. *J Cogn Neurosci*, 12(Suppl 2), pp.118-29.
- Hennig, J., 2009. Ekel. In V. Brandstätter & J. Otto, eds. *Handbuch der allgemeinen Psychologie – Motivation und Emotion*. Göttingen: 2009, pp. 644-8.
- Hodapp, V. & Bongard, S., 2009. Ärger. In V. Brandstätter & J. Otto, eds. *Handbuch der allgemeinen Psychologie – Motivation und Emotion*. Göttingen: Hogrefe, p. 612.

- Hughes, A.J. et al., 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, (55), pp.181-184.
- Jankovic, J., 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(4), pp.368-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344392> [Accessed June 11, 2011].
- Jehna, M. et al., 2011. The functional correlates of face perception and recognition of emotional facial expressions as evidenced by fMRI. *Brain research*, 1393, pp.73-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21513918> [Accessed July 28, 2011].
- Lachenal-Chevallet, K. et al., 2006. Emotional facial expression recognition impairment in Parkinson disease. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 4(1), pp.61-7.
- Leh, S.E., Petrides, M. & Strafella, A.P., 2010. The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), pp.70-85. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3055448&tool=pmc&entrez&rendertype=abstract> [Accessed July 18, 2011].
- Lotze, M. et al., 2009. Reduced ventrolateral fMRI response during observation of emotional gestures related to the degree of dopaminergic impairment in Parkinson disease. *Journal of cognitive neuroscience*, 21(7), pp.1321-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752414>.
- Lücking, C.H. et al., 2009. Basalganglienerkrankungen. In A. Hufschmidt, C. Lückning, & S. Rauer, eds. *Neurologie compact - Leitfaden für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme, p. 287ff.
- Marder, K.S. & Jacobs, D.M., 2007. Dementia. In S. Factor & W. Weiner, eds. *Parkinson's Disease: Diagnosis & Clinical Management*. New York: Demos Medical, p. 151.
- Mattay, V.S. et al., 2002. Dopaminergic Modulation of Cortical Function in Patients with Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, pp.156-164.
- Murphy, F.C., Nimmo-Smith, I. & Lawrence, A.D., 2003. Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 3(3), pp.207-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14672157>.
- Oertel, W.H., 2006. Basalganglien - motorisches System. In W. Siegenthaler & H. Blum, eds. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Thieme, pp. 1063-7.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9, pp.97-113.
- Pavese, N. & Brooks, D.J., 2009. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochimica et biophysica acta*, 1792(7), pp.722-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992326> [Accessed September 5, 2011].
- Poustchi-Amin, M. et al., 2001. Principles and Applications of Echo-planar Imaging: A Review for the General Radiologist. *RadioGraphics*, 21, pp.767-779.

- Phan, K.L. et al., 2002. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, 16(2), pp.331-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12030820> [Accessed June 11, 2011].
- Sabatinelli, D. et al., 2011. Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage*, 54(3), pp.2524-33.
- Samii, A., 2007. Cardinal Features of Early Parkinson's Disease. In S. Factor & W. Weiner, eds. *Parkinson's Disease: Diagnosis & Clinical Management*. New York: Demos Medical, p. 47ff.
- Schmidt-Atzert, L., 2008. Klassifikation von Emotionen. In W. Janke, M. Schmidt-Daffy, & G. Debus, eds. *Experimentelle Emotionspsychologie*. Lengerich: Pabst Science Publishers, pp. 181-9.
- Schneider, F. et al., 2008. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 258 Suppl , pp.55-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18985296> [Accessed December 12, 2011].
- Simuni, T. & Sethi, K., 2008. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 64 Suppl 2, pp.S65-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127582> [Accessed June 23, 2011].
- Suslow, T. et al., 2006. Amygdala activation during masked presentation of emotional faces predicts conscious detection of threat-related faces. *Brain and cognition*, 61(3), pp.243-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16510224> [Accessed August 18, 2011].
- Suzuki, A. et al., 2006. Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain*, pp.707-717.
- Tessa, C. et al., 2010. Decreased and increased cortical activation coexist in de novo Parkinson's disease. *Exp Neurol.*, 224(1), pp.299-306.
- Troisi, E. et al., 2002. Emotional processing in Parkinson's disease. A study using functional transcranial doppler sonography. *Journal of neurology*, 249(8), pp.993-1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195443> [Accessed December 12, 2011].
- Wichmann, T., Smith, Y. & Vitek, J.L., 2007. Basal Ganglia: Anatomy and Physiology. In S. Factor & W. Weiner, eds. *Parkinson's Disease: Diagnosis & Clinical Management*. New York: Demos Medical, p. 247ff.
- Wicker, B. et al., 2003. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 40(3), pp.655-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14642287>.
- Zysset, S. et al., 2002. The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: an fMRI study. *Neuroimage*, 15(4), pp.983-91.

5.2. Liste der verwendeten Formulare

A1: Beck Depressions Inventar

SDI

Name: _____ Geschlecht: _____
Geburtsdatum: _____ Ausfülldatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

- A**
- 0 Ich bin nicht traurig.
 - 1 Ich bin traurig.
 - 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
 - 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.
- B**
- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
 - 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
 - 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
 - 3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.
- C**
- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
 - 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
 - 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
 - 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
- D**
- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
 - 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
 - 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
 - 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.
- E**
- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
 - 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
 - 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
 - 3 Ich habe immer Schuldgefühle.
- F**
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
 - 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
 - 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
 - 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu gehören.
- G**
- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
 - 1 Ich bin von mir enttäuscht.
 - 2 Ich finde mich fürchterlich.
 - 3 Ich hasse mich.
- H**
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
 - 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
 - 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
 - 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.
- I**
- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
 - 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
 - 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
 - 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.
- J**
- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
 - 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
 - 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
 - 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

_____ Subtotal Seite 1

The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, Inc.
Copyright © 1978 by Aron T. Beck. All rights reserved.
Deutsche Ausgabe 1992 bei Verlag Hans Huber, Bern.
Das Fotokopieren und Nachdrucken dieses Fragebogens ist nicht erlaubt.

Fortsetzung auf der Rückseite

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszu- sehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, daß in meinem Aussehen Veränderungen eintreten.
- 3 Ich finde mich häßlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

JA NEIN

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

_____ Subtotal Seite 2

_____ Subtotal Seite 1

_____ Summenwert

A2: Edinburgh Handedness Inventory

Versuchspersonencode: _____

Edinburgh Handedness Inventory

Bitte kreuzen Sie an, welche Hand Sie bei folgenden Aktivitäten benutzen.
Nur wenn Sie beide Hände etwa gleich häufig benutzen, wählen Sie bitte "**Beide**".
Wenn Sie für eine bestimmte Tätigkeit niemals die andere Hand benutzen, wählen Sie bitte "**Nein**".

Wenn Sie...	Welche Hand benutzen Sie?	Benutzen Sie jemals die andere Hand?
...schreiben:	Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
...malen:	Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
...etwas werfen:	Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
...eine Schere benutzen:	Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
...sich die Zähne putzen:	Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
...ein Messer benutzen (ohne Gabel):	Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
...einen Löffel benutzen:	Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
...einen Besen benutzen (obere Hand am Stiel):	Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
...ein Streichholz anzünden:	Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
...eine Schachtel öffnen (Hand am Deckel):	Links <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Beide <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Summe:	Links: Rechts: Beide:	

A3: Mini Mental State Examination

Mini-Mental-Status-Test

MMST

Name _____ geb. _____ Jahre _____

Testdatum _____ Geschlecht männlich weiblich

Schulbildung _____ Beruf _____

1. Orientierung Jeweils 1 Pkt. für jede richtige Antwort

Score

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 1. Datum | <input type="checkbox"/> |
| 2. Wochentag | <input type="checkbox"/> |
| 3. Monat | <input type="checkbox"/> |
| 4. Jahr | <input type="checkbox"/> |
| 5. Jahreszeit | <input type="checkbox"/> |
| 6. Bundesland | <input type="checkbox"/> |
| 7. Land | <input type="checkbox"/> |
| 8. Stadt | <input type="checkbox"/> |
| 9. Klinik/Praxis/Altersheim | <input type="checkbox"/> |
| 10. Stockwerk | <input type="checkbox"/> |

Σ

2. Merkfähigkeit VL nennt nebenstehende Begriffe und fordert Pb anschließend zur Reproduktion auf; es wird 1 Pkt. für jede richtige Antwort vergeben. Bitte Pb daran erinnern, sich die Worte zu merken.

- | | |
|-------------|--------------------------|
| 11. «Auto» | <input type="checkbox"/> |
| 12. «Blume» | <input type="checkbox"/> |
| 13. «Kerze» | <input type="checkbox"/> |

Σ

Wenn nicht alle 3 Begriffe genannt wurden, erneute Darbietung durch den VL usw.; max. 6 Wiederholungen.

Anzahl der Versuche bis zur vollständigen Reproduktion der 3 Wörter:

3. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit In 7-er-Schritten, beginnend bei 100, rückwärts zählen; Abbruch bei 5 Antworten; 1 Pkt./richtige Antwort. Bei falscher Antwort richtiges Ergebnis nennen. Von korrektem Ergebnis aus folgt die nächste Subtraktion.

- | | |
|----------|--------------------------|
| 14. «93» | <input type="checkbox"/> |
| 15. «86» | <input type="checkbox"/> |
| 16. «79» | <input type="checkbox"/> |
| 17. «72» | <input type="checkbox"/> |
| 18. «65» | <input type="checkbox"/> |

Σ

Bei Akalkulie alternativ: Radio rückwärts buchstabieren o-i-d-a-r

max. 5 Pkt

4. Erinnerungsfähigkeit Den Pb nach den bei 2. genannten Wörtern fragen; 1 Pkt./richtige Nennung.

- | | |
|-------------|--------------------------|
| 19. «Auto» | <input type="checkbox"/> |
| 20. «Blume» | <input type="checkbox"/> |
| 21. «Kerze» | <input type="checkbox"/> |

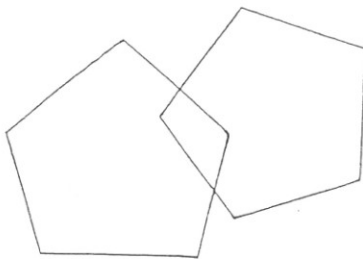
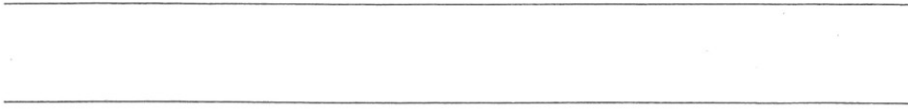
Σ

5. Sprache 1 Pkt. für jede korrekte Antwort/Handlung.

- | | |
|--|--------------------------|
| 22. Armbanduhr benennen | <input type="checkbox"/> |
| 23. Bleistift benennen | <input type="checkbox"/> |
| 24. Nachsprechen des Satzes: «Sie leiht ihm kein Geld mehr»
Kommandos befolgen: | <input type="checkbox"/> |
| 25. Blatt Papier in die rechte Hand | <input type="checkbox"/> |
| 26. – in der Mitte falten | <input type="checkbox"/> |
| 27. – auf den Tisch legen | <input type="checkbox"/> |
| 28. Anweisung auf der Rückseite dieses Blattes vorlesen und befolgen | <input type="checkbox"/> |
| 29. Schreiben eines vollständigen Satzes (Rückseite) | <input type="checkbox"/> |
| 30. Nachzeichnen (Rückseite) | <input type="checkbox"/> |

Σ

Bitte schließen Sie die Augen!



A4: Unified Parkinson Disease Rating Scale

4. Handbewegungen: (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert). (R = rechts, L = links)

0 - Normal.
 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

5. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronation-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig)

0 - Normal.
 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

6. Agilität der Beine: (Der Patient klopf in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen)

0 - Normal.
 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

7. Aufstehen vom Stuhl: (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geraden hölzernen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen)

0 - Normal.
 1 - Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.
 2 - Stößt sich an den Armlehnen hoch.
 3 - Neigt zum Zurückfallen und muß es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.
 4 - Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

8. Haltung:

0 - Normal aufrecht.
 1 - Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.
 2 - Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.
 3 - Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.
 4 - Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

9. Gang:

0 - Normal.
 1 - Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
 2 - Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trüppeln, kurze Schritte oder Propulsion.
 3 - Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
 4 - Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

B. Klinische Fluktuationen

36. Lassen sich „Off“-Perioden z.B. zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme voraussagen?
 0 - Nein.
 1 - Ja.

37. Sind „Off“-Perioden zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme vorhersagbar?
 0 - Nein.
 1 - Ja.

38. Treten „Off“-Perioden plötzlich auf, z.B. innerhalb von wenigen Sekunden?
 0 - Nein.
 1 - Ja.

39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagtäglich durchschnittlich im „Off“-Stadium?
 0 - Überhaupt nicht.
 1 - 1-25 % des Tages.
 2 - 26-50 % des Tages.
 3 - 51-75 % des Tages.
 4 - 76-100 % des Tages.

C. Anderweltliche Komplikationen

40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?
 0 - Nein.
 1 - Ja.

41. Leidet der Patient an Schlafstörungen, z.B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?
 0 - Nein.
 1 - Ja.

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?
 0 - Nein.
 1 - Ja.

Blutdruck - RR _____ / _____ mmHg
 Pulsfrequenz _____ min⁻¹
 Körpergewicht _____ kg

V. Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr

Stadium 0 - Keine Anzeichen der Erkrankung.
 Stadium 1 - Einseitige Erkrankung.
 Stadium 1,5 - Einseitige und axiale Beteiligung.
 Stadium 2 - Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung.
 Stadium 2,5 - Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest.
 Stadium 3 - Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung; leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig.
 Stadium 4 - Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen.
 Stadium 5 - Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig.

30. Haltungsstabilität: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen gerade steht. Der Patient ist darauf vorbereitet)

0 - Normal.
 1 - Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
 2 - Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.
 3 - Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
 4 - Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderter Amplitude der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

0 - Keine.
 1 - Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
 2 - Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch als abgesetzte Amplitude.
 3 - Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
 4 - Ausgeprägte Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

A. Dyskinesien

32. Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf? (Anamnestic Angaben)

0 - Keine.
 1 - 1-25 % des Tages.
 2 - 26-50 % des Tages.
 3 - 51-75 % des Tages.
 4 - 76-100 % des Tages.

33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien? (Anamnestic Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden)

0 - Keine Behinderung.
 1 - Leichte Behinderung.
 2 - Mäßige Behinderung.
 3 - Starke Behinderung.
 4 - Vollständige Behinderung.

34. Schmerzhaftes Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?
 0 - Keine schmerzhaften Dyskinesien.
 1 - Leicht.
 2 - Mäßig.
 3 - Stark.
 4 - Ausgeprägt.

35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen: (Anamnestic Angaben)

0 - Nein.
 1 - Ja.

VI. Modifizierte Schwab- und England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens

100% - Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.
 90% - Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten und Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewußt.
 80% - Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewußt.
 70% - Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muß einen großen Teil des Tages auf die Verrichtungen verwenden.
 60% - Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung. Fehler manchmal unmöglich.
 50% - Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem.
 40% - Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige allein sehr langsam.
 30% - Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.
 20% - Kann nichts allein tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.
 10% - Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.
 0% - Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhlentleerung sind ausgefallener Bettlägeriger.