

**Aus der Klinik für Neurologie  
der Universität zu Lübeck**

**Direktor: Prof. Dr. Thomas Münte**

---

**Kompensatorische neuronale Mechanismen beim Erkennen von  
emotionalen Gesichtsausdrücken bei Trägern einer Parkin-  
Genmutation**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Benjamin Sack  
aus Lübeck  
Lübeck 2014

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. Silke Anders

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: PD Dr. med. Kamila Jauch-Chara

Tag der mündlichen Prüfung: 22.04.2015

Zum Druck genehmigt. Lübeck den 04.05.2015

Promotionskommission der Sektion Medizin

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen .....	5
Glossar .....	8
1 Einleitung .....	12
1.1 Das Parkinson-Syndrom .....	13
1.1.1 Geschichtlicher Überblick .....	13
1.1.2 Ursachen/Prävalenz .....	14
1.1.3 Genetische Komponente der Parkinson-Erkrankung .....	15
1.1.4 Pathomechanismus .....	17
1.1.5 Klinik .....	19
1.1.6 Diagnostik bei Parkinson-Syndromen .....	21
1.1.7 Therapie .....	22
1.1.8 Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	24
1.2 Die Spiegelneurone des Menschen .....	25
1.3 Zielsetzung dieser Arbeit .....	26
2 Methoden .....	28
2.1 Studienteilnehmer .....	28
2.2 Studiendesign .....	30
2.3 Verhaltensexperiment .....	30
2.4 fMRT-Untersuchung .....	31
2.5 Datenerfassung .....	34
2.6 Analyse der fMRT-Daten .....	34
2.6.1 Manipulation check .....	36
2.6.2 Vergleich der Gruppen .....	36
2.6.3 Korrelationsanalyse .....	36
3 Ergebnisse .....	38
3.1 Verhaltensexperiment .....	38
3.2 fMRT-Untersuchung .....	40
3.3 Abweichende Hirnaktivität bei Parkin-Mutationsträgern .....	42
3.4 Korrelation zwischen Hirnaktivität und Fähigkeit zur Emotionserkennung/empfundener Freude .....	43

4	Diskussion .....	46
4.1	Spiegelneurone im <i>GFI op</i> .....	47
4.2	Kompensation motorischer Symptome im prämotorischen und motorischen Kortex .....	47
4.3	Kompensation nicht-motorischer Symptome im <i>GFI op</i> .....	48
4.4	ToM-Defizite bei Parkin-Mutationsträgern .....	49
4.5	Grenzen unserer Studie / Ausblick .....	50
5	Zusammenfassung .....	53
6	Literaturverzeichnis .....	55
7	Danksagung .....	64
8	Lebenslauf .....	65

## Abkürzungen

BA	„Brodmann-Areal“
BDI	„Becks Depression Inventory“; klinischer psychodiagnostischer Test in Fragebogenform zur Selbstbeurteilung, mit welchem Vorhandensein und Schwere von Symptomen einer Depression gemessen werden
EPI	„Echo Planar Imaging“; elektromagnetische Pulssequenz bei fMRT-Untersuchungen, mit welcher durch schnellen Wechsel des Gradientenfeldes eine komplette Schicht des zu untersuchenden Gewebes nach einer einzigen Anregung aufgenommen werden kann
FDR	„false-discovery-rate“; Anteil der falsch-positiven Testergebnisse an allen positiven Testergebnissen
FEEST	„Facial Expression of Emotions: Stimuli and Test“; Test zur Überprüfung der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken; Es werden Bilder der sechs Grundemotionen (Angst, Ärger, Ekel, Freude, Trauer, Überraschung) verwendet
fMRT	„funktionelle Magnetresonanztomographie“; Bildgebendes Verfahren mit welchem mittels des BOLD-Effektes (s. Glossar) indirekt Rückschlüsse auf die Aktivierung von Hirnarealen gezogen werden können
<i>GFI op</i>	<i>Gyrus frontalis inferior pars opercularis</i>

GLM	„Generalisiertes Lineares Modell“; Statistische Methode, welche erwartete BOLD-Aktivierungen modelliert und versucht, damit die tatsächlich gemessene BOLD-Aktivität statistisch zu erklären
GPI	<i>Globus pallidus internus</i>
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
L-Dopa	„L-3,4-Dihydroxyphenylalanin“; Vorstufe verschiedener Neurotransmitter wie z.B. Dopamin; Therapeutisch wird es in der Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt, um einen Dopaminmangel auszugleichen
MEG	„Magnetoenzephalographie“; Bildgebendes Verfahren mit welcher Änderungen der magnetischen Eigenschaften des Gehirns, die bei der neuronalen Aktivierung entstehen, dargestellt werden. Somit können indirekt Rückschlüsse auf Hirnaktivität gezogen werden
OFC	orbitofrontaler Kortex
PDQ-39	„Parkinson´s Disease Questionnaire“; klinischer Fragebogen zur Selbstbeurteilung durch den Patienten. Er dient zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Parkinson-Patienten
PET	„Positronen-Emissions-Tomographie“; Bildgebendes Verfahren, bei dem mittels extern zugeführter

radioaktiver Substanzen Stoffwechselfvorgänge im Körper sichtbar gemacht werden können

SPM	„Statistical parametric mapping“; Computerprogramm zur Vorverarbeitung und statistischen Auswertung funktioneller MRT- oder PET Daten
TE	Echozeit (MRT-Systemparameter); Sie bezeichnet die Zeit zwischen Anregung des zu messenden Gewebes und der Signalmessung.
TR	Pulswiederholzeit (MRT-Systemparameter); Sie bezeichnet die Zeit zwischen zwei Anregungen des zu messenden Gewebes. Innerhalb einer TR wird ein kompletter Datensatz des zu messenden Gewebes aufgenommen.
ToM	„Theory of mind“; Fähigkeit, eine Annahme über Bewusstseinsvorgänge in anderen Personen zu machen, also Gefühle, Bedürfnisse, Ideen, Absichten, Erwartungen und Meinungen zu vermuten
UPDRS	„Unified Parkinson's Disease Rating Scale“; klinische Skala zur Fremdbeurteilung. Die Skala dient der Verlaufsbeobachtung bei Morbus Parkinson und wird eingeteilt in: I: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung II: Aktivitäten des täglichen Lebens III: Motorische Untersuchung IV: Komplikationen der Behandlung

## Glossar

Akinese	Verminderte körperliche Beweglichkeit, die sich bei Parkinson-Patienten z.B. durch fehlendes Mitschwingen der Arme beim Gehen, kleinschrittiges Gangbild mit erhöhter Wendeschrittzahl, einer Hypomimie (s. Glossar), seltenerem Schlucken (mit daraus resultierendem Speichelfluss) oder Störungen beim Starten einer Bewegung äußert.
BOLD-Effekt	„Blood-Oxygenation-Level Dependent-Effekt“; Der BOLD-Effekt ist ein in der funktionellen Magnetresonanztomographie benutzter Effekt, mit dem indirekt neuronale Aktivität im Gehirn dargestellt werden kann. Der BOLD-Effekt basiert auf der hämodynamischen Antwort auf einen Reiz, die zu einem veränderten Gehalt an desoxygeniertem Hämoglobin im Blut führt.
Cluster	Gruppe benachbarter voxel mit gleicher Funktion
Conjoint-Conjunction-Analyse	Statistisches Analyseverfahren, mit dem Hirnregionen detektiert werden, die in zwei Bedingungen statistisch signifikant aktiviert sind (d.h. <i>sowohl in der einen, als auch in der anderen</i> Bedingung)
Einzelzelleableitung	Messung elektrischer Aktivität einer Zelle, meist einer Nervenzelle, mittels einer Elektrode
Freezing	plötzlich einsetzende Bewegungsblockade, die bei Parkinson-Patienten insbesondere beim Starten einer Bewegung auftritt

Global-Conjunction-Analyse	Statistisches Analyseverfahren, mit dem Hirnregionen detektiert werden, die entweder in einer ersten oder in einer zweiten Bedingung statistisch signifikant aktiviert sind (d.h. <i>entweder in der einen oder in der anderen</i> Bedingung)
Hypomimie	Häufiges Symptom der Parkinson-Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium mit weitgehend ausdruckslosem Gesichtsausdruck und einer zunehmenden Unfähigkeit, emotionale Gesichtsausdrücke auszuführen (sog. „Maskengesicht“)
Normalisierung	Anpassung der individuellen Anatomie jedes Probanden auf einen standardisierten Raum; z.B. MNI-Raum (Montreal Neurological Institute) oder den Talairach-Atlas (Bestandteil der Vorverarbeitung von fMRT-Daten)
On-Phase	Zeitraum, in denen die medikamentöse Behandlung Parkinson-Symptome verringert/aufhebt. Ziel der medikamentösen Therapie sind möglichst lange „on“- und kurze/keine „off“-Phasen
Off-Phase	Zeitraum, in denen die medikamentöse Parkinson-Behandlung Symptome nicht verringert/aufhebt. Zu Studienzwecken kann die off-Phase durch Weglassen der Medikamente induziert werden

Posturale Instabilität	Störung der aufrechten Körperhaltung durch mangelhafte Halte- und Stellreflexe. Diese zeigt sich bei Parkinson-Patienten z.B. durch eine gebückte Körperhaltung und eine erhöhte Fallneigung
Realignment/Unwarping	Korrektur von Bewegungsartefakten in fMRT-Daten, die z.B. durch Kopfbewegungen während der Untersuchung entstanden sind (Bestandteil der Vorverarbeitung von fMRT-Daten)
Region-of-Interest-Analyse	Analyse einer bestimmten Region in MRT-Daten; die Region wird entweder manuell durch den Benutzer definiert oder durch eine Auswertesoftware bestimmt.
resting-state fMRT	MRT-Untersuchungsverfahren, in dem die Hirnaktivität gemessen wird, während der Proband keine äußeren Stimuli erhält oder Aufgaben ausführt. Mit dieser Messmethode sollen „spontane“ Veränderungen des BOLD-Signals erfasst und so Rückschlüsse auf die funktionelle Konnektivität gezogen werden.
Rigor	Erhöhter Muskeltonus der Skelettmuskulatur, welcher sich bei Parkinson-Patienten z.B. durch einen fühlbaren Widerstand bei passiver Bewegung der Extremitäten (sog. Zahnradphänomen) äußert
slice acquisition time correction	Korrektur der unterschiedlichen Akquisitionszeiten von einzelnen Schichten bei fMRT-Daten (Bestandteil der Vorverarbeitung von fMRT-Daten)

räumliche Glättung	Die „räumliche Glättung“ von fMRT-Daten dient der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (Bestandteil der Vorverarbeitung von fMRT-Daten)
Tesla	Physikalische Einheit, in der die Stärke eines Magnetfeldes angegeben wird. In der Regel werden bei MRT-Untersuchungen Scanner mit Feldstärken von 1,5 oder 3 Tesla verwendet.
Tremor	unwillkürliche rhythmische Muskelkontraktionen, welche sich bei Parkinson-Patienten häufig durch ein „Zittern“ der oberen Extremität in Ruhe äußern. Der Tremor bei IPS-Patienten ist mittelfrequent (ca. 5 Hz) und verstärkt sich z.B. in Stresssituationen.

## 1 Einleitung

Das Parkinson-Syndrom bezeichnet ein neurologisches Krankheitsbild, welches sowohl motorische als auch nicht-motorische Symptome beinhaltet. Diese werden durch Funktionsverluste von Neuronen in den Basalganglien, insbesondere in der *pars compacta* der *Substantia nigra*, ausgelöst. Die motorischen Kardinalsymptome sind der Ruhetremor (s. Glossar), der Rigor (s. Glossar), die Brady- oder Akinese (s. Glossar), sowie die posturale Instabilität (s. Glossar). Neben diesen typischen motorischen Defiziten treten regelmäßig auch nicht-motorische Störungen, wie z.B. kognitive und affektive Defizite auf. Unter anderem ist die Fähigkeit zum Erkennen von Emotionen ein kontrovers diskutiertes Thema, da es gegensätzliche Studienergebnisse zur Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gibt. Immer wieder wurde ein Defizit in der Fähigkeit zum Erkennen der sog. „Grundemotionen“ (Angst, Ärger, Ekel, Freude, Trauer und Überraschung) bei Parkinson-Patienten beobachtet (z.B. Sprengelmeyer et al., 2003; Dujardin et al., 2004; Lawrence et al., 2007; Suzuki et al., 2006). Insbesondere scheint die Fähigkeit zum Erkennen von negativen Emotionen wie Ärger, Ekel und Trauer bereits bei Patienten in frühen Stadien der Erkrankung beeinträchtigt zu sein (Baggio et al., 2012; Saenz et al., 2012; Hipp et al., 2014). Allerdings wurde in anderen Studien (z. B. Adolphs et al., 1998; Pell und Leonard, 2005) kein Defizit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken bei Parkinson-Patienten gefunden. Die gegensätzlichen Ergebnisse der Studien zur Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken bei Parkinson-Patienten könnten darauf zurückzuführen sein, dass Parkinson-Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung untersucht wurden und dass Parkinson-Patienten auftretende Defizite in früheren Stadien noch kompensieren können.

Wir stellten uns die Frage, ab welchem Stadium der Erkrankung Einschränkungen beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken auftreten. Wir untersuchten, ob sich dieses Defizit auch bereits bei klinisch asymptomatischen Parkin-Mutationsträgern zeigen würde und ob bei den Parkin-Mutationsträgern im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Veränderungen in der Hirnaktivierung in bestimmten Arealen zu beobachten seien, während sie emotionale Gesichtsausdrücke beobachten und selbst zeigen.

In PET-Studien (Positronen-Emissions-Tomographie; s. Glossar) wurde bei heterozygoten Parkin-Mutationsträgern eine deutliche Abnahme des FDOPA-Metabolismus (18F-fluoro-L-DOPA) im *Putamen* gezeigt, ohne dass die Probanden klinische motorische Symptome zeigten (z.B. Hilker et al., 2001,2002).

Zudem fand sich in einer ebenfalls zuvor durchgeführten fMRT-Studie mit asymptomatischen Parkin-Mutationsträgern eine erhöhte prämotorische und motorische Aktivität während die Probanden Fingerbewegungen ausführten (Buhmann et al., 2005).

In mehreren fMRT-Studien (funktionelle Magnetresonanztomographie; s. Glossar) wurde eine stärkere Aktivierung des ventrolateralen prämotorischen Kortex (*GFI op, BA 44/6; Gyrus frontalis inferior pars opercularis*) sowohl beim aktiven Ausführen als auch beim Beobachten von emotionalen Gesichtsausdrücken berichtet (Carr et al., 2003; Leslie et al., 2004; Hennenlotter et al., 2005; van der Gaag et al., 2007). Dies führte zu der Vermutung, dass im *GFI op* sog. Spiegelneurone vorhanden sind. Diese unterstützen, so die Annahme, die Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken durch ihre Eigenschaft, sowohl zu feuern wenn ein emotionaler Gesichtsausdruck aktiv ausgeführt wird als auch, wenn dieser lediglich passiv beobachtet wird (Adolphs et al., 2000; Gallese, 2003; Decety und Jackson, 2004; Bastiaansen et al., 2009; Iacoboni, 2009). Wir vermuteten im *GFI op* eine veränderte Hirnaktivität bei den Parkin-Mutationsträgern während diese emotionale Gesichtsausdrücke selbst zeigen und während sie diese passiv beobachten. Eine stärkere Aktivierung in diesem Bereich könnte ein Anhalt für einen Kompensationsmechanismus sein, der es den Parkin-Mutationsträgern ermöglicht, bereits latent vorhandene Defizite in der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken auszugleichen.

## **1.1 Das Parkinson-Syndrom**

### **1.1.1 Geschichtlicher Überblick**

Das Parkinson-Syndrom wurde erstmalig im Jahre 1817 von James Parkinson in der Arbeit „An essay on the shaking palsy“ anhand von sechs Fällen beschrieben. In seinem Essay beschreibt Parkinson, dass die Krankheit mit einem einseitigen Tremor begänne, der innerhalb eines Jahres auch kontralateral auftrete. Folgend käme es zum

vornübergebeugten, kleinschrittigen Gangbild und einer generalisierten Verlangsamung. Neben einer Fallneigung trete schließlich die Bettlägerigkeit und totale Hilflosigkeit auf, wobei die kognitiven Fähigkeiten bis zum Tode erhalten blieben. Das motorische Kardinalsymptom Rigor wurde von Parkinson jedoch nicht erwähnt (Thümler, 2002).

Nachdem immer wieder ein Zelluntergang in der *Substantia nigra* als Ursache des Parkinson-Syndroms vermutet wurde, lieferte Tretiakoff im Jahre 1919 die Bestätigung dieser These mittels einer neuropathologischen Studie an Gehirnen verstorbener Parkinson-Patienten, an welchen er eine deutliche Abnahme der Neuronen in der *Substantia nigra* im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen konnte. Im Jahre 1960 entdeckten Ehringer und Hornykiewicz den Dopaminmangel im *Pallidum*, *Nucleus caudatus* und der *Substantia nigra* bei Parkinson-Patienten, indem Sie in Gehirn-Gewebeproben von verstorbenen Parkinson-Patienten und Gesunden den Dopamingehalt bestimmten (Ehringer und Hornykiewicz, 1960; Thümler, 2002).

Therapeutisch versuchte Ordenstein 1867, die cholinerge Erregungsübertragung mit Extrakten aus der Tollkirsche zu hemmen. Dieser Therapieversuch wurde ab Mitte des 20. Jahrhunderts mit synthetischen Anticholinergika weitergeführt. Später wurde diese Therapie durch stereotaktische Behandlungen ergänzt. 1961 fanden erste klinische Einsätze von L-Dopa (s. Glossar) statt. Zusätzlich etablierten sich weitere medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten mittels Amantadin (entdeckt von Schwab et al., 1962), Benserazid (entdeckt von Birkmayer und Mentasi, 1967), Bromocriptin (entdeckt von Calne et al., 1974) und Selegilin (entdeckt von Birkmayer et al., 1975). Des Weiteren reihte sich die von Benabid et al. (1991) entwickelte Tiefenhirnstimulation in die Therapieoptionen ein (Thümler, 2002). Zukünftig könnten auch weitere Therapieoptionen wie z.B. die Transplantation von fetalen- oder Stammzellen hinzukommen.

### **1.1.2 Ursachen/Prävalenz**

In 75% der Parkinson-Erkrankungen findet sich keine familiäre Häufung, so dass hier vom idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) gesprochen wird. In 10% der Parkinson-Erkrankungen liegt eine familiäre Häufung vor, wobei die Anlagen autosomal dominant oder rezessiv vererbt werden. In den restlichen Fällen liegt ein sekundäres Parkinson-

Syndrom vor, welches zum Beispiel durch Entzündungen, Durchblutungsstörungen, Medikamente, Toxine, Tumoren oder Traumata hervorgerufen sein kann (Dauer und Przedborski, 2003). Aktuell tritt die Parkinson-Erkrankung in Deutschland insgesamt mit einer Häufigkeit von 100 bis 200 Betroffenen pro 100.000 Einwohnern auf (<http://www.onmeda.de/krankheiten/parkinson-definition-haeufigkeit-1472-3.html>; Stand: 28.07.2014), wobei der durchschnittliche Krankheitsbeginn im Alter von 55 Jahren liegt und die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt. Bei den über 60-jährigen sind 1-2% betroffen, bei den über 85-jährigen 4-5% (Giasson und Lee, 2001).

### 1.1.3 Genetische Komponente der Parkinson-Erkrankung

Verschiedene genetische Mutationen können zur Ausbildung von Parkinson-Syndromen führen (Tabelle 1). Zum Beispiel sind Mutationen im Parkin-Gen verantwortlich für eine autosomal-rezessiv vererbte Form des Parkinson-Syndroms, die bereits im frühen Lebensalter symptomatisch wird (Kitada et al., 1998).

Locus	Chromosom	Genprodukt	Erbgang	Symptome
Park 1	4q21	A-Synuklein	AD	Tremor im frühen Lebensalter
Park 2	6q25.2-q27	Parkin	AR	Juvenile Parkinson-Symptome; Dystonie und L-Dopa-induzierte Dyskinesie
Park 3	2p13	Unbekannt	AD	Rapid progressive Demenz
Park 4	4p15	Unbekannt	AD	Rapid progressive Demenz und Tremor
Park 5	4p14	UCH-L1	AD	Keine
Park 6	1p36	PINK1	AR	Juvenile Parkinson-Symptome; langsame Progression
Park 7	1p36	DJ-1	AR	Psychiatrische Symptome
Park 8	12p11.2-q13.1	Unbekannt	AD	Keine
Park 9	1p36	Unbekannt	AR	Blicklähmung; Demenz

**Tabelle 1. Übersicht der erblichen Parkinson-Syndrome** AR= autosomal-rezessiv; AD = autosomal-dominant (Übersetzt und modifiziert aus: Vila und Przedborski, 2004)

Bislang konnten nur wenige Parkin-assoziierte Parkinson-Fälle neuropathologisch analysiert werden. Hierbei zeigten Patienten mit homozygoten Mutationen des Parkin-Gens einen weitgehend selektiven Verlust von dopaminergen Neuronen in der *Substantia nigra* und im *Locus coeruleus* (Mizuno et al., 2001).

Eine aktuelle Studie zeigt, dass früh erkrankte homozygote Parkin-Mutationsträger mit langer Krankheitsdauer im Vergleich zu IPS-Patienten mit gleicher Krankheitsdauer geringere Einschränkungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und räumlichem Vorstellungsvermögen zeigen und dass die motorischen Symptome in der „on“-Phase (siehe Glossar), gemessen am UPDRS-III-Score (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; siehe Glossar) bei gleicher Krankheitsdauer geringer ausgeprägt sind (Alcalay et al., 2014). Allerdings sollte hierbei bedacht werden, dass das Erkrankungsalter bei homozygoten Parkin-Mutationsträgern deutlich niedriger ist, als beim IPS und somit auch bei gleicher Krankheitsdauer ein insgesamt geringeres Risiko für Komorbiditäten besteht.

Bei heterozygoten Parkin-Mutationsträgern kann bislang nicht abgeschätzt werden, wie hoch das tatsächliche Risiko ist, eine Parkinson-Erkrankung zu entwickeln. Heterozygote Parkin-Mutationsträger weisen zwar statistisch ein höheres Risiko auf, im höheren Lebensalter an Parkinson zu erkranken (Pramstaller et al., 2005), allerdings gibt es auch Studienergebnisse die zeigen, dass es große Familien von Parkin-Mutationsträgern gibt, bei deren Mitgliedern keine klinische Symptome auftreten (Klein et al., 2007).

In PET-Studien wurde bei heterozygoten Parkin- und PINK1-Mutationsträgern eine deutliche Abnahme des FDOPA-Metabolismus im *Putamen* gezeigt, ohne dass die Probanden klinische motorische Symptome zeigten (Hilker et al., 2001, 2002; Khan et al., 2002, 2005; Scherfler et al., 2004; Pavese et al., 2009; Guo et al., 2011). Daher kann angenommen werden, dass sich die Parkin- und PINK1-Mutationsträger in einem „präklinischen“ Zustand befinden, in dem sich zwar strukturelle und funktionelle Veränderungen, jedoch keine klinischen Symptome nachweisen lassen.

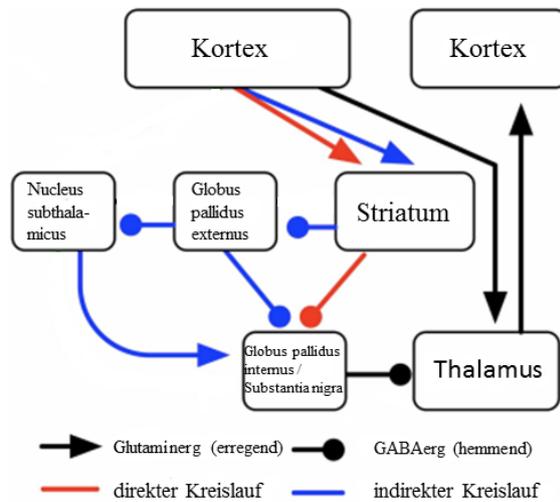
#### 1.1.4 Pathomechanismus

Ausgangsort für die Entstehung des Parkinson-Syndroms sind die Basalganglien, welche aus dem *Corpus striatum* (mit *Nucleus caudatus* und *Putamen*), dem *Globus pallidus*, dem *Nucleus subthalamicus* und der *Substantia nigra* bestehen (DeLong et al., 2007). Die Basalganglien sind unter anderem an der Bewegungskontrolle, der Steuerung des Muskeltonus aber auch an der Steuerung von Emotionen, Motivation und Suchtverhalten beteiligt (Schroll und Hamker, 2013).

Die Bewegungskontrolle wird einem kortikal-striatal-thalamisch-kortikalen Kreislauf zugeordnet. Dieser Kreislauf wird in einen *direkten* und einen *indirekten* Kreislauf unterteilt und ist insbesondere an der Planung und Initiierung von Bewegungen beteiligt (Alexander et al., 1986; Schroll und Hamker, 2012; Abbildung 1).

Im *direkten* Kreislauf wird das *Striatum* durch den Kortex erregt. Dies wiederum führt über einen GABAergen Mechanismus zu einer Hemmung der hohen Spontanaktivität im *Globus pallidus internus* und der *Substantia nigra*. Daraus wiederum resultiert eine erhöhte Thalamusaktivierung, da der *Globus pallidus internus* und die *Substantia nigra* eine hemmende Funktion auf den *Thalamus* haben. Durch die Thalamusaktivierung wird dann wiederum der Kortex aktiviert. Ein hoher Dopamin-Spiegel führt zur Aktivierung des *direkten* Kreislaufes. Störungen des *direkten* Kreislaufes führen zur überschießenden Aktivierung des Motorkortex mit z.B. choreatischen oder dystonischen Symptomen (Schroll und Hamker, 2013; Abbildung 1.).

Im *indirekten* Kreislauf wird ebenfalls das *Striatum* durch den Kortex erregt. Dies hemmt folgend die Aktivität vom *Globus pallidus externus* und dem *Nucleus subthalamicus*. Da die Hemmung des *Nucleus subthalamicus* die Aktivierung des *Globus pallidus internus* übersteigt, wird folgend der *Thalamus* gehemmt und somit der Kortex nicht aktiviert. Ein niedriger Dopamin-Spiegel führt zur Aktivierung des *indirekten* Kreislaufes. Störungen des *indirekten* Kreislaufes führen zu einer pathologischen Motorkortex-Inhibierung mit Symptomen wie Akinesie oder einer Hypomimie, wie sie regelhaft bei Parkinson-Patienten auftritt (Schroll und Hamker, 2013; Abbildung 1).



**Abbildung 1. Übersicht der Basalganglien-kortikalen Kreisläufe** (Übersetzt und modifiziert aus: Schroll und Hamker, 2013)

Die Steuerung von Motivation, Emotionen und Suchtverhalten wird einem cingulär-striatal-thalamisch-cingulären Kreislauf zugeschrieben (Alexander et al., 1986; Delong et al., 2010; Schroll und Hamker, 2012).

Dem symptomatischen Parkinson-Syndrom geht ein häufig mehrjähriges Prodromalstadium mit keinen oder nur unspezifischen Symptomen voraus. Es wurde gezeigt, dass bei der Parkinson-Erkrankung erst nach einem präsymptomatischen Stadium von ca. 5 Jahre erste motorische Symptome auftreten. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits > 70-80% der nigrostriatalen Neuronen degeneriert (Fearnley und Lees, 1991). In PET-Studien mit FDOPA konnte gezeigt werden, dass bereits Verminderungen des Dopamin-Umsatzes um zwischen 30% und 50% in den Basalganglien auftreten, bevor es zu klinischen Symptomen kommt (Morrish et al., 1996; Hilker et al., 2005). Es wurde vermutet, dass bis zu diesem Zeitpunkt der langsame Funktionsverlust kompensiert werden kann, dass motorische Symptome auftreten (Fearnley und Lees, 1991). Wie bereits in 1.1.3 erwähnt, fanden sich ähnliche Befunde auch in zahlreichen Studien mit klinisch asymptomatischen Parkin-Mutationsträgern, bei denen eine deutliche Abnahme des FDOPA-Metabolismus im *Putamen* gezeigt wurde, ohne dass die Probanden klinische

motorische Symptome zeigten (Hilker et al., 2001, 2002; Khan et al., 2002, 2005; Scherfler et al., 2004; Pavese et al., 2009; Guo et al., 2011).

FMRT-Studien haben gezeigt, dass asymptomatische Träger von Parkin- und PINK1-Mutationen eine stärkere Aktivierung im prämotorischen und motorischen Kortex bei der Durchführung einer Bewegung zeigen, als gesunde Kontrollprobanden (Buhmann et al., 2005; van Nuenen et al., 2009a). Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass es bei Parkin-Mutationsträgern zu Kompensationsmechanismen im prämotorischen und motorischen System kommt, welche den Ausfall von dopaminergen Neuronen kompensieren und so den Parkin-Mutationsträger frei von klinisch motorischen Symptomen halten (Buhmann et al., 2005; Schneider et al., 2008; van Nuenen et al. 2009a; van Nuenen et al., 2009b). Es ist bislang jedoch unsicher, ob es ähnliche Kompensationsmechanismen auch in den nicht-motorischen Basalganglien-kortikalen Kreisläufen gibt.

### **1.1.5 Klinik**

Die Klinik des Parkinson-Syndroms ist sehr vielfältig und lässt sich in motorische und nicht-motorische Symptome unterteilen. Die motorischen Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms sind der Ruhetremor, der Rigor, die Brady- oder Akinese, sowie die posturale Instabilität. Weitere motorische Symptome sind ferner ein vornübergebeugtes, kleinschrittiges Gangbild, eine Beeinträchtigung der Halte- und Stellreflexe, Hypomimie (s. Glossar) und Mikrographie (Hughes et al., 1991; Lang und Lozano, 1998a; Lang und Lozano, 1998b). Meist ist der Beginn der Erkrankung einseitig, im weiteren Verlauf wird auch die Gegenseite mit einbezogen.

Hinzu treten zahlreiche unterschiedliche nicht-motorische Störungen, wie z.B. vermehrter Speichelfluss (Hypersalivation), vermehrtes nächtliches Wasserlassen (Nykturie), Verstopfung (Obstipation), olfaktorische Einschränkungen, kognitive Einschränkungen, chronische Müdigkeit, Apathie und psychische Erkrankungen wie Depression und Angstzustände. Weiterhin kann die Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken eingeschränkt sein (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009; Gray und Tickle-Degnen, 2010).

In einer Studie wurde interessanterweise ein Zusammenhang von einem motorischen Symptom, der Hypomimie, und einem nicht-motorischen Symptom, der eingeschränkten Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken, gezeigt (Jacobs et al., 1995).

In vielen Fällen treten die nicht-motorischen Symptome bereits in frühen Stadien der Erkrankung und teilweise noch vor den motorischen auf (Müller et al., 2013; Martinez-Martin, 2014).

Weiterführend wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Publikationen zum Thema „Theory of mind“ (ToM) in verschiedenen Stadien der Parkinson-Erkrankung veröffentlicht. ToM bezeichnet die Fähigkeit, eine Annahme über Bewusstseinsvorgänge in anderen Personen zu machen, also Gefühle, Bedürfnisse, Ideen, Absichten, Erwartungen und Meinungen zu vermuten. Hierbei wird in der Literatur zwischen kognitiver ToM und affektiver ToM unterschieden (z.B. Péron et al., 2009; Narme et al., 2013). Die kognitive ToM bezeichnet die rationale Wahrnehmung von Einstellungen und Intentionen des Gegenüber, während die affektive ToM die Fähigkeit bezeichnet, den emotionalen Zustand des Gegenübers einschätzen zu können. Neuroanatomisch werden ToM-Fähigkeiten hauptsächlich dem medialen präfrontalen Kortex, dem *Sulcus temporalis superior*, den Temporalpolen und dem *Corpus amygdaloideum* zugeschrieben (Péron et al., 2009). Zunächst fanden sich in Studien mit Parkinson-Patienten keine ToM-Defizite in frühen Stadien der Erkrankung; jedoch zeigten sich ToM-Defizite bei Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Péron et al., 2009). In weiterführenden Studien zeigten sich bereits in frühen Stadien der Parkinson-Erkrankung Defizite sowohl der kognitiven, als auch der affektiven ToM mit Einschränkungen von Empathiefähigkeit und einer Störung der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken (Narme et al., 2013). In einer weiteren Studie zeigte sich darüber hinaus eine Korrelation zwischen affektiver ToM und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Bodden et al., 2010). Dies könnte dadurch bedingt sein, dass Defizite der affektiven ToM soziale Interaktionen für die Patienten erschweren, da sie weniger gut in der Lage sind, den emotionalen Zustand ihres Gegenüber zu erkennen und angemessen darauf reagieren zu können.

### 1.1.6 Diagnostik bei Parkinson-Syndromen

Die Diagnose des Parkinson-Syndroms erfolgt in der Regel durch eine klinisch-neurologische Untersuchung. Bildgebende Verfahren, wie z.B. die PET, können zur differentialdiagnostischen Abklärung eingesetzt werden. Dabei können Veränderungen des Dopamin-Metabolismus mittels FDOPA dargestellt werden. Die endgültige Diagnose kann allerdings auch heute noch erst post mortem gestellt werden.

MRT-Aufnahmen von Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom zeigen häufig keine eindeutigen pathologischen Veränderungen. Mit quantitativen Verfahren kann eine Verkürzung der  $T_2$ -Relaxationszeit sowie eine Verschmälerung der *Substantia nigra* gezeigt werden. In einer aktuellen Studie hierzu fand sich in  $T_1$ -gewichteten MRT-Bildern ein signifikant geringeres Volumen der *Substantia nigra* bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Allerdings stellt bei MRT-Aufnahmen die korrekte Identifikation der *Substantia nigra* bei den heute regelhaft verwendeten Feldstärken (1.5 und 3 Tesla; s. Glossar) noch ein Problem dar. Diese könnte durch eine neuromelanin-sensitive Bildgebung bei einer höheren Feldstärke (7 Tesla) mit volumetrischen Verfahren verbessert werden (Sako et al., 2014).

Weiterhin können mittels  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichteten MRT-Bildern Erkrankungen detektiert werden, welche klinisch Parkinson-Symptome hervorrufen, wie z.B. zerebrale Gefäßerkrankungen oder Hydrocephalus. Häufig lässt sich das idiopathische Parkinson-Syndrom klinisch nur schwer von anderen Erkrankungen mit Parkinson-Symptomatik abgrenzen. Zur Differenzierung kann eine MRT-Aufnahme angefertigt werden. Bei atypischen Parkinson-Syndromen wie der Multisystem Atrophy (MSA), der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) und der kortikobasalen Degeneration (CBD) finden sich im  $T_2$ -gewichteten MRT-Bild der Patienten charakteristische Veränderungen. So finden sich bei der MSA ein hyperintenser sichelförmiger putaminaler Randsaum und eine kreuzförmige Signalanhebung in der Brücke (sog. „Hot cross bun-Zeichen“) mit diffuser Signalanhebung in den mittleren Kleinhirnschenkeln. Bei der PSP findet sich häufig eine Signalanhebung im periaquäduktalen Bereich und bei der CBD eine asymmetrisch parietofrontale Atrophie.

Drayer et al. (1986) berichten eine Signalabschwächung im *Putamen* auf T<sub>2</sub>-gewichteten Bildern bei atypischen Parkinson-Syndromen, insbesondere im Vergleich zu dem normalerweise schwächeren Signal im *Globus pallidus*. Jedoch fanden sich diese Abschwächungen in späteren Studien (Milton et al., 1991; Ryvlin et al., 1995; Schrag et al., 1998) auch bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom sowie auch als Folge des normalen Alterungsprozesses. Weiterhin konnte mittels volumetrischer Methoden eine Abnahme des putaminalen Volumens bei atypischen Parkinson-Patienten gezeigt werden (Schulz et al., 1999).

Das resting-state-fMRT (s.Glossar) könnte in Zukunft ebenfalls eine Rolle in der Parkinson-Diagnostik spielen. Baudrexel et al. (2011) stellten in einer Studie mit 31 Parkinson-Patienten und 44 gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem *Nucleus subthalamicus* und kortikalen motorischen Arealen (BA 4 und 6) bei Parkinson-Patienten fest. In einer weiteren Studie zeigten sich bei IPS-Patienten in der „on“-Phase eine verminderte funktionelle Konnektivität vom *Striatum* zum *Thalamus*, dem Hirnstamm, dem Kleinhirn und sensomotorischen und visuellen Kortexarealen (Hacker et al., 2012). Zwischen *Striatum* und Hirnstamm zeigte sich eine Abstufung der funktionellen Konnektivität (posteriore *Putamen* > anteriore *Putamen* > *Nucleus Caudatus*). Auch bei Patienten in frühen Erkrankungsstadien ohne medikamentöse Therapie ließ sich in einer aktuellen Studie von Luo et al. (2014) eine verminderte funktionelle Konnektivität sowohl der mesolimbischen, als auch der kortikostriatalen Verbindungen nachweisen. Hierbei zeigte sich das posteriore *Putamen* stärker betroffen, als das anteriore *Putamen*. Dies bestätigt vorhergehende Studien, in denen festgestellt wurde, dass das posteriore *Putamen* am stärksten vom Dopaminmangel betroffen ist (z.B. Kish et al., 1988; Nurmi et al., 2001).

### **1.1.7 Therapie**

Die Therapie des Parkinson-Syndroms ist symptomatisch, da eine kausale Therapie bis heute nicht möglich ist. Tragende Säulen sind aktuell medikamentöse und operative Therapieformen, welche durch Krankengymnastik, Logopädie und psychologische Beratung unterstützt werden.

Die medikamentöse Therapie hat hauptsächlich den Ausgleich des Dopaminmangels zum Ziel. Ein Weg ist, die Dopaminrezeptoren direkt mittels Dopaminagonisten wie z.B. Pramipexol, Bromocriptin, Lisurid oder Pergolid zu stimulieren. Weiterhin kann auch der Abbau von Dopamin gehemmt werden, was durch MAO-B-Hemmer wie z.B. Selegilin oder COMT-Hemmer wie z.B. Entacapon erreicht wird.

Eine der häufigsten medikamentösen Therapieformen stellt jedoch die direkte Substitution mit der Dopamin-Vorstufe L-Dopa dar, welche heute grundsätzlich mit den peripheren Dopa-Decarboxylase-Hemmern Benserazid oder Carbidopa kombiniert wird. Diese verhindern den peripheren Abbau des zugeführten L-Dopas außerhalb des Gehirns, wodurch die Menge an zu substituierendem L-Dopa deutlich reduziert werden kann. Eine Besserung der Parkinson-Symptome ist auch über nicht dopaminerge Wirkungen möglich, wie z.B. über das cholinerge System mittels Anticholinergika und über das glutamaterge System mittels NMDA-Rezeptor-Antagonisten. Zur Optimierung der Medikamentendosis kann eine ambulante videounterstützte Dokumentation erfolgen, bei welcher der Patient in regelmäßigen Abständen auf Videoaufnahmen den aktuellen Stand seiner Beweglichkeit dokumentiert. So können motorische Fluktuationen früher und zuverlässiger detektiert und Klinikaufenthalte zur Neueinstellung der Medikamente vermieden werden.

Die operativen Therapieverfahren werden in strukturelle und funktionelle Ausschaltung unterteilt. Bei der strukturellen Ausschaltung werden zur Verminderung der motorischen Symptome im Rahmen einer stereotaktischen Operation Neuronen im Bereich des *Thalamus* (Thalamotomie) oder *Pallidums* (Pallidotomie) irreversibel durch Hitze zerstört. Eine schonendere Möglichkeit sind funktionelle Verfahren wie die Tiefenhirnstimulation, welche im Bereich des *Thalamus*, des *Globus pallidus internus* (GPI) und des *Nucleus subthalamicus* eingesetzt wird. Die operativen Verfahren werden erwogen, wenn die medikamentöse Therapie keinen ausreichenden Erfolg zeigt oder zu gravierenden Nebenwirkungen geführt hat, sowie wenn eine schwere motorische Behinderung der Alltagsaktivitäten vorliegt.

Bei der Frage, welche Therapieform für den jeweiligen Patienten die sinnvollste Lösung darstellt, müssen zahlreiche Faktoren wie z.B. Operationsrisiko, Wirkungsfluktuationen, Compliance des Patienten und das Erkrankungsalter berücksichtigt werden (Erasmí et al.,

2014). In einer vergleichenden Studie konnte bei Patienten nach einer Tiefenhirnstimulation des *GPI* eine bessere Kontrolle der Motorsymptome in der „off“-Phase (s. Glossar) und insgesamt kürzere „off“-Phasen gezeigt werden. Nicht-motorische Symptome wie kognitive Einschränkungen, Depression oder Angststörungen konnten jedoch mit der Tiefenhirnstimulation nicht effektiver als mit einer medikamentösen Behandlung therapiert werden (z.B. Merola et al., 2013; Albuquerque et al., 2014). Insbesondere kommt es bei der Tiefenhirnstimulation postoperativ häufig zu transienten psychischen Veränderungen, was sowohl eine direkte Operationsfolge (z.B. in Form eines Ödems im Bereich der implantierten Elektroden), die Wirkung der Tiefenhirnstimulation selbst, aber auch Resultat der mit der Operation veränderten medikamentösen dopaminergen Therapie sein kann (Mondillon et al., 2012; Merola et al., 2013; Albuquerque et al., 2014; Erasmi et al., 2014).

Zukünftig könnte auch die Transplantation von dopaminergen Neuronen, welche aus Stammzellen gewonnen werden, eine Rolle in der Therapie spielen. Hierfür müssten allerdings bis heute bestehende Schwierigkeiten dieser Therapieform, wie die mangelnde Langlebigkeit und funktionelle Integration des Gewebes sowie die erhöhte Gefahr von Tumorbildung, noch deutlich verringert werden (Bjorklund und Kordower, 2013; Bega und Krainc, 2014). Weiterhin muss auch geprüft werden, inwieweit sich auch die nicht-motorischen Symptome der Parkinson-Erkrankung mit dieser Methode beeinflussen lassen, was in den vergangenen Studien nicht immer der Fall war (Lindvall, 2013).

### **1.1.8 Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Bewertung des Krankheitszustandes spielt bei immer mehr klinischen Studien mit Parkinson-Patienten eine Rolle. Immer häufiger wird bei Studien auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Am häufigsten wird hierzu der PDQ-39 verwendet (Parkinson's Disease questionnaire-39; Peto et al., 1995; deutsche Version: Berger et al., 1999; s. Glossar). Dieser Fragebogen berücksichtigt sowohl objektive als auch subjektive Parameter wie Mobilität und Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlergehen, Stigmatisierung, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliche Beschwerden (Peto et al., 1998; Herzog und Deutschl, 2009).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird besonders durch Schwere und Dauer der Erkrankung, depressive Symptome, Freezing (s. Glossar), Fluktuationen, Dyskinesien, Akinesie, axiale Symptome, Schlaflosigkeit und kognitive Störungen beeinflusst (Schrag, 2006; Moore et al., 2007; Muslimovic et al., 2008; Herzog und Deutschl, 2009; Martinez-Martin et al., 2011). Allerdings wirken sich auch Probleme in sozialen Interaktionen, welche durch Defizite beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken und eingeschränkter affektiver und kognitiver ToM (Péron et al., 2009; Narme et al., 2013) bedingt sein könnten, auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten aus (Bodden et al., 2010).

## 1.2 Die Spiegelneurone des Menschen

Als Spiegelneurone werden nach dem heutigen Stand der Forschung Neurone bezeichnet, die sowohl feuern, wenn eine Handlung aktiv ausgeführt wird als auch, wenn die gleiche Handlung lediglich passiv beobachtet wird. Spiegelneurone wurden zuerst im prämotorischen Kortex F5 des Schweinsaffen (*Macaca nemestrina*) beschrieben (di Pellegrino et al., 1992). Mittels Einzelzelleableitungen wurde eine spezifische Aktivierung in Neuronen nachgewiesen, wenn der Affe eine bestimmte Bewegung durchführte, aber ebenso, wenn der Affe diese Bewegung bei einem anderen Individuum (unabhängig ob Mensch oder Affe) beobachtete. Anhand der Ergebnisse zahlreicher neurophysiologischer Studien liegt die Vermutung nahe, dass auch beim Menschen Spiegelneurone vorhanden sind.

Hari et al. (1998) zeigten mittels MEG (Magnetoenzephalographie; s. Glossar) eine neuronale Desynchronisation im *Sulcus centralis* während eine Bewegung durch einen Probanden beobachtet wurde.

Auch zahlreiche funktionelle MRT-Studien (fMRT) unterstützen die Vermutung, dass Spiegelneurone beim Menschen vorhanden sind (z.B. Iacoboni et al., 1999; Shmuelof und Zohary, 2006; Gazzola und Keysers, 2009; Schippers et al., 2009) und dass diese an der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken beteiligt sind (Carr et al., 2003; Leslie et al., 2004; Hennenlotter et al., 2005; van der Gaag et al., 2007; Anders et al., 2011). Es wird davon ausgegangen, dass insbesondere Spiegelneurone im ventrolateralen

prämotorischen Kortex (*GFI op* / BA 44) an der Ausführung und der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken beteiligt sind und es dem Empfänger erleichtern, einen wahrgenommenen emotionalen Gesichtsausdruck korrekt zu deuten (Adolphs et al., 2000; Gallese, 2003; Decety und Jackson, 2004, Bastiaansen et al., 2009, Iacoboni, 2009). Die Annahme ist, dass bei der Beobachtung eines traurigen Gesichtsausdrucks die entsprechenden Spiegelneurone aktiviert werden, welche auch aktiviert worden wären, wenn die Person selbst einen traurigen Gesichtsausdruck gezeigt hätte. So können durch Beobachtung von Gesichtsausdruck und Körperhaltung einer anderen Person Rückschlüsse auf deren emotionalen Zustand gezogen werden.

Studien an Parkinson-Patienten in fortgeschrittenen Stadien haben gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Defizit der Ausführung von emotionalen Gesichtsausdrücken (Parkinson-Patienten zeigen im fortgeschrittenen Stadium häufig eine Hypomimie), und einem Defizit in der Fähigkeit, emotionale Gesichtsausdrücke zu erkennen gibt (s. 1.1.5; Jacobs et al., 1995). Einschränkungen zeigten sich auch in der Empathiefähigkeit, und im Bereich der affektiven und kognitiven ToM (siehe 1.1.5) in verschiedenen Stadien der Parkinson-Erkrankung (z.B. Péron et al., 2008; Narme et al., 2013). Studien zeigten weiterhin, dass diese Einschränkungen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten haben (Bodden et al., 2010).

Es stellt sich nun die Frage, ob es auch bereits in präsymptomatischen Stadien, in unserem Fall bei asymptomatischen Parkin-Mutationsträgern, zu funktionellen Veränderungen in Arealen kommt, in welchen Spiegelneurone vermutet werden.

### **1.3 Zielsetzung dieser Arbeit**

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob es bei Parkin-Mutationsträgern im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden abweichende Hirnaktivität gibt, während sie emotionale Gesichtsausdrücke selbst ausführen und/oder beobachten. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob diese etwaige abweichende Hirnaktivität möglicherweise einen Kompensationsmechanismus darstellt, mit dem Dysfunktionen des Basalganglien-kortikalen-Kreislaufes ausgeglichen werden können. Zu diesem Zweck haben wir mit einer Gruppe von Parkin-Mutationsträgern und mit einer Gruppe von Kontrollprobanden,

welche aus gesunden Probanden gleichen Geschlechts und Alters bestand, sowohl eine fMRT-Untersuchung als auch ein Verhaltensexperiment durchgeführt.

## 2 Methoden

### 2.1 Studienteilnehmer

In unserer Studie wurden acht Personen einer Familie aus Norditalien (4 Männer, 4 Frauen, Alter von 35 bis 50; Durchschnittsalter Männer 43,3 Jahre, Durchschnittsalter Frauen 46,3 Jahre) untersucht. Aus einer früheren Publikation (Klein et al., 2000) ist bekannt, dass die untersuchten Mitglieder dieser Familie eine Mutation des Parkin-Gens aufweisen (s. 1.1.4). Alle in unserer Studie untersuchten Parkin-Mutationsträger sind heterozygot und weisen entweder eine 1 bp Deletion in Exon 9 (bei 4/8 der in der fMRT-Studie untersuchten Familienmitglieder) oder eine Deletion des Exon 7 und der angrenzenden Introns (bei den restlichen 4/8 der in der fMRT-Studie untersuchten Familienmitglieder) auf. Die Studie wurde im Herbst/Winter 2008 an der Universität Lübeck durchgeführt.

Alle Parkin-Mutationsträger erreichten normale Werte in allen Teilbereichen des UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Lang, 1996; deutsche Version: Goetz et al., 2007; s. Glossar) und im BDI (Beck-Depressions-Inventar; Beck et al., 1961; deutsche Version: Hautzinger et al., 1991; s. Glossar). In Tabelle 2 sind die klinischen Daten der Parkin-Mutationsträger dargestellt. Neben unserer Studie nahmen die Parkin-Mutationsträger am gleichen Tag noch an weiteren Studien teil, welche physiologische, neurologische und neuropsychiatrische Untersuchungen beinhalteten. Diese sind nicht Teil dieser Dissertation und wurden an anderer Stelle publiziert.

Code	Geschlecht	Alter	Mutation	UPDRSIII	BDI
b25	m	34	delEx7	0	0
b39	m	44	delEx7	3	0
b45	m	45	delEx7	4	1
b36	m	46	delT1072	1	8
b28	w	43	delEx7	2	0
b962	w	43	delT1072	5	0
b29	w	45	delT1072	2	5
b27	w	48	delT1072	1	1

▼ **Tabelle 2. Klinische Daten der in der Studie untersuchten Parkin-Mutationsträger** (übersetzt und modifiziert aus: Anders, Sack et al., 2012)

Gelöscht: ¶

Bei sechs der acht in unserer Studie untersuchten Parkin-Mutationsträger zeigte sich in einer vorherigen PET-Untersuchung eine zwar geringe, aber statistisch signifikante Verminderung der FDOPA-Aufnahme im *Putamen* (Hilker et al., 2001, 2002). Zudem fand sich in einer ebenfalls zuvor durchgeführten fMRT-Studie eine erhöhte prämotorische und motorische Aktivität während die Probanden Fingerbewegungen ausführten (Buhmann et al., 2005).

Als Kontrollgruppe zu den Parkin-Mutationsträgern wurden acht gesunde Kontrollprobanden, welche in Alter und Geschlecht den Parkin-Mutationsträgern entsprachen untersucht. Die Kontrollprobanden wurden aus Lübeck und der näheren Umgebung rekrutiert. Die fMRT-Daten von zwei Kontrollprobanden wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen, da beide Probanden jeweils eine Bewegung des Kopfes von mehr als 10 mm während der Untersuchung zeigten. Diese beiden Probanden wurden durch zwei zusätzliche Probanden gleichen Alters und Geschlechts ersetzt (vier Männer, vier Frauen, Alter von 35 bis 55 Jahre, Durchschnittsalter Männer 44,3, Durchschnittsalter Frauen 46,8).

Keiner der Kontrollprobanden wies Einschränkungen der Sehfähigkeit oder bekannte neuropsychiatrische Vorerkrankungen auf. Auch wurde bei keinem der Teilnehmer bisher eine medikamentöse Parkinson-Therapie durchgeführt. Alle Teilnehmer stimmten vor der

Untersuchung schriftlich der Teilnahme an der Studie zu. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck positiv begutachtet.

## **2.2 Studiendesign**

Die Studie hatte das Ziel, die Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken bei Parkin-Mutationsträgern und gesunden Kontrollprobanden zu vergleichen und eventuelle Unterschiede in der Hirnaktivierung zwischen beiden Gruppen aufzudecken. Zu diesem Zweck wurden mit allen Probanden ein Verhaltensexperiment und eine fMRT-Untersuchung durchgeführt. Bei allen Probanden wurde das Verhaltensexperiment nach der fMRT-Untersuchung durchgeführt. Im Verhaltensexperiment hatten die Probanden die Aufgabe, emotionale Gesichtsausdrücke, welche auf einem Computerbildschirm gezeigt wurden, zu benennen. Dies diente dazu, mögliche Defizite im Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken aufzudecken. In der fMRT-Untersuchung sollten die Probanden neutrale und positive Gesichtsausdrücke selbst ausführen und beobachten. Als positive Stimuli wurden ein mäßig positiver Gesichtsausdruck (Person zeigt ein „Lippenschürzen“=„Kussmund“) und ein stark positiver Gesichtsausdruck (Person lächelt= „Lächeln“) verwendet. Hiermit sollte untersucht werden, ob Parkin-Mutationsträger im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden abweichende Hirnaktivität beim Ausführen und/oder beim Beobachten von emotionalen Gesichtsausdrücken zeigen.

## **2.3 Verhaltensexperiment**

Um zu untersuchen, ob Parkin-Mutationsträger Defizite im Erkennen von Emotionen zeigen, wurde der FEEST verwendet (Facial Expression of Emotions: Stimuli and Test; Young et al., 2002; s. Glossar). Als Stimuli dienen in diesem Test Bilder der Ekman und Friesen-Serie (1976), in welchen eine männliche Person („M4\_JJ“) die Grundemotionen Angst, Ärger, Ekel, Freude, Trauer und Überraschung darstellt. Es wurden Morphings der Gesichtsausdrücke von jeweils zwei Emotionen in verschiedenen Abstufungen verwendet: 90%:10% (z.B. 90% Freude : 10% Überraschung), 70%:30% (z.B. 70% Freude : 30% Überraschung), 50%:50% (z.B. 50% Freude : 50% Überraschung). Die Probanden hatten

die Aufgabe, aus den sechs Grundemotionen diejenige auszuwählen, welche ihrer Meinung nach am ehesten zutreffend war und diese zu benennen.

Nach einem Übungsblock von 30 Bildern, welcher nicht in die Auswertung aufgenommen wurde, zeigten wir den Probanden 5 Blöcke zu je 30 Bildern. Jeder Block enthielt in randomisierter Reihenfolge jeweils einen 90%:10%- und einen 70%:30%-Morph einer Grundemotion mit zwei weiteren Grundemotionen (z.B. „Angst-Trauer“ und „Überraschung-Angst“), sowie sechs 50%:50%-Morphy. Insgesamt sahen die Probanden also, den Übungsblock nicht mitgerechnet, 150 Bilder. Hierbei wurde jedes Bild insgesamt fünf Mal gezeigt. Jedes Bild wurde für eine Dauer von 5 Sekunden auf dem Bildschirm gezeigt und folgend sollte der Proband angeben, welche der sechs vorgegebenen o.g. Grundemotionen am ehesten der im Bild dargestellten entsprach. Das Experiment wurde erst fortgesetzt, wenn der Proband die für ihn zutreffende Emotion benannt hatte. Unterhalb der Bilder standen während des gesamten Experiments sechs Textkästen mit den zu benennenden Grundemotionen. Die vom Probanden genannte Emotion wurde vom Experimentator per Mausclick ausgewählt. Hierbei wurde darauf geachtet, nach jeder genannten Emotion den Mauszeiger wieder in eine neutrale Position zu verbringen. Die Textkästen wurden bei jedem Probanden in unterschiedlicher Reihenfolge angeordnet. Nach jedem Block konnte der Proband eine kurze Pause einlegen.

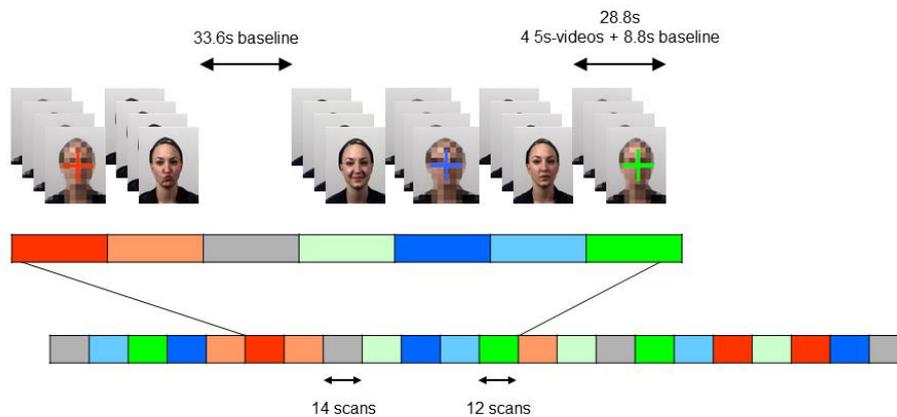
Für jede einzelne Emotion konnte ein Maximalwert von 20 korrekt zugeordneten Emotionen (10 für jede Morphing-Stufe) erreicht werden, da die 50%:50%-Morphy nicht mit in die Auswertung einbezogen wurden. Die Auswertung wurde separat für jede der sechs Emotionen und die Morphing-Stufen 90%:10% und 70%-30% durchgeführt.

## **2.4 fMRT-Untersuchung**

Das Design der fMRT-Untersuchung umfasste zwei Faktoren. Zum einen erhielten die Teilnehmer die Aufgabe, emotionale Gesichtsausdrücke selbst auszuführen („do“) oder zu beobachten („view“). Zum anderen wurden 3 verschieden emotionale Gesichtsausdrücke verwendet. Es wurden ein „Lächeln“ (die Person im gezeigten Video lächelt), ein „Kussmund“ (die Person im gezeigten Video schürzt die Lippen) sowie ein „neutraler“

(die Person im gezeigten Video verändert die entspannte Mimik während des gesamten Videos nicht) Gesichtsausdruck verwendet.

Als Stimuli wurden Videos von 24 verschiedenen Personen gezeigt. Die Videos wurden mit einer handelsüblichen Videokamera (Sony DVX 2000, Auflösung 720 x 576 Pixel) aufgenommen und zeigen die Personen stehend vor einem grauen Hintergrund. Das Bildformat umfasste den Kopf und die Schultern der Personen. Die Haare wurden jeweils durch einen schwarzen Schal verdeckt. Bei der Aufnahme der Videos bekamen die Personen die Aufgabe, sich zunächst zu entspannen, dann für 3 Sekunden einen emotionalen oder neutralen Gesichtsausdruck zu zeigen und sich dann wieder zu entspannen. Die Video-Clips wurden dann so geschnitten, dass jedes Video eine Länge von 5 Sekunden hatte, wobei 1 Sekunde Entspannung vor dem emotionalen/neutralen Gesichtsausdruck und 1 Sekunde nach dem emotionalen/neutralen Gesichtsausdruck gezeigt wurde. Von allen 24 Personen wurden zunächst Videos von emotionalen Gesichtsausdrücken der Grundemotionen (Angst, Ärger, Ekel, Freude, Trauer und Überraschung) und Videos mit einem neutralen Gesichtsausdruck erstellt. Die Videos wurden in einer Pilotstudie von 30 Probanden bezüglich der sechs Grundemotionen kategorisiert. Anhand der Ergebnisse wurden dann von jeder Person die Videos ausgewählt, welche die instruierte Emotion am präzisesten darstellten (die Videos mit der höchsten Erkennungsrate). Es entstanden so insgesamt 72 Videos. Zusätzlich wurde von jedem der 72 Videos eine gescrambelte Version erstellt, bei der das Gesicht und der Schulterbereich so verpixelt dargestellt wurden, dass nur noch die Umrisse des Gesichts zu erkennen waren (mit 1/40 der Originalauflösung). Somit war es bei diesen Videos nicht mehr möglich, den Gesichtsausdruck der Person im Video zu erkennen. Diese Videos wurden verwendet, um auszuschließen, dass die Hirnaktivierung beim Ausführen von emotionalen Gesichtsausdrücken durch die Beobachtung eines emotionalen Gesichtsausdrucks beeinflusst wurde. In den „do“-Bedingungen wurden drei verschiedenfarbige Kreuze (grün = „Lächeln“; rot = „Kussmund“; blau = „Neutral“) auf den gescrambelten Gesichtern eingeblendet, um den Probanden zu signalisieren, welchen emotionalen Gesichtsausdruck er darzustellen hatte. Das Kreuz wurde eine Sekunde nach Beginn des gescrambelten Video-Clips eingeblendet und 1 Sekunde vor Ende des Videos wieder ausgeblendet.



**Abbildung 2. Design der fMRT-Untersuchung** Der untere Balken steht für einen Durchlauf unserer Versuchsanordnung. Jeder Proband absolvierte zwei Durchläufe. Die unterschiedlichen Farben symbolisieren die sechs unterschiedlichen Bedingungen des Versuches (grün: „lächeln-do“; hellgrün: „lächeln-view“; rot: „Kussmund-do“; orange: „Kussmund-view“; blau: „neutral-do“; hellblau: „neutral-view“) (aus: Anders, Sack et al., 2012).

Die Video-Clips wurden in 36 Blöcken zu je 28,8 Sekunden (dies entspricht 12 Scans) gezeigt, wobei jeder Block vier Videos einer Bedingung („Lächeln-do“, „Kussmund-do“, „Neutral-do“, „Lächeln-view“, „Kussmund-view“, „Neutral-view“) mit einer Länge von 5 Sekunden und eine Baseline von 8,8 Sekunden enthielt. Insgesamt gab es für jede Bedingung der sechs Bedingungen sechs Blöcke. Nach jedem sechsten Videoblock wurde eine zusätzliche Baseline von 33,6 Sekunden (dies entspricht 14 Scans) eingefügt. In den Baseline-Blöcken wurde ein schwarzes Fixationskreuz auf grauem Hintergrund gezeigt. Die Blöcke wurden so geordnet, dass zunächst jede Bedingung und ein Baseline-Block gezeigt wurden, bevor eine Bedingung erneut gezeigt wurde. Die Untersuchung wurde dann in zwei Durchläufe mit einer Länge von jeweils 420 Sekunden aufgeteilt (drei Blöcke pro Bedingung und drei Baseline-Blöcke pro Durchlauf), so dass für die Probanden eine kurze Pause entstand.

Bevor die Untersuchung im MRT-Scanner durchgeführt wurde, erhielten die Probanden eine kurze schriftliche Instruktion und bekamen dann an einem separaten PC Beispiel-Video-Clips gezeigt. Beim Vorführen der Beispiel-Clips am PC sollten die Probanden bereits bei gescrambelten Videos aktiv einen emotionalen Gesichtsausdruck zeigen („do“) bzw. sich die ungeschrambelten Videos passiv anschauen („view“). Hierbei achtete der

Experimentator darauf, dass die Probanden sowohl die aktiven („do“), als auch passiven („view“) Bedingungen des Experiments ausreichend einüben konnten und fragte mehrmals ab, welcher Gesichtsausdruck in der „do“-Bedingung bei jeder Farbe gezeigt werden sollte.

Direkt nach der fMRT-Untersuchung füllten die Probanden einen Fragebogen aus, in welchem erfasst wurde, wie viel Freude die Probanden bei den jeweiligen Bedingungen empfunden hatten (von 1 = „gar keine“ bis 7 = „sehr stark“). Weiterhin wurde erfragt, ob die Probanden während der Aufgabe weitere, abweichende, Emotionen empfunden hatten.

## **2.5 Datenerfassung**

Während der fMRT-Untersuchung wurden 262 echo-planare T2-gewichtete Bilder erstellt (EPI (s. Glossar), 33 horizontale Schichten, Neigungswinkel  $-30^\circ$ , Schichtdicke 3mm, 1 mm Lücke, räumliche Auflösung  $3 \times 3 \text{mm}^2$ , TE 30ms, TR 2,4s). Die Bilder wurden mittels eines 3,0T Magnetom (Philips, Germany) aufgenommen. Weiterhin wurde für jeden Teilnehmer ein T1-gewichtetes strukturelles Bild erstellt (MPRAGE, 176 axiale Schichten, Schichtdicke 1mm, räumliche Auflösung  $1 \times 1 \text{mm}^2$ , TE 3.19ms, TR 1.3s, TI 660ms), welches bei der Vorverarbeitung für die räumliche Normalisierung verwendet wurde. Aufgrund von erheblichen Bewegungsartefakten ( $> 150 \text{mm}$ ) zu Beginn der Durchläufe bei zwei der Parkin-Mutationsträgern wurden bei allen Teilnehmern die ersten 15 Bilder verworfen, d.h. die weitere Datenauswertung wurde mit den Bildern 16-262 durchgeführt.

## **2.6 Analyse der fMRT-Daten**

Die fMRT-Daten wurden anhand einer standardisierten Vorgehensweise mit SPM5 (The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University College London, UK; s. Glossar) analysiert. Die räumliche und zeitliche Vorverarbeitung umfasst die Schritte der slice acquisition time correction (s. Glossar), der Bewegungskorrektur (realignment/unwarping; s. Glossar), der räumlichen Normalisierung in einen Standardraum (MNI (Montreal Neurological Institute); 3 mm isotropische voxels; s. Glossar) und des räumlichen Glättens (8 mm Gauss Kernel; s. Glossar).

Um die Änderung des BOLD-Signals (s. Glossar) der Teilnehmer bei jeder Bedingung der Untersuchung darstellen zu können, wurde ein GLM (s. Glossar) verwendet. Jeder Block der Untersuchung wurde als Rechteck-Funktion, konvolviert mit einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion dargestellt. Dadurch entstand für jede Bedingung eine sog. Aktivierungskarte („Lächeln-do“, „Kussmund-do“, „Neutral-do“, „Lächeln-view“, „Kussmund-view“, „Neutral-view“) für jeden Teilnehmer. Die Aktivierungskarten bildeten die Basis für die Gruppenanalyse. Da von den Probanden die Gesichtsausdrücke „Lächeln“ und „Kussmund“ als ähnlich freudig bewertet wurden, wurden diese beiden Bedingungen in der weiteren Auswertung zu einer Bedingung („Positiv“) zusammengefasst. Die Gruppenanalyse wurde mit vier Bedingungen („Positiv-do“, „Neutral-do“, „Positiv-view“, „Neutral-view“) angefertigt.

	„Positiv“	„Neutral“
„do“	<b>A</b>	<b>B</b>
„view“	<b>C</b>	<b>D</b>

**Tabelle 3. Für die Gruppenanalyse der fMRT-Daten verwendete Bedingungen**

A = „Positiv-do“,      B = „Neutral-do“,      C = „Positiv-view“,      D = „Neutral-view“

### 2.6.1 Manipulation check

Im ersten Schritt sollte festgestellt werden, ob die fMRT-Daten unserer Studie eine Übereinstimmung mit in vorherigen Publikationen veröffentlichten Daten aufwiesen. Insbesondere wollten wir untersuchen, ob sich bei den Probanden insgesamt eine Aktivierung im *GFI op* sowohl während des Ausführens („do“) als auch beim Beobachten („view“) von emotionalen Gesichtsausdrücken zeigte. Zu diesem Zweck wurde eine conjunction-Analyse (s. Glossar) jeweils über die „do“- und „view“-Bedingungen der einzelnen Gesichtsausdrücke („positiv“ und „neutral“) durchgeführt. Es ergaben sich drei conjoint conjunctions:

„Neutral-do“ UND „Neutral-view“

„Positiv-do“ UND „Positiv-view“

„Positiv-do-minus-Neutral-do“ UND „Positiv-View-minus-Neutral-view“

### 2.6.2 Vergleich der Gruppen

Im zweiten Schritt suchten wir nun nach signifikant abweichender Hirnaktivierung bei den Parkin-Mutationsträgern im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Hierzu wurden drei Global-conjunction-Analysen (s. Glossar) durchgeführt:

„Neutral-do“ ODER „Neutral-view“

„Positiv-do“ ODER „Positiv-view“

„Positiv-do-minus-Neutral-do“ ODER „Positiv-view-minus-Neutral-view“

### 2.6.3 Korrelationsanalyse

Im dritten Schritt sollte mit Hilfe einer Korrelationsanalyse herausgefunden werden, ob die Hirnaktivierung bei den Parkin-Mutationsträgern positiv mit der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken korrelierte und ob die Parkin-Mutationsträger im Vergleich zu den Kontrollprobanden bestimmte Hirnareale stärker aktivieren, um die gleichen Ergebnisse beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken zu erlangen.

Zunächst wollten wir testen, ob in den Hirnregionen, die unterschiedliche Aktivität bei Parkin-Mutationsträgern und Kontrollprobanden zeigten, ein genereller Zusammenhang zwischen der Hirnaktivität im jeweiligen Areal und der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken besteht. Dies wäre ein Hinweis dafür, dass Veränderungen der Hirnaktivität in bestimmten Hirnarealen Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Wahrnehmung von emotionalen Gesichtsausdrücken hätten.

Für die Korrelationsanalyse berechneten wir für jeden Probanden und jede Bedingung („Neutral-do“, „Positiv-do“, „Neutral-view“, „Positiv-view“) die Differenz bezüglich der Valenz („Positiv-*minus*-Neutral“) in den einzelnen aktivierten Clustern. Um eventuelle Gruppenunterschiede auszuschließen, wurde für jede Gruppe der Gruppen-Mittelwert zunächst von den Werten der einzelnen Gruppenmitglieder abgezogen. Weiterhin testeten wir, ob sich der Zusammenhang zwischen Hirnaktivierung in bestimmten Regionen und der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken bei den Parkin-Mutationsträgern von dem der Kontrollprobanden unterscheidet. Hierfür wurden für beide Gruppen einzelne Regressionsanalysen berechnet und die Steigung der Regressionsgeraden in beiden Gruppen miteinander verglichen.

Diese Regressionsanalysen wurden sowohl für die Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken, als auch für die empfundene Freude durchgeführt. Für die empfundene Freude der einzelnen Ratings der Probanden errechneten wir ebenfalls die Differenz bezüglich der Valenz („Positiv-*minus*-Neutral“).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Verhaltensexperiment

Beide untersuchten Gruppen, sowohl Parkin-Mutationsträger als auch gesunde Kontrollprobanden, erkannten die emotionalen Gesichtsausdrücke im Verhaltensexperiment signifikant über dem Zufallsniveau für beide Abstufungen der gemorphten emotionalen Gesichtsausdrücke (Abstufung 90%:10%: Parkin-Mutationsträger 84% korrekt, Kontrollprobanden 85% korrekt; Abstufung 70%:30%: Parkin-Mutationsträger 76% korrekt, Kontrollprobanden 82% korrekt; Zufallsniveau jeweils 16%; Abbildung 3). In der Gesamtbetrachtung findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Parkin-Mutationsträgern und den gesunden Kontrollprobanden ( $T[14] = -0,7$ ;  $p = 0,25$ ).

Allerdings ist ein deutlicher Interaktionseffekt zwischen Gruppenzugehörigkeit und Abstufung zu erkennen ( $T[14] = 1,9$ ;  $p = 0,04$ ), wobei die Parkin-Mutationsträger größere Schwierigkeiten hatten, emotionale Gesichtsausdrücke zu erkennen. Dieser Effekt zeigte sich insbesondere bei den Emotionen Angst ( $T[14] = 3,3$ ;  $p = 0,003$ ), Ärger ( $T[14] = 2,4$ ;  $p = 0,02$ ) und Freude ( $T[14] = 2,0$ ;  $p = 0,03$ ), weniger für die Emotionen Ekel, Überraschung und Trauer. Allerdings ergab sich in einer zwei x zwei x sechs ANOVA, in welcher die Probandengruppen, die Abstufungen (90%:10% und 70%:30%) und die einzelnen Emotionen der Untersuchung miteinander verglichen wurden, keine signifikante Gruppe x Abstufung x Emotion-Interaktion ( $F[5,70] = 1,3$ ;  $p = 0,30$ ).

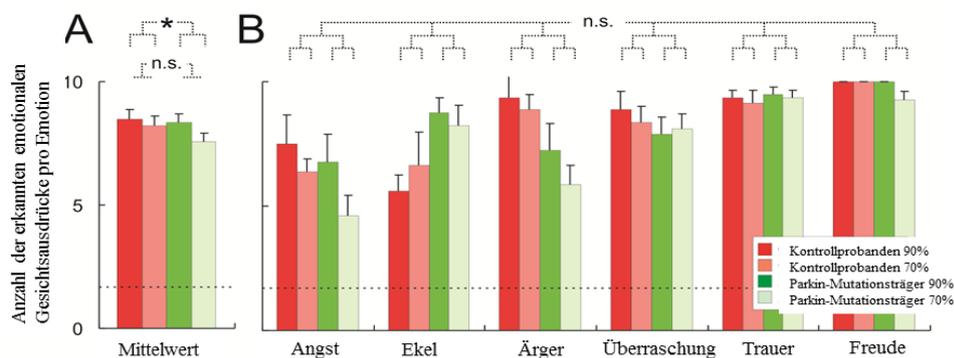
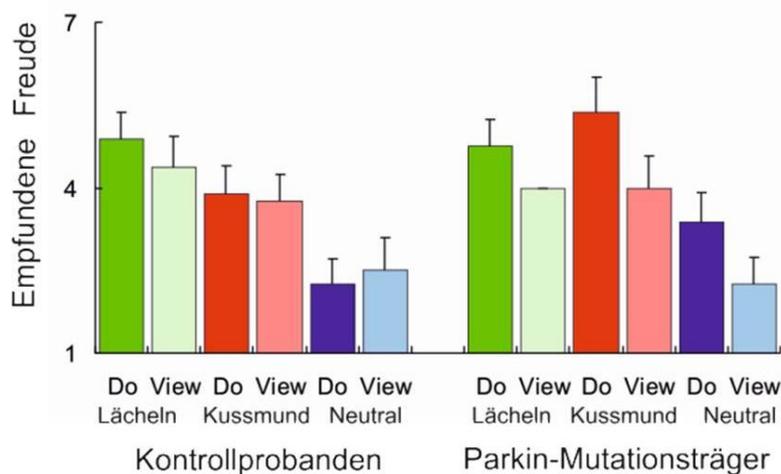


Abbildung 3. Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken bei Parkin-Mutationsträgern und Kontrollprobanden (übersetzt und modifiziert aus: Anders, Sack et al., 2012)

Weiterhin wollten wir testen, ob die in der fMRT-Untersuchung verwendeten Stimuli ein ähnliches Maß an Freude bei den Parkin-Mutationsträgern und den gesunden Kontrollprobanden auslösen. Dies war der Fall. Ein Vergleich der Freude-Ratings in den nach der Untersuchung ausgefüllten Fragebögen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Parkin-Mutationsträgern und den Kontrollprobanden ( $F[1,14] < 4,0$ ;  $p > 0,05$  für alle Bedingungen; Abbildung 4). Eine zwei x zwei x drei ANOVA mit Faktoren Gruppenzugehörigkeit, Bedingung und Emotion zeigte keinen signifikanten Effekt für die Gruppenzugehörigkeit ( $F[1,14] = 0,7$ ;  $p > 0,03$ ), für die Gruppen-Emotions-Interaktion ( $F [1,14] = 1,0$ ;  $p > 0,30$ ) und auch keine Signifikanz in der Gruppen-Bedingungs-Emotions-Interaktion ( $F [1,14] = 0,8$ ;  $p > 0,30$ ). Es ließ sich also kein Unterschied in der empfundenen Freude zwischen den Parkin-Mutationsträgern und den Kontrollprobanden feststellen.



**Abbildung 4. Empfundene Freude in den einzelnen Bedingungen** Das Maß der empfundenen Freude in den einzelnen Bedingungen wich bei den Parkin-Mutationsträgern nicht signifikant von dem der Kontrollprobanden ab (übersetzt und modifiziert aus: Anders, Sack et al., 2012).

Folgend testeten wir, ob die Art des gezeigten emotionalen Stimulus („Neutral“, „Kussmund“, „Lächeln“) einen Einfluss auf die empfundene Freude hatte. Beide Gruppen empfanden hier, wie es auch zu erwarten war, beim „Kussmund“ ein höheres Maß an Freude als bei „neutralen“ Gesichtsausdrücken (Parkin-Mutationsträger,  $T[7] = 3,4$ ;

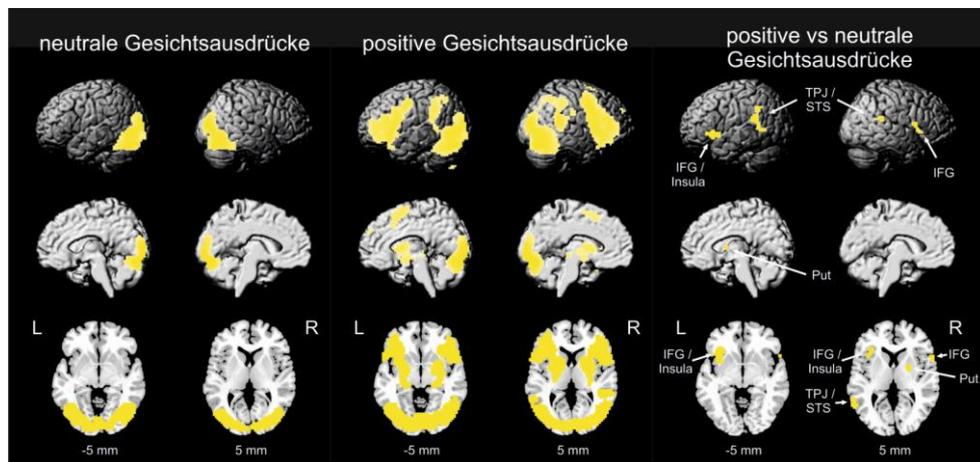
$p = 0,006$ ; Kontrollprobanden,  $T[7] = 2,0$ ;  $p = 0,04$ ). Zwischen den Bedingungen „Kussmund“ und „Lächeln“ zeigte sich jedoch kein zusätzlicher Effekt (Parkin-Mutationsträger,  $T[7] = -0,8$ ; Kontrollprobanden,  $T[7] = 1,5$ ;  $p = 0,09$ ). Da die Probanden die Gesichtsausdrücke „Lächeln“ und „Kussmund“ als ähnlich angenehm empfanden, fassten wir beide Bedingungen in der weiteren Auswertung zu einer Bedingung („Positiv“) zusammen.

### 3.2 fMRT-Untersuchung

Im ersten Schritt sollte untersucht werden, ob die Ergebnisse unserer fMRT-Untersuchung mit den Ergebnissen früherer Studien konform gingen. Hierfür wurden alle in dieser Studie gemessenen Probanden zunächst gemeinsam betrachtet. Für neutrale Gesichtsausdrücke fand sich im lateralen sowie im medialen okzipito-temporalen Kortex beider Hemisphären eine signifikante Aktivitätszunahme, sowohl wenn die neutralen Gesichtsausdrücke selbst ausgeführt wurden („do“; im Vergleich zur Baseline) als auch wenn die Probanden einen neutralen Gesichtsausdruck beobachteten („view“; im Vergleich zur Baseline; Abbildung 5).

Für positive Gesichtsausdrücke fanden wir zusätzlich eine erhöhte Aktivierung in zwei großen fronto-temporalen Clustern (s. Glossar), welche den präfrontalen Kortex, den prämotorischen Kortex, die *Insula*, den anterioren temporalen Kortex, sowie Teile der Basalganglien und des *Corpus amygdaloideum* umfassten. Weiterhin fanden sich drei kleine parieto-temporale Aktivitätscluster und zwei weitere frontomediale Cluster im Bereich des prämotorischen und motorischen Kortex (Abbildung 5).

Beim direkten Vergleich zwischen positiven und den neutralen Gesichtsausdrücken ließ sich eine stärkere Aktivitätszunahme während der Ausführung und Beobachtung von positiven Gesichtsausdrücken erkennen. Diese fand sich besonders im *GFI op*, der *Insula*, dem orbitofrontalen Kortex der linken Hemisphäre und dem präzentralen Gyrus, sowie im *rolandischen Operculum* der rechten Hemisphäre (Abbildung 5).



**Abbildung 5. Hirnaktivität während der Ausführung und dem Beobachten von emotionalen Gesichtsausdrücken aller Probanden gemeinsam** Statistische Karten (SPMs) wurden sowohl für die Ausführung als auch für die Beobachtung mit einer Schwelle von  $FDR = .05$  erstellt und nur voxels, die in beiden Bedingungen signifikante Aktivität zeigten, wurden farblich markiert. Es werden nur Cluster ab einer Größe von  $k > 10$  voxel gezeigt (TPJ = temporoparietale Verbindung; IFG = *Gyrus frontalis inferior*; STS = *Sulcus temporalis superior*; Put = *Putamen*) (übersetzt aus: Anders, Sack et al., 2012).

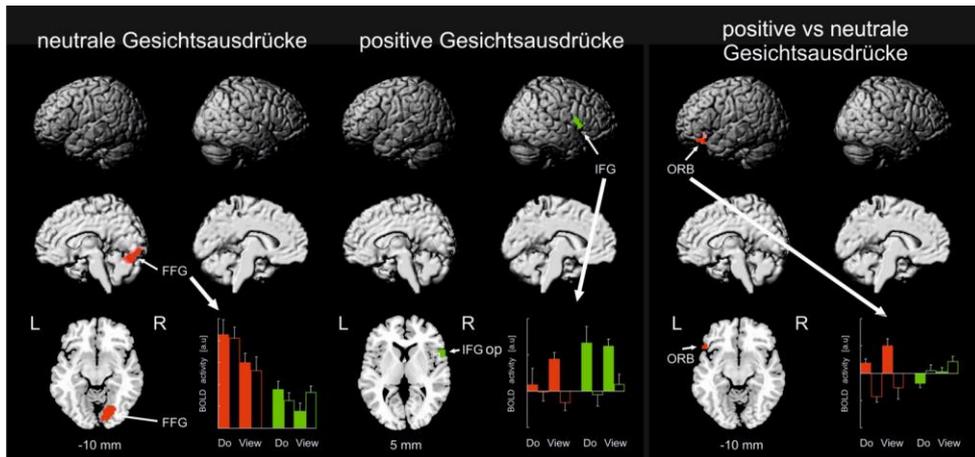
Ort des Clusters	Koordinaten	T-Wert	Clustergröße	% der voxel der anatomischen Struktur
linke temporoparietale Verbindung	- 60 -42 24	4,2	88	40 linker <i>Gyrus temporalis superior</i>
				25 linker <i>Gyrus supramarginalis</i>
				18 linker <i>Gyrus temporalis medius</i>
				14 linker <i>Gyrus parietalis inferior</i>
linker frontoinsulärer Kortex	-36 18 -3	4,3	78	59 linke <i>Insula</i>
				23 linker <i>Gyrus frontalis inferior pars opercularis</i>
				13 linker <i>Gyrus frontalis inferior pars orbitalis</i>
rechter frontoinsulärer Kortex	63 9 9	4,1	26	69 rechter <i>Gyrus frontalis inferior pars opercularis</i>
				15 rechter <i>Precuneus</i>
				12 rechtes rolandisches Operculum
rechte temporoparietale Verbindung	66 -42 21	4,2	16	81 rechter <i>Gyrus temporalis superior</i>
				19 rechter <i>Gyrus supramarginalis</i>
rechte Basalganglien	24 0 9	4,2	14	79 rechtes <i>Putamen</i>
				21 rechter <i>Globus pallidus</i>

**Tabelle 4. Hirnaktivität während der Ausführung und Beobachtung von emotionalen Gesichtsausdrücken aller Probanden gemeinsam.** Die Tabelle zeigt die aktivierten Cluster ihrer Größe nach geordnet. Gelistet sind nur Cluster mit einer Größe von  $k > 10$  voxel gezeigt und nur anatomische Strukturen, welche mindestens 10% aller aktivierten voxel enthalten. Die Koordinaten sind in MNI-Raum angegeben. L = linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre (übersetzt und modifiziert aus: Anders, Sack et al., 2012).

### 3.3 Abweichende Hirnaktivität bei Parkin-Mutationsträgern

Nachdem wir festgestellt hatten, dass die von uns beobachteten Hirnaktivierungen den Beobachtungen in früher durchgeführten Studien entsprach, begannen wir, nach abweichenden Hirnaktivitäten bei den Parkin-Mutationsträgern im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden zu suchen. Wie vorhergesagt, fand sich bei den Parkin-Mutationsträgern in einer Region-of-Interest-Analyse (s. Glossar) im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden eine signifikant stärkere Aktivierung für positive Gesichtsausdrücke über die „do“- und „view“-Bedingung im rechten *Gyrus frontalis inferior, pars opercularis* (*GFI op*, BA 44/6;  $x = 60, y = 15, z = 6$ ;  $T [14] = 2,9 / 2,2$  [T do/view]; conjoint Clustergröße  $k = 20$ ; Abbildung 6). Eine weitere stärkere Aktivierung in anderen Hirnarealen fand sich bei den Parkin-Mutationsträgern nicht. Allerdings fand sich eine verminderte Aktivierung im rechten *Gyrus fusiformis*, während die Parkin-Mutationsträger neutrale Gesichtsausdrücke ausführten und beobachteten (BA 18/19;  $x = 21, y = -78, z = -15$ ;  $T [14] = 4,3 / 3,7$  [T do/view]; conjoint Clustergröße  $k = 7$ ; Abbildung

6) und im linken lateralen orbitofrontalen Kortex beim Ausführen und Beobachten von positiven, im Vergleich zu neutralen Gesichtsausdrücken (*IOFC*, BA 47;  $x = -42$ ,  $y = 30$ ,  $z = -18$ ;  $T[14] = 3,4/3,4$  [T do/view]; conjoint Clustergröße  $k = 3$ ; Abbildung 6).



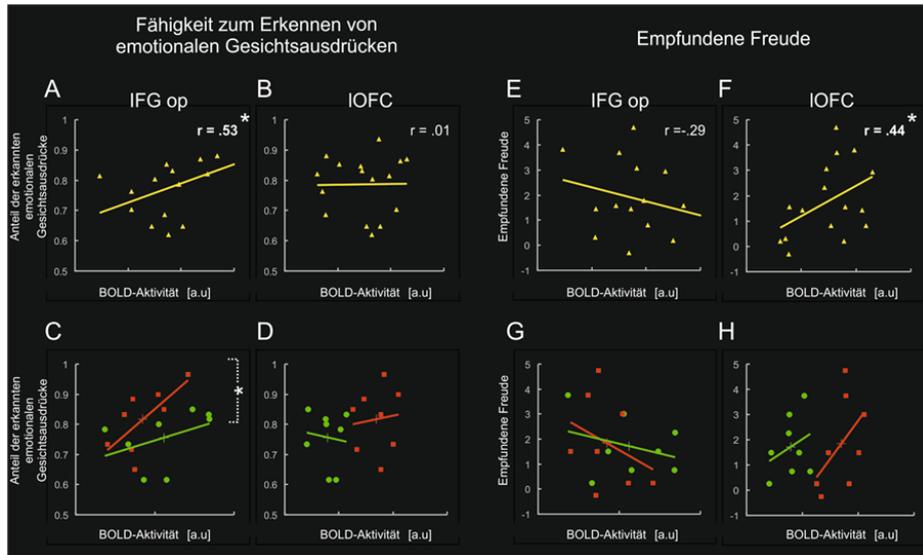
**Abbildung 6. Unterschiede der Hirnaktivität während des Ausführens und Beobachtens von emotionalen Gesichtsausdrücken zwischen Parkin-Mutationsträgern und Kontrollprobanden** Zur besseren Visualisierung wurden die statistischen Karten (SPMs) für die Ausführung und Beobachtung von emotionalen Gesichtsausdrücken mit einer Schwelle für ein einzelnes voxel von  $p = 0,005$  dargestellt, es werden aber nur Cluster dargestellt, deren am stärksten aktivierte voxel unterhalb der FDR von 0,05 bleiben. Die Histogramme zeigen die Aktivität der am stärksten aktivierten voxel in jeder Karte. Rote Balken = Kontrollprobanden; Grüne Balken = Parkin-Mutationsträger; ausgefüllte Balken = positive Gesichtsausdrücke; nicht ausgefüllte Balken = neutrale Gesichtsausdrücke (übersetzt aus: Anders, Sack et al., 2012).

### 3.4 Korrelation zwischen Hirnaktivität und Fähigkeit zur Emotionserkennung/empfundener Freude

Im letzten Schritt unserer Analyse wollten wir untersuchen, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Hirnaktivierung im *GFI op* und *IOFC* und der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken in der erhöhten Schwierigkeitsstufe (Morphing-Stufe: 70%:30%) zeigen lässt. Im *GFI op* zeigte sich über alle Probanden (Mittelwert von „Positiv-do-minus-Neutral-do“ und „Positiv-view-minus-Neutral-view“) eine signifikant positive Korrelation ( $r = 0,53$   $T[1,13] = 2,3$ ;  $p = 0,02$ ) zwischen Hirnaktivität und der Anzahl der erkannten emotionalen Gesichtsausdrücke (Abbildung 7A). Dies bedeutet, dass

eine stärkere Aktivierung im *GFI op* die Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken verbessert. Diese Korrelation fand sich im *IOFC* ( $r = 0,01$ ) nicht (Abbildung 7B). Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen zeigte sich im *GFI op* bei den Parkin-Mutationsträgern im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine signifikant geringere Steigung der Regressionsgerade (Parkin-Mutationsträger, Steigung = 0,8; Kontrollprobanden Steigung = 2,3;  $T[1,12] = -1,8$ ;  $p = 0,04$ ; T-Wert der Differenz zwischen beiden Gruppen) (Abbildung 7C). Dies zeigt, dass die Parkin-Mutationsträger im Gegensatz zu den Kontrollprobanden eine stärkere Aktivierung im *GFI op* benötigen, um eine gleiche Anzahl an erkannten emotionalen Gesichtsausdrücken zu erreichen. Im *IOFC* zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied der Korrelation zwischen Hirnaktivierung und der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken (Abbildung 7D).

Weiterhin untersuchten wir eine mögliche Korrelation von Hirnaktivität im *GFI op* und *IOFC* und der während der MRT-Untersuchung empfundenen Freude. Im *GFI op* zeigte sich über alle Probanden keine signifikante Korrelation zwischen Hirnaktivität und empfundener Freude ( $r = -0,29$ ; nicht signifikant) (Abbildung 7E). Im *IOFC* hingegen war die Hirnaktivität positiv mit der empfundenen Freude korreliert ( $r = 0,44$ ;  $T[1,13] = 2,4$ ;  $p = 0,02$ ) (Abbildung 7F). Das bedeutet möglicherweise, dass empfundene Freude durch den *IOFC* moduliert wird. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen fanden sich weder im *GFI op* (Abbildung 7G) noch im *IOFC* (Abbildung 7H) signifikante Unterschiede in den Steigungen der Regressionsgeraden zwischen den Parkin-Mutationsträgern und den Kontrollprobanden (Parkin-Mutationsträger Steigung = 1,4; Kontrollprobanden Steigung = 3,0;  $T[1,12] = -0,8$ ; nicht signifikant).



**Abbildung 7. Korrelation zwischen BOLD-Aktivität und der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken aller Probanden**

A,B: Korrelation zwischen BOLD-Aktivität und der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken aller Probanden (ohne Gruppendifferenzen).

C,D: Korrelation der BOLD-Aktivität und der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken bei Kontrollprobanden (rote Quadrate) und Parkin-Mutationsträgern (grüne Kreise).

E,F: Korrelation zwischen BOLD-Aktivität und der empfundenen Freude bei allen Probanden (ohne Gruppendifferenzen)

G,H: Korrelation der BOLD-Aktivität und empfundener Freude bei Kontrollprobanden (rote Quadrate) und Parkin-Mutationsträgern (grüne Kreise).

Auf der x-Achse sind die Kontraste „Positiv-*minus*-Neutral“ (Mittelwert aus „do“ und „view“) aufgetragen.

Auf der y-Achse sind die erkannten Emotionen der 70%:30%-Bedingung und die empfundene Freude für die positiven Gesichtsausdrücke *minus* empfundene Freude bei den neutralen Gesichtsausdrücken (Mittelwert aus „do“ und „view“) dargestellt. Die Sterne kennzeichnen eine signifikante Korrelation (A,B,E,F) oder einen signifikanten Unterschied der Steigung zwischen Kontrollprobanden und Parkin-Mutationsträgern (übersetzt aus: Anders, Sack et al., 2012).

## 4 Diskussion

Unsere Studie untersuchte in einem Verhaltensexperiment, ob bei heterozygoten Parkin-Mutationsträgern im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Defizite beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken bestehen. Weiterhin untersuchten wir in einer fMRT-Untersuchung, ob sich Veränderungen in der Hirnaktivität beim aktiven Ausführen („do“) und/oder beim Beobachten („view“) von emotionalen Gesichtsausdrücken zeigen. Die Annahme, dass sich veränderte Aktivierungen in bestimmten Hirnarealen (vor allem im *GFI op*) zeigen würden, basiert auf zahlreichen Studien zur Emotionswahrnehmung bei Parkinson-Patienten und zu Spiegelneuronen. In diesen Studien wurde unter anderem eine eingeschränkte Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken bei Parkinson-Patienten gezeigt (z.B. Ibarretxe-Bilbao et al., 2009; Gray und Tickle-Degnen, 2010).

Die Besonderheit unserer Studie bestand darin, dass wir die Gelegenheit hatten, asymptotische Probanden zu untersuchen, welche aufgrund einer heterozygoten Mutation im Parkin-Gen ein statistisch erhöhtes Risiko haben, im höheren Lebensalter eine Parkinson-Erkrankung zu entwickeln und die in vergangenen Studien bereits Dysfunktionen der Basalganglien gezeigt hatten (z.B. Hilker et al., 2001, 2002). Zum Zeitpunkt unserer MRT-Untersuchung zeigten die Probanden keinerlei motorische Symptome. Wir nahmen an, dass aufgrund des „präklinischen“ Zustandes der Patienten das Defizit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken lediglich gering ausgeprägt sei und dass die Parkin-Mutationsträger dieses Defizit durch eine erhöhte Aktivität im *GFI op* (*Gyrus frontalis inferior pars opercularis*) größtenteils oder sogar vollständig ausgleichen können.

Unserer Hypothese entsprechend war die Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken im Verhaltensexperiment bei den Parkin-Mutationsträgern leicht eingeschränkt, wobei sich die Einschränkung keiner spezifischen Grundemotion zuordnen ließ. Weiterhin zeigten die Parkin-Mutationsträger in der fMRT-Untersuchung eine positiv mit ihrer Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken korrelierte erhöhte

Hirnaktivität im rechten *GFI op*, während sie positive Gesichtsausdrücke selbst ausführten („do“) und beobachteten („view“).

Zusätzlich fand sich bei der Betrachtung von positiven-minus-neutralen Gesichtsausdrücken eine verminderte Aktivierung im *IOFC* (linker lateraler orbitofrontaler Kortex; BA 47), welche sich nicht auf das Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke auswirkte. Die Diskussion dieser verminderten Aktivierung im linken *IOFC* soll nicht Teil dieser Dissertation sein.

#### **4.1 Spiegelneurone im *GFI op***

Wie in Abschnitt 1.2 beschrieben, gehört der *GFI op* zu den Arealen des menschlichen Gehirns, in denen sog. Spiegelneurone vermutet werden (Adolphs et al., 2000; Gallese, 2003; Decety und Jackson, 2004; Bastiaansen et al., 2009; Iacoboni, 2009). Die Annahme ist, dass Spiegelneurone im *GFI op* die Eigenschaft haben, sowohl zu feuern wenn ein emotionaler Gesichtsausdruck aktiv ausgeführt wird als auch, wenn der gleiche emotionale Gesichtsausdruck lediglich passiv beobachtet wird. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Neurone im *GFI op* an der Ausführung und der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken beteiligt sind (Carr et al., 2003; Leslie et al., 2004; Hennenlotter et al., 2005; van der Gaag et al., 2007). Dass die erhöhte Aktivität im *GFI op* konsistent sowohl in der „do“- als auch in der „view“-Bedingung bei allen Probanden vorhanden war, kann als weiteres Indiz dafür angesehen werden, dass Spiegelneurone im *GFI op* vorhanden sind und dass diese an der Verarbeitung von emotionalen Gesichtsausdrücken beteiligt sind.

#### **4.2 Kompensation motorischer Symptome im prämotorischen und motorischen Kortex**

Es wurde gezeigt, dass bei der Parkinson-Erkrankung erst nach einem präsymptomatischen Stadium von ca. 5 Jahre erste motorische Symptome auftreten. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits > 70-80% der nigrostriatalen Neuronen degeneriert (Fearnley und Lees, 1991). Es wurde vermutet, dass bis dahin kann dieser langsame Funktionsverlust mittels erhöhter Motorkortex-Aktivität kompensiert werden kann, so dass keine motorischen Symptome auftreten (Fearnley und Lees, 1991).

Bei heterozygoten Parkin-Mutationsträgern wurde in Studien eine deutliche Abnahme des FDOPA-Metabolismus im *Putamen* gezeigt, ohne dass die Probanden klinische motorische Symptome zeigten (z.B. Hilker et al., 2001, 2002). Buhmann et al. (2005) fanden bei asymptomatischen Parkin-Mutationsträgern im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine stärkere prämotorische und motorische Aktivität bei Fingerbewegungen. Die Autoren werteten diese stärkere Aktivierung als Kompensationsmechanismus, der eine latent vorhandene Dysfunktion in den Basalganglien-kortikalen-Kreisläufen ausgleicht.

### **4.3 Kompensation nicht-motorischer Symptome im *GFI op***

Buhmann et al. (2005) zeigten bei Parkin-Mutationsträgern einen Kompensationsmechanismus im prämotorischen und motorischen Kortex, welcher möglicherweise motorischen Symptomen entgegen wirkt. Doch findet sich ein ähnlicher Kompensationsmechanismus bei Parkin-Mutationsträgern auch in einem anderen Hirnareal? Und kann ein Defizit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken durch eine stärkere Aktivierung im *GFI op* ausgeglichen werden?

Das in unserer Studie gefundene Defizit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken könnte als erstes nicht-motorisches Symptom einer Parkinson-Erkrankung gedeutet werden. Dass zum Zeitpunkt unserer Untersuchung keine motorischen Symptome bestanden, könnte als passend zum allgemeinen Krankheitsverlauf der Parkinson-Erkrankung angesehen werden, da Parkinson-Patienten häufig zunächst unter nicht-motorischen Symptomen leiden, bevor es zur Ausbildung von motorischen Symptomen kommt (Müller et al., 2013; Martinez-Martin, 2014).

Betont werden muss allerdings, dass die Parkin-Mutationsträger in unserer Studie Defizite beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken erst bei einem erhöhten Schwierigkeitsgrad (Morphing-Stufe 70%:30%) zeigten. Dies könnte auf einen Kompensationsmechanismus zurückzuführen sein, der eine Dysfunktion in Basalganglien-kortikalen-Kreisläufen ausgleicht.

Es erscheint sinnvoll, nach solch einem Kompensationsmechanismus im *GFI op* zu suchen. Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben besteht die Annahme, dass im *GFI op*

vorhandene Spiegelneurone an der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken beteiligt sind. Weiterhin zeigte sich in einer früheren Studie ein Zusammenhang zwischen der bei den Parkinson-Patienten vorhandenen Hypomimie und einem ebenfalls bei Parkinson-Patienten festgestellten Defizit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken (Jacobs et al., 1995). Diese Studienergebnisse führten zu unserer Hypothese, dass wir in der fMRT-Untersuchung eine veränderte Hirnaktivität im *GFI op* bei Parkin-Mutationsträgern beim Ausführen und Beobachten von emotionalen Gesichtsausdrücken und im Verhaltensexperiment ein Defizit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken zeigen könnten.

Tatsächlich zeigten wir in der fMRT-Untersuchung eine stärkere Aktivierung im *GFI op* bei den Parkin-Mutationsträgern beim Ausführen („do“) und beim Beobachten („view“) von emotionalen Gesichtsausdrücken. Diese war darüber hinaus mit der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken im Verhaltensexperiment positiv korreliert.

Dies spricht dafür, dass nicht nur Kompensationsmechanismen für motorische, sondern auch Kompensationsmechanismen für nicht-motorische Symptome vorhanden sind. Diese könnten latent vorhandene Symptome im Prodromalstadium der Parkinson-Erkrankung kompensieren. Offen bleibt die Frage, ob Kompensationsmechanismen für nicht-motorische Symptome weniger effektiv sind und daher im Krankheitsverlauf der Parkinson-Erkrankung nicht-motorische Symptome häufig früher auftreten. Möglicherweise ist dies auf eine früher auftretende Dysfunktion der für die Kompensationsmechanismen der nicht-motorischen Symptome zugrundeliegenden Basalganglien-kortikalen-Kreisläufe zurückzuführen.

#### **4.4 ToM-Defizite bei Parkin-Mutationsträgern**

Die Ergebnisse unserer Studie stellen einen passenden Befund zu den aktuellen ToM-Studien dar welche zeigen, dass affektive und kognitive ToM-Defizite bereits sehr früh im Verlauf der Parkinson-Erkrankung auftreten (z.B. Narme et al., 2013; siehe 1.1.5). Die Parkin-Mutationsträger waren im Vergleich zu Kontrollprobanden weniger gut in der Lage, den emotionalen Status des Gegenübers einschätzen zu können. Dies kann als

affektives ToM-Defizit angesehen werden, welches durch die stärkere Aktivität im *GFI op* teilweise kompensiert wird.

#### **4.5 Grenzen unserer Studie / Ausblick**

Unsere Studie kann als Erweiterung bisheriger Studienergebnisse angesehen werden, da wir ein geringes, aber statistisch signifikantes Defizit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken, sowie einen neuronalen Kompensationsmechanismus im *GFI op* für dieses nicht-motorische Symptom bei klinisch asymptomatischen Parkin-Mutationsträgern zeigen konnten.

Allerdings gibt es einige Einschränkungen, die der Verallgemeinerung unserer Daten entgegenstehen.

Zunächst bestand unsere Probandengruppe der Parkin-Mutationsträger lediglich aus acht Probanden, was unsere Daten anfällig für einen falsch positiven Gruppeneffekt macht. Zudem stammten alle Parkin-Mutationsträger aus einer einzigen Familie in Tirol. Somit könnte auch die Familienzugehörigkeit (die Kontrollprobanden entstammten unterschiedlichen Familien) oder das Lebensumfeld (die Kontrollprobanden wurden aus Lübeck und Umgebung rekrutiert) die erhobenen Daten beeinflusst haben.

Zusätzlich muss erwähnt werden, dass die im Verhaltensexperiment gewonnenen Daten möglicherweise nicht repräsentativ sind, da die Probanden den emotionalen Gesichtsausdruck anhand von Einzelbildern eines einzigen Senders bewerten sollten, welche nur das Gesicht und nicht den restlichen Körper zeigten. Dadurch waren eventuell zusätzlich hilfreiche Informationen zur Einschätzung des emotionalen Zustands des Gegenübers wie z.B. die Körperhaltung nicht aus dem Foto ersichtlich. Auch hätte die Anzahl von erkannten emotionalen Gesichtsausdrücken bei den Parkin-Mutationsträgern höher sein können, wenn diese von verschiedenen Sendern gezeigt worden wären.

Auch kann nicht sicher abgeschätzt werden, wie hoch das tatsächliche Risiko der heterozygoten Parkin-Mutationsträger ist, überhaupt eine Parkinson-Erkrankung zu

entwickeln. Daher ist unsicher, inwieweit heterozygote Parkin-Mutationsträger als „präklinisches Modell“ geeignet sind.

Selbstverständlich kann auch nicht davon ausgegangen werden, dass bei jedem Parkinson-Patient (oder jedem Parkin-Mutationsträger) das Defizit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken gleich stark ausgeprägt ist, oder dass dieses generell bereits in der Frühphase der Erkrankung auftritt. Vielmehr ist der Krankheitsverlauf der Parkinson-Erkrankung sehr variabel.

Für weiterführende Studien wäre eine dritte Probandengruppe von Parkinson-Patienten mit bereits bestehenden klinischen Symptomen der Parkinson-Erkrankung aufschlussreich. Anhand dieser Gruppe könnte überprüft werden, ob der in unserer Studie gefundene Kompensationsmechanismus bei symptomatischen Parkinson-Patienten weiterhin besteht. Auch könnte untersucht werden, ob symptomatische Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und den Parkin-Mutationsträgern stärkere Defizite beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken zeigen. Es wäre zusätzlich eine Unterteilung der Parkinson-Patienten in ein frühes und spätes Stadium denkbar. Dann könnte untersucht werden, wie stark Kompensationsmechanismen ausgeprägt sein können, bis es zu klinischen Symptomen kommt und ob diese Kompensationsmechanismen eventuell bei späten Stadien der Parkinson-Erkrankung wieder zusammenbrechen und die Patienten dann noch stärker betroffen sind. Zudem könnte untersucht werden, ob eine nicht mehr ausreichende Kompensation durch stärkere Aktivierung in den genannten Bereichen zu einer stärkeren Aktivierung anderer Hirnregionen führt und so der Kompensationseffekt verstärkt bzw. aufrechterhalten werden kann. Es ist auch denkbar, dass sich weitere kortikale Kompensationsmechanismen bei Parkin-Mutationsträgern finden, die weitere motorische und nicht-motorische Symptome ausgleichen.

Letztlich muss erwähnt werden, dass das gesamte Konzept der Spiegelneurone bis heute zwar exzessiv bei Menschen und Tieren erforscht wurde, die Messungen der Hirnaktivität jedoch beim Menschen in der Regel auf indirekten Messmethoden der Hirnaktivierung z.B. mittels fMRT basieren. Es kann somit nicht auf die Aktivität einzelner Neurone geschlossen werden. Auch unsere Studie stützt lediglich die Vermutung, dass

Spiegelneurone im *GFI op* vorhanden sind. Somit sind weitere Studien zu Spiegelneuronen beim Menschen notwendig, um die bisherigen Studienergebnisse zu untermauern.

## 5 Zusammenfassung

Das Parkinson-Syndrom bezeichnet ein neurologisches Krankheitsbild mit motorischen und nicht-motorischen Symptomen. Diese werden durch Funktionsverluste von Neuronen in den Basalganglien, insbesondere in der *pars compacta* der *Substantia nigra*, ausgelöst. Motorische Kardinalsymptome sind die Akinese, der Rigor, der Tremor und die posturale Instabilität. Unter den zahlreich auftretenden nicht-motorischen Symptomen untersuchten wir in unserer Studie insbesondere die bei Parkinson-Patienten häufig eingeschränkte Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken.

Den Symptomen geht oft ein häufig mehrjähriges Prodromalstadium mit keinen oder nur unspezifischen Symptomen voraus. Bisherige Studien mit Parkinson-Patienten konnten das Defizit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken insbesondere in frühen Stadien nicht hinreichend belegen. Daher nahmen wir an dass, durch Dysfunktionen der Basalganglien-kortikalen-Kreisläufe verursachte, latent vorhandene Defizite in der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken insbesondere in frühen Stadien der Parkinson-Erkrankung durch stärkere neuronale Aktivierung kompensiert werden können. Wir wollten untersuchen, ob es bereits bei asymptomatischen heterozygoten Parkin-Mutationsträgern zu Defiziten in der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken kommt und ob diese Defizite mittels neuronaler Kompensationsmechanismen ausgeglichen werden können. Hierzu führten wir ein Verhaltensexperiment und eine fMRT-Untersuchung mit heterozygoten Parkin-Mutationsträgern durch, die im weiteren Verlauf ein erhöhtes Risiko aufweisen, von der Parkinson-Erkrankung betroffen zu sein. Bei den Parkin-Mutationsträgern war in einer früheren Studie bereits eine stärkere Aktivierung des motorischen und prämotorischen Kortex festgestellt worden, während sie Bewegungen der Finger durchführten. Diese stärkere Aktivierung wurde als Kompensationsmechanismus motorischer Symptome gedeutet. Wir nahmen an, dass sich ähnliche Kompensationsmechanismen auch für das Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken, also eines nicht-motorischen Symptoms, zeigen könnten.

Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Aktivität im *GFI op* (*Gyrus frontalis inferior pars opercularis*) sowohl beim aktiven Ausführen als auch beim Beobachten von emotionalen Gesichtsausdrücken erhöht ist. Daher untersuchten wir, ob Parkin-Mutationsträger eine erhöhte Aktivität im *GFI op* beim Ausführen und beim Beobachten von emotionalen Gesichtsausdrücken zeigen und ob ein Zusammenhang mit der Fähigkeit zum Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken besteht.

Es wurden acht heterozygote Parkin-Mutationsträger untersucht und mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Es zeigte sich bei der Analyse aller Probanden, dass die Aktivität im *GFI op* sowohl beim Ausführen als auch beim Beobachten von emotionalen Gesichtsausdrücken ansteigt, was in Übereinstimmung mit früheren Studien ein Indiz dafür darstellt, dass beim Menschen Spiegelneurone im Bereich des *GFI op* vorhanden sind.

Im direkten Vergleich zeigte sich bei den Parkin-Mutationsträgern im Vergleich zu den Kontrollprobanden ein bei einem erhöhten Schwierigkeitsgrad ein Defizit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken und eine erhöhte Aktivität im rechten *GFI op* (BA44/6) beim Ausführen und Beobachten von emotionalen Gesichtsausdrücken. Das Defizit beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken kann als erstes nicht-motorisches Symptom der Parkinson-Erkrankung gewertet werden. Die stärkere Aktivierung im *GFI op* bei den Parkin-Mutationsträgern kann als Kompensationsmechanismus einer Dysfunktion in Basalganglien-kortikalen Kreisläufen zum Ausgleich dieses Defizits angesehen werden. Letztlich kann vermutet werden dass es nicht nur Kompensationsmechanismen für motorische, sondern auch Kompensationsmechanismen für nicht-motorische Symptome vorhanden sind. Diese könnten latent vorhandene Symptome im Prodromalstadium der Parkinson-Erkrankung kompensieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- Adolphs, R., Schul, R., & Tranel, D. (1998). Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *12*, 253–258.
- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., & Damasio, a R. (2000). A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(7), 2683–90.
- Albuquerque, L., Coelho, M., Martins, M., Guedes, L. C., Rosa, M. M., Ferreira, J. J., Cattoni M. B., Carvalho H., Ferreira A. G., & Martins, I. P. (2014). STN-DBS does not change emotion recognition in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*, 166–169.
- Alcalay, R. N., Caccappolo, E., Mejia-Santana, H., Tang, M. X., Rosado, L., Orbe Reilly, M., Ruiz, D., Louis, E. D., Comella, C. L., Nance, M. A., Bressman, S. B., Scott, W. K., Tanner, C. M., Mickel, S. F., Waters, C. H., Fahn, S., Cote, L. J., Frucht, S. J., Ford, B., Rezak, M., Novak, K. E., Friedman, J. H., Pfeiffer, R. F., Marsh, L., Hiner, B., Payami, H., Molho, E., Factor, S. A., Nutt, J. G., Serrano, C., Arroyo, M., Ottman, R., Pauciulo, M. W., Nichols, W. C., Clark, L. N., & Marder, K. S. (2014). Cognitive and Motor Function in Long-Duration PARKIN-Associated Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, *71*, 62–7.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of Neuroscience*, *9*(1), 357-381.
- Anders, S., Heinzle, J., Weiskopf, N., Ethofer, T., & Haynes, J. D. (2011). Flow of affective information between communicating brains. *Neuroimage*, *54*(1), 439-446.
- Anders, S., Sack, B., Pohl, A., Münte, T., Pramstaller, P., Klein, C., & Binkofski, F. (2012). Compensatory premotor activity during affective face processing in subclinical carriers of a single mutant Parkin allele. *Brain*, *135*, 1128–1140.
- Baggio, H. C., Segura, B., Ibarretxe-Bilbao, N., Valdeoriola, F., Marti, M. J., Compta, Y., Tolosa, E., & Junque, C. (2012). Structural correlates of facial emotion recognition deficits in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*, *50*, 2121–2128.
- Bastiaansen, J. a C. J., Thioux, M., & Keysers, C. (2009). Evidence for mirror systems in emotions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *364*(1528), 2391–404.
- Baudrexel, S., Witte, T., Seifried, C., von Wegner, F., Beissner, F., Klein, J. C., Steinmetz, H., Deichmann, R., Roeper, J., & Hilker, R. (2011). Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus-motor cortex connectivity in Parkinson's disease. *NeuroImage*, *55*(4), 1728–38.

- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571.
- Bega, D., & Krainc, D.. Long-term Clinical Outcomes After Fetal Cell Transplantation in Parkinson Disease: Implications for the Future of Cell Therapy. *JAMA, the Journal of the American Medical Association*, 311(6), 617–618.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffman, D., Gao, D. M., Hommel, M., Perret, J. E., & De Rougemont, J. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 337, 403–406.
- Berger, K., Broll, S., Winkelmann, J., Heberlein, I., Müller, T., & Ries, V. (1999). Untersuchung zur Reliabilität der deutschen Version des PDQ-39: Ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten TT - Reliability Analysis of the PDQ-39 (German Version). *Akt Neurol*, 26(04), 180–184.
- Bjorklund, A., & Kordower, J. H. (2013). Cell therapy for Parkinson’s disease: what next? *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28, 110–5.
- Bodden, M. E., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., Cabanel, N., Eggert, K. M., Unger, M. M., Oertel, W. H., Kessler, J., Dodel, R., & Kalbe, E. (2010). Affective and cognitive Theory of Mind in patients with parkinson’s disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16, 466–470.
- Buhmann, C., Binkofski, F., Klein, C., Büchel, C., van Eimeren, T., Erdmann, C., Hedrich, H., Kasten, M., Hagenah, J., Deuschl, G., Pramstaller, P. P., & Siebner, H. R. (2005). Motor reorganization in asymptomatic carriers of a single mutant Parkin allele: a human model for presymptomatic parkinsonism. *Brain : A Journal of Neurology*, 128(Pt 10), 2281–90.
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M.-C., Mazziotta, J. C., & Lenzi, G. L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(9), 5497–502.
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson’s Disease : Mechanisms and Models, 39, 889–909.
- Decety, J., & Jackson, P. L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3(2), 71–100.
- DeLong, M. R., & Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of Neurology*, 64(1), 20–4.
- DeLong, M., & Wichmann, T. (2010). Changing Views of Basal Ganglia Circuits and Circuit Disorders. *Clinical EEG and Neuroscience*, 41(2), 61–67.

- Di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Experimental Brain Research*, *91*, 176–180.
- Drayer, B. P., Olanow, W., Burger, P., Johnson, G. A., Herfkens, R., & Riederer, S. (1986). Parkinson plus syndrome: diagnosis using high field MR imaging of brain iron. *Radiology*, *159*, 493–498.
- Dujardin, K. (2004). Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *42*(2), 239–250.
- Ehringer, H., & Hornykiewicz, O. (1960). Verteilung Von Noradrenalin Und Dopamin (3-Hydroxytyramin) Im Gehirn Des Menschen Und Ihr Verhalten Bei Erkrankungen Des Extrapyramidalen Systems. *Klinische Wochenschrift*, *38*, 1236–1239.
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1976). Measuring facial movement. *Environmental Psychology and Nonverbal Behavior*, *1*, 56–75.
- Erasmı, R., Deuschl, G., & Witt, K. (2014). Deep brain stimulation for Parkinson's disease: timing and patient selection. *Der Nervenarzt*, 1–8.
- Gallese, V. (2003). The manifold nature of interpersonal relations: the quest for a common mechanism. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *358*(1431), 517–28.
- Gazzola, V., & Keysers, C. (2009). The observation and execution of actions share motor and somatosensory voxels in all tested subjects: single-subject analyses of unsmoothed fMRI data. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *19*(6), 1239–55.
- Giasson, B. I., & Lee, V. M.-Y. (2001). Parkin and the Molecular Pathways of Parkinson's Disease. *Neuron*, *31*(6), 885–888.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J. A., van Hilten, J. J., & LaPelle, N. (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders*, *22*(1), 41-47.
- Gray, H. M., & Tickle-Degnen, L. (2010). A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *24*(2), 176–91.
- Guo, J., Wang, L., He, D., Yang, Q. O., Duan, Z., Zhang, X., Nie, L. L., Yan, X. X., & Tang, B. S. (2011). Clinical features and [11C]-CFT PET analysis of PARK2, PARK6, PARK7-linked autosomal recessive early onset Parkinsonism. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *32*(1), 35–40.

- Hacker, C. D., Perlmutter, J. S., Criswell, S. R., Ances, B. M., & Snyder, A. Z. (2012). Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, *135*, 3699–711.
- Hari, R., Forss, N., Avikainen, S., Kirveskari, E., Salenius, S., & Rizzolatti, G. (1998). Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(25), 15061–5.
- Hautzinger, M. (1991). Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) in der Klinik. *Der Nervenarzt*, *62*, 689–96.
- Hennenlotter, A., Schroeder, U., Erhard, P., Castrop, F., Haslinger, B., Stoecker, D., Lange, K. W., & Ceballos-Baumann, A. O. (2005). A common neural basis for receptive and expressive communication of pleasant facial affect. *NeuroImage*, *26*(2), 581–91.
- Herzog, J., & Deuschl, G. (2009). Lebensqualität als Ziel therapeutischer Interventionen bei Morbus Parkinson. *Aktuelle Neurologie*, *36*(S 01), S2-S6.
- Hilker, R., Klein, C., Ghaemi, M., Kis, B., Strotmann, T., Ozelius, L. J., Lenz, O., Vieregge, P., Herholz, K., Heiss, W. D., & Pramstaller, P. P. (2001). Positron emission tomographic analysis of the nigrostriatal dopaminergic system in familial parkinsonism associated with mutations in the parkin gene. *Annals of Neurology*, *49*(3), 367–76.
- Hilker, R., Klein, C., Hedrich, K., Ozelius, L. J., Vieregge, P., Herholz, K., Pramstaller, P. P., & Heiss, W. D. (2002). The striatal dopaminergic deficit is dependent on the number of mutant alleles in a family with mutations in the parkin gene: evidence for enzymatic parkin function in humans. *Neuroscience Letters*, *323*(1), 50–4.
- Hilker, R., Schweitzer, K., Coburger, S., Ghaemi, M., Weisenbach, S., Jacobs, A. H., Rudolf, J., Herholz, K., & Heiss, W.-D. (2005). Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Archives of Neurology*, *62*(3), 378–82.
- Hipp, G., Diederich, N. J., Pieria, V., & Vaillant, M. (2014). Primary vision and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *338*, 178–182.
- Hughes, a J., Daniel, S. E., & Lees, a J. (1991). Idiopathic Parkinson's disease combined with multiple system atrophy. A clinicopathological report. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *6*(4), 342–6.
- Iacoboni, M. (2009). Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annual Review of Psychology*, *60*, 653–70.

- Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, *286*(5449), 2526–8.
- Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Tolosa, E., Marti, M.-J., Valdeoriola, F., Bargallo, N., & Zarei, M. (2009). Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *The European Journal of Neuroscience*, *30*(6), 1162–71.
- Jacobs, D. H., Shuren, J., Bowers, D., & Heilman, K. M. (1995). Emotional facial imagery, perception, and expression in Parkinson's disease. *Neurology*, *45*, 1696–1702.
- Khan, N. L., Brooks, D. J., Pavese, N., Sweeney, M. G., Wood, N. W., Lees, A. J., & Piccini, P. (2002). Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an [18F]dopa PET and clinical study. *Brain: A Journal of Neurology*, *125*(Pt 10), 2248–56.
- Khan, N. L., Scherfler, C., Graham, E., Bhatia, K. P., Quinn, N., Lees, a J., Brooks, A. J., Wood, N. W., & Piccini, P. (2005). Dopaminergic dysfunction in unrelated, asymptomatic carriers of a single parkin mutation. *Neurology*, *64*(1), 134–6.
- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *The New England Journal of Medicine*, *318*, 876–880.
- Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., & Shimizu, N. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism., *392 Nature*, 605–608.
- Klein, C., Lohmann-Hedrich, K., Rogaeva, E., Schlossmacher, M. G., & Lang, A. E. (2007). Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lancet Neurology*, *6*(7), 652–62.
- Klein, C., Pramstaller, P. P., Kis, B., Page, C. C., Kann, M., Leung, J., Woodward, H., Castellan, C. C., Scherer, M., Vieregge, P., Breakefield, X. O., Kramer, P. L., & Ozelius, L. J. (2000). Parkin deletions in a family with adult-onset, tremor-dominant parkinsonism: expanding the phenotype. *Annals of Neurology*, *48*(1), 65–71
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998). Medical progress: Parkinson's disease. First of two parts. *New England Journal of Medicine*, *339*, 1044–1053.
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998). Parkinson's disease. Second of two parts. *The New England Journal of Medicine*, *339*, 1130–1143.
- Lang A. E.(1996). Teaching tape for the motor section of the Unified. Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord* 1996;11:344–345

- Lawrence, A. D., Goerendt, I. K., & Brooks, D. J. (2007). Impaired recognition of facial expressions of anger in Parkinson's disease patients acutely withdrawn from dopamine replacement therapy. *Neuropsychologia*, *45*, 65–74.
- Leslie, K. R., Johnson-Frey, S. H., & Grafton, S. T. (2004). Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of empathy. *NeuroImage*, *21*(2), 601–7.
- Lindvall, O. (2013). Developing dopaminergic cell therapy for Parkinson's disease-give up or move forward? *Movement Disorders*, *28*(3), 268-273
- Luo, C., Song, W., Chen, Q., Zheng, Z., Chen, K., Cao, B., Yang, J., Li, J., Huang, X., Gong, Q., & Shang, H. F. (2014). Reduced functional connectivity in early-stage drug-naive Parkinson's disease: A resting-state fMRI study. *Neurobiology of Aging*, *35*, 431–441.
- Martinez-Martin, P. (2014). Nonmotor symptoms and health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *29*(2), 166–8.
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., & Chaudhuri, K. R. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *26*, 399–406.
- Merola, A., Rizzi, L., Zibetti, M., Artusi, C. A., Montanaro, E., Angrisano, S., Lanotte, M., Rizzone, M. G., & Lopiano, L. (2013). Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: a different long-term outcome? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 552–559.
- Milton, W. J., Atlas, S. W., Lexa, F. J., Mozley, P. D., & Gur, R. E. (1991). Deep gray matter hypointensity patterns with aging in healthy adults: MR imaging at 1.5 T. *Radiology*, *181*, 715–719.
- Mizuno, Y., Hattori, N., Mori, H., Suzuki, T., & Tanaka, K. (2001). Parkin and Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, *14*, 477–482.
- Mondillon, L., Mermillod, M., Musca, S. C., Rieu, I., Vidal, T., Chambres, P., Auxiette, C., Dalens, H., Marie Coulangeon, L., Jalenques, I., Lemaire, J. J., Ulla, M., Derost, P., Marques, A., & Durif, F. (2012). The combined effect of subthalamic nuclei deep brain stimulation and l-dopa increases emotion recognition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *50*, 2869–2879.
- Moore, O., Peretz, C., & Giladi, N. (2007). Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Movement Disorders*, *22*, 2192–2195.
- Morrish, P. K., Sawle, G. V., & Brooks, D. J. (1996). Regional changes in [ 18 F]dopa metabolism in the striatum in Parkinson's disease. *Brain*, *119*(6), 2097–2103.

- Müller, B., Assmus, J., Herlofson, K., Larsen, J. P., & Tysnes, O.-B. (2013). Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *19*(11), 1027–32.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., Schmand, B., & De Haan, R. J. (2008). Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*, *70*, 2241–2247.
- Narme, P., Mouras, H., Roussel, M., Duru, C., Krystkowiak, P., & Godefroy, O. (2013). Emotional and cognitive social processes are impaired in Parkinson's disease and are related to behavioral disorders. *Neuropsychology*, *27*, 182–92.
- Nurmi, E., Ruottinen, H. M., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O., Sonninen, P., & Rinne, J. O. (2001). Rate of progression in Parkinson's disease: A 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Movement Disorders*, *16*(4), 608-615.
- www.onmeda.de (2013) Morbus Parkinson : Häufigkeit [Online im Internet:] URL: [http://www. http://www.onmeda.de/krankheiten/parkinson-definition-haeufigkeit-1472-3.html](http://www.onmeda.de/krankheiten/parkinson-definition-haeufigkeit-1472-3.html) [Stand: 29.06.2014, 14:04]
- Pavese, N., Khan, N. L., Scherfler, C., Cohen, L., Brooks, D. J., Wood, N. W., Bhatia, K. P., Quinn, N. P., Lees, A. J., & Piccini, P. (2009). Nigrostriatal dysfunction in homozygous and heterozygous parkin gene carriers: an 18F-dopa PET progression study. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *24*(15), 2260–6.
- Péron, J., Vicente, S., Leray, E., Drapier, S., Drapier, D., Cohen, R., Biseul, I., Rouaud, T., Le Jeune, F., Sauleau, P., & Vérin, M. (2009). Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *47*, 406–414.
- Pell, M. D., & Leonard, C. L. (2005). Facial expression decoding in early Parkinson's disease. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *23*, 327–340.
- Peto, V., Jenkinson, C., & Fitzpatrick, R. (1998). PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *Journal of Neurology*, 10–14.
- Peto, V., Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., & Greenhall, R. (1995). The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Quality of Life Research*, *4*, 241–248.
- Pramstaller, P. P., Schlossmacher, M. G., Jacques, T. S., Scaravilli, F., Eskelson, C., Pepivani, I., Hedrich, K., Adel, S., Gonzales-McNeal, M., Hilker, R., Kramer, P. L., & Klein, C. (2005). Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Annals of neurology*, *58*(3), 411-422.

- Ryvlin, P., Broussolle, E., Piollet, H., Viallet, F., Khalfallah, Y., & Chazot, G. (1995). Magnetic resonance imaging evidence of decreased putamenal iron content in idiopathic Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, *52*, 583–588.
- Saenz, A., Doé de Maindreville, A., Henry, A., de Labbey, S., Bakchine, S., & Ehrlé, N. (2013). Recognition of facial and musical emotions in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, *20*, 571–577.
- Sako, W., Murakami, N., Izumi, Y., & Kaji, R. (2014). MRI can detect nigral volume loss in patients with Parkinson's disease: Evidence from a meta-analysis. *Journal of Parkinson's Disease*, Epub 2014 Feb 27.
- Scherfler, C., Khan, N. L., Pavese, N., Eunson, L., Graham, E., Lees, A. J., Quinn, N. P., Wood, N. W., Brooks, D. J., & Piccini, P. P. (2004). Striatal and cortical pre- and postsynaptic dopaminergic dysfunction in sporadic parkin-linked parkinsonism. *Brain: A Journal of Neurology*, *127*(Pt 6), 1332–42.
- Schippers, M. B., Gazzola, V., Goebel, R., & Keysers, C. (2009). Playing charades in the fMRI: are mirror and/or mentalizing areas involved in gestural communication? *PloS One*, *4*(8), e6801.
- Schneider, S. a, Talelli, P., Cheeran, B. J., Khan, N. L., Wood, N. W., Rothwell, J. C., & Bhatia, K. P. (2008). Motor cortical physiology in patients and asymptomatic carriers of parkin gene mutations. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *23*(13), 1812–9.
- Schrag, A. (2006). Quality of life and depression in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *248*, 151–157.
- Schrag, A., Kingsley, D., Phatouros, C., Mathias, C. J., Lees, A. J., Daniel, S. E., & Quinn, N. P. (1998). Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *65*, 65–71.
- Schroll, H., Vitay, J., & Hamker, F. H. (2012). Working memory and response selection: a computational account of interactions among cortico-basalganglio-thalamic loops. *Neural Networks*, *26*, 59-74.
- Schroll, H., & Hamker, F. H. (2013). Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. *Frontiers in systems neuroscience*, *7*.
- Schulz, J. B., Skalej, M., Wedekind, D., Luft, A. R., Abele, M., Voigt, K., Dichgans, J., & Klockgether, T. (1999). Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Annals of Neurology*, *45*, 65–74.
- Shmuelof, L., & Zohary, E. (2006). A mirror representation of others' actions in the human anterior parietal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(38), 9736–42.

- Sprengelmeyer, R., Young, a. W., Mahn, K., Schroeder, U., Woitalla, D., Büttner, T., Kuhn, W., & Przuntek, H. (2003). Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*(8), 1047–1057.
- Suzuki, A., Hoshino, T., Shigemasu, K., & Kawamura, M. (2006). Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain*, *129*, 707–717.
- Thümler, R.; Geschichtlicher Überblick. In: *Morbus Parkinson*, Heidelberg:Springer-Verlag, 2002, p. 1-5.
- Tretiakoff, C.; Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Med. Diss. Paris, 1919.
- Van der Gaag, C., Minderaa, R. B., & Keysers, C. (2007). Facial expressions: what the mirror neuron system can and cannot tell us. *Social Neuroscience*, *2*(3-4), 179–222.
- Van Nuenen, B. F. L., van Eimeren, T., van der Vegt, J. P. M., Buhmann, C., Klein, C., Bloem, B. R., & Siebner, H. R. (2009). Mapping preclinical compensation in Parkinson's disease: an imaging genomics approach. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *24 Suppl 2*(54), S703–10.
- Van Nuenen, B. F. L., Weiss, M. M., Bloem, B. R., Reetz, K., van Eimeren, T., Lohmann, K., Hagenah, J., Pramstaller, P. P., Binkofski, F., Klein, C., & Siebner, H. R. (2009). Heterozygous carriers of a Parkin or PINK1 mutation share a common functional endophenotype. *Neurology*, *72*(12), 1041–7.
- Vila, M., & Przedborski, S. (2004). Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nature Medicine*, *10 Suppl*, S58–S62.
- Young, A. W., Perrett, D. I., Calder, A. J., Sprengelmeyer, R., & Ekman, P. (2002). Facial expressions of emotion: stimuli and tests (FEEST). *Psychology*, *126*, 420.

## 7 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die an dieser Studie mitgearbeitet haben. Dazu gehören Christian Erdmann, der die MRT-Untersuchungen durchgeführt hat und Jana Heussen, die mich bei den ersten Schritten der Datenerhebung und der Datenauswertung unterstützt hat. Weiterhin gilt mein Dank auch Jan Hülle, der mit mir zusammen die Verhaltensexperimente der Kontrollprobanden durchgeführt hat und Norbert Brüggemann, der unsere gemessenen Daten mit den entsprechenden klinischen Daten der Parkinson-Mutationsträger ergänzt hat.

Weiterhin gilt mein Dank Prof. Dr. Ferdinand Binkofski, ohne den die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Silke Anders, von der ich während der Durchführung dieser Studie sehr viel lernen konnte und die mir bei Fragen und aufgetretenen Problemen immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Letztlich möchte ich auch noch meinen Eltern und meiner Ehefrau Mirja Rathje dafür danken, dass sie mir das Studium und das Anfertigen dieser Arbeit ermöglicht haben und dass sie immer an mich geglaubt haben.

## 8 Lebenslauf



Name: Benjamin Sack

Geburtstag: 06.06.1980

Geburtsort: Lübeck

Schulabschluß: Abitur Juni 2006

Berufsausbildung: Abgeschlossene Ausbildung zum Altenpfleger bei „Senator Senioren-Residenzen“ von 2001 bis 2004

Studium: 2006-2013 Medizinstudium an der Universität zu Lübeck

Wissenschaftliche Tätigkeit:

2008 Beginn der Promotionsarbeit in der AG Binkofski/Anders

Seit 2009 Tätigkeit als stud. Hilfskraft in der AG Anders

Vom 01.11.2013-31.12.2013 Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der AG Anders

Seit 01.07.2014 Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der AG Anders

Klinische Tätigkeit: Vom 01.01-2014-30.06.2014 Tätigkeit als Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie am UKSH-Campus Lübeck

Zeitraum der Dissertation: 2008-2014

Publikationen:

Anders, S., Sack, B., Pohl, A., Münte, T., Pramstaller, P., Klein, C., & Binkofski, F. (2012). Compensatory premotor activity during affective face processing in subclinical carriers of a single mutant Parkin allele. *Brain*, 135(4), 1128-1140.

Huelle, J. O., Sack, B., Broer, K., Komlewa, I., & Anders, S. (2014). Unsupervised learning of facial emotion decoding skills. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8.

Lübeck den 22.08.2014