

**Der Einfluss eines negativ-emotionalen Distraktors auf die
Sprachnetzwerkareale während des Sprechens bei
Morbus-Parkinson-Patienten – eine fMRT-Studie**

Der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften
Der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Zur Erlangung des Grades eines
medizinischen Doktors (Dr. med.)

angenommene **Dissertation**

von

Herrn Simon Lang
geboren am 9. Februar 1992 in Vorwerk

Oldenburg, Mai 2020

Betreut von

Herrn Prof. Dr. med. Karsten Witt

Universitätsklinik für Neurologie

Evangelisches Krankenhaus Oldenburg

Tag der mündlichen Prüfung: Donnerstag, den 18.03.2021

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	- 4 -
1.1	STAND DER FORSCHUNG.....	- 5 -
1.2	METHODIK DER FUNKTIONELLEN MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	- 14 -
1.3	FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	- 19 -
2	METHODEN	- 21 -
2.1	ETHIKVOTUM UND REGISTRIERUNG.....	- 21 -
2.2	STUDIENDESIGN.....	- 21 -
2.3	DATENAKQUISITION	- 28 -
2.4	DATENANALYSE	- 35 -
3	ERGEBNISSE.....	- 49 -
3.1	PROBANDENPROFILE.....	- 49 -
3.2	BEHAVIORALE DATEN	- 50 -
3.3	fMRT-DATEN	- 52 -
4	DISKUSSION	- 61 -
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE UND DER ERGEBNISSE	- 61 -
4.2	KRITISCHE AUSEINANDERSETZUNG MIT DEM PARADIGMA	- 63 -
4.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	- 67 -
4.4	SPRACHPRODUKTION UNTER EMOTIONALEM EINFLUSS IM ALLTAG	- 76 -
4.5	STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER DURCHGEFÜHRTEN STUDIE	- 77 -
5	SCHLUSSFOLGERUNG	- 80 -
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	- 82 -
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	- 84 -
8	ANHANG	- 92 -
8.1	AUSFÜHRLICHES INHALTSVERZEICHNIS	- 92 -
8.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	- 94 -
8.3	TABELLENVERZEICHNIS.....	- 94 -
8.4	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 95 -
8.5	EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	- 96 -
8.6	DANKSAGUNG	- 97 -
8.7	ERGÄNZENDES MATERIAL	- 98 -

1 Einleitung

Der 1817 erstmals von James Parkinson beschriebene Morbus Parkinson[1] ist die häufigste Bewegungsstörung des zentralen Nervensystems[2]. Die Erkrankung verläuft langsam progredient und ist nicht heilbar[3]. Die Patienten leiden unter motorischen und nicht-motorischen Symptomen[4]. Die motorischen Symptome, wozu insbesondere die Akinese, der Ruhetremor und der Rigor zählen, sind bereits in zahlreichen Studien untersucht. Auch Defizite in der Sprachproduktion zählen zu ihnen[3]. In den letzten 20 Jahren haben die zusätzlich bestehenden nicht-motorischen Symptome deutlich an Aufmerksamkeit gewonnen, da sie die Lebensqualität erheblich beeinflussen können. Hierunter fallen neuropsychiatrische, vegetative und weitere Symptome wie Hyposmie, Schmerz- und Schlafstörungen[5]. Ein weiteres nicht-motorisches Symptom, das aktuell in der Literatur diskutiert wird, ist die beeinträchtigte Verarbeitung von Emotionen und emotionalen Gesichtsausdrücken. Davon sollen insbesondere negative Emotionen wie Trauer, Ärger, Furcht oder Abscheu betroffen sein[6].

In jeder zwischenmenschlichen Kommunikation findet ein Zusammenspiel aus dem Erkennen von Emotionen und der Sprachproduktion statt[7]. Beides kann bei Morbus-Parkinson-Patienten beeinträchtigt sein, was zu einer deutlichen Einschränkung in der Kommunikation und damit der Lebensqualität führt[3, 6]. Aktuell ist diese Interaktion zwischen der Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke und der Sprachproduktion kaum in neuropsychologischen Studien zu finden.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es deswegen, den Einfluss eines negativ-emotionalen Stimulus auf die Gehirnaktivität der Sprachnetzwerkareale während des Sprechens zu untersuchen. Für einen aussagekräftigen Vergleich wird dafür auf nicht-depressive und nicht-demente Morbus-Parkinson-Patienten sowie eine gesunde Kontrollgruppe mit ähnlicher Altersstruktur zurückgegriffen.

1.1 Stand der Forschung

Die vorliegende Studie ist in der Gesamtstudie mit dem Titel *Der Einfluss emotionaler Stimuli auf das Sprachnetzwerk bei jungen und älteren Menschen und bei Patienten mit Morbus Parkinson – eine longitudinale fMRT-Studie* eingebunden. In dieser Gesamtstudie ist es das Ziel den Einfluss eines emotionalen Stimulus auf das Sprachnetzwerk bei jungen und älteren gesunden Probanden sowie bei Morbus-Parkinson-Patienten zu untersuchen und anschließend die Gruppen in zwei separaten Einzelstudien zu vergleichen. In der Studie *Welchen Einfluss haben Emotionen auf die Sprachproduktion? - eine fMRT Studie zur Untersuchung des gesunden Alterungsprozesses* wird Maximilian Corsten die Veränderungen des Einflusses eines emotionalen Stimulus auf das Sprachnetzwerk durch das gesunde Altern (healthy aging) über den Gruppenvergleich zwischen jungen gesunden und älteren gesunden Probanden untersuchen. Bei der zweiten Studie handelt es sich um die Vorliegende mit dem Titel *Der Einfluss eines negativ-emotionalen Distraktors auf die Sprachnetzwerkareale während des Sprechens bei Morbus-Parkinson-Patienten – eine fMRT-Studie*. In dieser wird der Einfluss eines emotionalen Stimulus auf das Sprachnetzwerk zwischen älteren gesunden Probanden und Morbus-Parkinson-Probanden verglichen, um die Veränderungen durch die Erkrankung zu untersuchen. Sowohl die Planung und Vorbereitungen als auch die Datenerhebung der Gesamtstudie wurden zusammen mit Herrn Maximilian Corsten durchgeführt. Die Datenauswertung und die Verfassung der beiden Promotionsarbeiten fanden unabhängig voneinander in Einzelleistung statt.

In dem nachfolgenden Abschnitt werden zunächst aktuelle Grundlagen über die beiden in dieser Studie zu untersuchenden Probandengruppen erläutert. Anschließend wird auf den aktuellen Stand der Forschung zur kognitiven Emotionsverarbeitung und der Sprachproduktion eingegangen.

1.1.1 Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson wird auch als Parkinson-Krankheit oder das idiopathische Parkinson-Syndrom bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wird die Erkrankung mit Morbus Parkinson bezeichnet.

1.1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Der Morbus Parkinson hatte in den letzten Jahren den größten Zuwachs unter allen neurologischen Erkrankungen, der nicht alleine durch die älter werdende Gesellschaft zu erklären ist. 2016 waren weltweit 6,1 Millionen Menschen an Morbus Parkinson erkrankt. Davon waren 3,2

Millionen (52,5%) männlich und 2,9 Millionen (47,5%) weiblich. Innerhalb des Jahres 2016 verursachte die Erkrankung 211.296 Tote und eine Zahl von 3,2 Millionen Jahren verlorener Gesundheit (disability-adjusted life years). Das höchste Prävalenzrate liegt bei Menschen im Alter zwischen 85 und 89 Jahren vor. In diesem Alter sind weltweit 1,7% der Männer und 1,2% der Frauen erkrankt[8].

Die Ätiologie des Morbus Parkinson ist weitgehend unbekannt. Es wird spekuliert, dass es sich um ein Zusammenspiel von internen (genetischen) und externen (Umweltnoxen) Faktoren handelt. Als wichtigster Risikofaktor ist das Lebensalter zu nennen[9].

1.1.1.2 Neuroanatomie und Pathophysiologie

Neuroanatomisch fanden Gao u. a. in einer strukturellen Magnetresonanztomographie-Studie über Morbus-Parkinson-Patienten eine entstehende Atrophie der grauen Substanz im Lobus praefrontalis, Lobus limbicus und im linken Gyrus temporalis gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe[10]. Pathophysiologisch findet durch die Erkrankung eine Degeneration der melanhaltigen Neurone der Substantia nigra statt, die für die Synthese von Dopamin zuständig sind. Durch die fortschreitende Degeneration dieser Neurone verringert sich die Menge an Dopamin, was zu einem relativen Anstieg von Acetylcholin führt. Als Folge wird das physiologisch bestehende Neurotransmittergleichgewicht in der Basalganglienschleife, die für die Feinjustierung der Motorik zuständig ist, gestört[9]. Braak hat die Erkrankung in sechs neuropathologische Stadien eingeteilt und damit einen Paradigmenwechsel im Verständnis des Morbus Parkinson eingeleitet. Dieses beschreibt den Beginn der Erkrankung in kaudalen Hirnstammgebieten und dem Bulbus olfactorius, wodurch die Hyposmie als Frühsymptom erklärt werden kann. Anschließend steigt die Erkrankung weiter über das Mittelhirn bis zum Neokortex im fünften und sechsten Stadium auf. Erst im dritten Stadium hat die Erkrankung die Pars compacta der Substantia nigra erreicht[11, 12].

1.1.1.3 Klinik

Die klinischen Symptome des Morbus Parkinson werden in die führenden und auch diagnosegebenden motorischen und die nicht-motorischen Symptome unterteilt.

Bei den motorischen Symptomen unterscheidet man zwischen den drei Leitsymptomen Akinese/Bradykinese, Rigor und Ruhetremor sowie weiteren motorischen Symptomen. Zu diesen zählen die posturale Instabilität, das typische vornübergebeugte und kleinschrittige Gangbild, Defizite beim Sprechen, die Mikrographie und die Dysphagie. Als einziges obligates Symptom des Morbus Parkinson gilt die Bradykinese. Ein einseitiger Beginn ist charakteristisch[3, 13, 14].

Die nicht-motorischen Symptome können in Früh- und Spätsymptome und in neuropsychiatrische (Angst, Depression, demenzielle Entwicklung), autonome und sensorische Symptome unterteilt werden. Zu den klassischen Frühsymptomen zählen die Hyposmie, die Insomnie, die Obstipation und die depressive Verstimmung[5].

1.1.1.4 Diagnostik

Der Morbus Parkinson ist eine klinische Diagnose, bei der die Anamnese und die körperliche Untersuchung führend sind. In der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie über den Morbus Parkinson sind die klinisch diagnostischen Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria als dreistufiger Algorithmus zur klinischen Sicherung der Diagnose aufgeführt. Diese Diagnosekriterien lauten [14]:

- 1. Diagnose eines Parkinson-Syndroms:** Feststellung von Akinese/Bradykinese plus mindestens einem Rigor, Ruhetremor oder einer posturalen Instabilität.
- 2. Vorhandensein unterstützender Kriterien,** wie z. B. einem einseitigen Beginn und/oder einer persistierenden Asymmetrie, einem klassischen Ruhetremor, ein eindeutig positives Ansprechen auf Levodopa.
- 3. Fehlen von Ausschlusskriterien für die klinische Diagnose von Morbus Parkinson.**

Die Movement Disorder Society hat bereits einen neuen Diagnose-Algorithmus für den Morbus Parkinson erstellt, in dem die nichtmotorischen Symptome eine größere Bedeutung erhalten und der Anteil an richtig erkannten Diagnosen erhöht werden soll[15]. Der Schweregrad und der Verlauf der Erkrankung kann mittels der Hoehn-und-Yahr-Skala oder der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) bestimmt werden[14]. Neben dieser klinischen Diagnostik kann für bestimmte Fragestellungen auf apparative Diagnostik zurückgegriffen werden[13, 14].

1.1.1.5 Therapie

Die Wirkung der Therapie beruht auf dem Ausgleich des Dopaminmangels. Um den Mangel auszugleichen, gibt es verschiedene Möglichkeiten: Auf der einen Seite kann der Abbau von Dopamin gehemmt werden (COMT-Hemmer, MAO-B-Hemmer); auf der anderen Seite kann Dopamin in Form von Levodopa zugeführt oder ein Dopaminagonist eingesetzt werden. Diese Medikamente haben unterschiedliche Vor- und Nachteile, weshalb abgewogen werden muss, welche Art der Behandlung für welchen Patienten am sinnvollsten ist. Neben der medikamentösen Therapie haben die Logopädie, Physio- und Ergotherapie eine große Bedeutung bei der Behandlung des Morbus Parkinson[9, 13, 14]. Ist die Erkrankung fortgeschritten, kann auf in-

vasive Therapien zurückgegriffen werden. In diesem Bereich stehen die Levodopa Jejunalsonde, die subkutane Apomorphinpumpe und die tiefe Hirnstimulation zur Verfügung. Bei der tiefen Hirnstimulation werden Elektroden in den Nucleus subthalamicus implantiert und stimulieren ihn stereotaktisch[9, 13, 14].

1.1.2 Gesundes Altern (healthy aging)

Die World Health Organization definiert das gesunde Altern als „Prozess der Entwicklung und Aufrechterhaltung der funktionellen Fähigkeit, der das Wohlbefinden im höheren Lebensalter ermöglicht“[16]. Die funktionelle Fähigkeit beinhaltet die individuelle intrinsische Kapazität (physische und mentale Kapazität), Umwelteinflüsse und die Interaktion zwischen ihnen[16]. Beim gesunden Altern finden verschiedene Prozesse statt. Es treten biologische und psychologische Veränderungen auf, die das Verhalten beeinflussen[17]. Auf biologischer Ebene kommt es zu molekularen und zellulären Schäden, was zur Reduktion der Physis und Erhöhung der Erkrankungsgefahr führt. Diese Veränderungen verlaufen jedoch nicht linear und konsistent ab, sondern sind von der Umwelt und dem Verhalten des Einzelnen abhängig[16]. Untersucht man den normalen Alterungsprozess des Gehirns, werden neuroanatomische und neurophysiologische Veränderungen betrachtet[17]. Denn sowohl die Gehirnstruktur[18] als auch die damit verbundenen kognitiven Leistungen verändern sich mit zunehmendem Alter[19]. Neuroanatomisch schrumpft das Gehirn während des gesunden Alterns. Der entstehende Platz wird vom Ventrikelsystem eingenommen, wodurch es größer wird. Fjell und Walhovd fanden in ihrer Metaanalyse über strukturelle Gehirnveränderungen während des Alterns die größten Veränderungen im frontalen und temporalen Kortex sowie im Putamen, Thalamus und dem Nucleus accumbens. Diesen Schrumpfvorgang des Gehirns führen sie nicht alleine auf den Untergang von Neuronen zurück. Als zusätzliche Ursache vermuten sie ein Schrumpfen von Neuronen, ein Verlust an Synapsen und das Zurückgehen von Dornfortsätzen der Nervenzellen[20]. Neurophysiologische Veränderungen wurden bereits in kognitiven Aufgabenbereichen wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Wahrnehmung, Langzeitgedächtnis, Sprechen und Sprache und Emotionsverarbeitung gefunden[17, 21, 22]. Um die durch das gesunde Altern gefundenen Veränderungen, die sich in Hypo- und Hyperaktivitäten verschiedener Regionen widerspiegeln, erklären zu können, wurden verschiedene Modelle entwickelt:

- **HAROLD-Modell:** Im HAROLD (hemispheric asymmetry reduction in older adults)-Modell wird von einer Reduktion der asymmetrischen Verarbeitung kognitiver Aufgaben hin zur bilateralen Verarbeitung ausgegangen[23].

- **PASA-Modell:** Im PASA (posterior-anterior shift in aging)-Modell wird von einer stärkeren präfrontalen Aktivierung zum Ausgleich von posterior gelegenen sensorischen Verarbeitungsdefiziten ausgegangen[24].
- **STAC- und STAC-r-Modell:** Im STAC (scaffolding theory of aging and cognition)- und STAC-r (revised)-Modell wird davon ausgegangen, dass die Aktivierung in präfrontalen und parietalen Gehirnregionen verstärkt ist, um kognitive Leistungen weiterhin durchzuführen zu können[25, 26].
- **CRUNCH-Modell:** Im CRUNCH (compensation-rated utilization of neural circuit hypothesis)-Modell wird von einer generellen Erhöhung neuronaler Ressourcen beim Ausführen von kognitiven Leistungen ausgegangen. Bei sehr hoher kognitiver Belastung kann es jedoch zum Zusammenbruch der Ressourcenerhöhung kommen, wodurch eine gleichwertige oder sogar geringere Gehirnaktivität im Vergleich zu jüngeren Menschen bestehen kann[27].

1.1.3 Sprachproduktion

Das Sprechen ist eine einzigartige Fähigkeit, die es dem Menschen erlaubt, seine Gedanken, Hoffnungen, Meinungen und seinen Glauben auszudrücken, damit ihn andere verstehen[28]. Der neurologische Mechanismus hinter diesem hochkomplexen Prozess, in dem viele verschiedene Muskeln des Pharynx, Larynx und des respiratorischen Systems involviert sind[29], wird bereits seit vielen Jahren hinsichtlich der Wahrnehmung und Kognition untersucht[28]. Korticale und subkortikale motorische Systeme werden bereits durch das Ausführen allgemeiner Mundbewegungen oder durch das Aussprechen einzelner Vokale aktiviert. Beim Sprechen von mehrsilbigen Wörtern werden zusätzlich Areale im Cerebellum und im temporalen Kortex aktiviert[30]. Werden ganze Sätze gesprochen, müssen diese vor der Aussprache in einem weiteren komplexen Vorgang entworfen und formuliert werden[29].

Zur Untersuchung einfacher Sprachproduktion wird in funktionellen MRT-Studien häufig auf eine Bilderbenennungsaufgabe zurückgegriffen: Hier werden Probanden Bilder präsentiert, die sie anschließend benennen sollen[31]. Während des Sehens und Benennens dieser Bilder finden vier hochkomplexe Prozesse im Gehirn statt[32]:

1. Zunächst aktiviert die visuelle Information den primären visuellen Kortex (Areal 17).
2. Das Objekt wird in Areal 17 und im Gyrus angularis identifiziert.
3. Im nächsten Schritt muss das passende Wort gefunden werden. Dieser Vorgang findet in der Wernicke-Region (linker Gyrus temporalis superior) statt.

4. Als letztes initiiert die Broca-Region (linker Gyrus frontalis inferior) das motorische System und leitet es an den Gyrus praecentralis weiter. Dieser gibt die benötigten Informationen an die Muskeln des Sprechapparats weiter.

Neuere Studien beschäftigen sich mit Sprachsystemen und -netzwerken und untersuchen die Interaktion zwischen den verschiedenen Gehirnregionen[33]. Simonyan u. a. beschreiben eine hierarchische Organisation hinter der zentralen Kontrolle der Stimme. Dafür haben sie die Sprachinitiierung in drei Subsysteme eingeteilt[28]. Im untersten Subsystem (Subsystem 1) findet die Kontrolle der benötigten Muskeln zum Sprechen und zur Respiration während der Stimmbildung statt. Es hat seinen Sitz im Hirnstamm und im Rückenmark. Das Subsystem 2 besteht aus dem periaquäduktalem Grau (zentrales Höhlengrau), dem zingulären Kortex und den limbischen Eingangsstrukturen. Es kontrolliert die Stimminitiierung und -motivation sowie die emotionale Stimmbildung. Im höchsten Level (Subsystem 3) findet die motorische Kontrolle der Sprachproduktion statt. Es besteht aus dem laryngealen und orofazialen motorischen Kortex sowie seinen Ein- und Ausgangsregionen. Alle drei beschriebenen Subsysteme sind direkt verbunden[34].

In einer von Simonyan u. a. durchgeführten Netzwerkanalyse über die Sprachareale wurden komplexe Interaktionen, die für die Kontrolle der Sprachproduktion verantwortlich sind, gefunden. Für diese Analyse wurden a priori sieben Bereiche von Interesse (regions of interest, kurz ROIs) pro Gehirnhälfte festgelegt[35], die sich in vorigen Studien über Sprachproduktion als Aktivitätsmaxima zeigten. Es handelte sich um[36]:

- den primären Motorkortex,
- den Gyrus frontalis inferior,
- den Gyrus temporalis superior,
- den Gyrus cinguli,
- das supplementär-motorische Areal (SMA),
- das Putamen und
- den Thalamus.

Zusätzlich wurden dem Lobus parietalis inferior und dem Cerebellum wichtige Rollen im Sprachnetzwerk zugesprochen[35].

1.1.3.1 Sprachproduktion bei alten gesunden Menschen

Die generelle Erzeugung von Sprache ist bei älteren Gesunden intakt, auch wenn die Generierung ein wenig länger dauern kann. Haben sie Probleme mit der Wortfindung, können die meis-

ten diese über Umschreibungen maskieren. Die ggfs. bestehende geringere Aufnahme von Reizen während einer Konversation, wie z. B. durch Schwerhörigkeit, kann oft gut über den Kontext kompensiert werden[17].

Sörös u. a. verglichen im funktionellen MRT (fMRT) die Sprachproduktion von jungen (21 bis 32 Jahre) und älteren (62 bis 84 Jahre) Probanden, um kortikale Aktivierungsunterschiede durch das Alter feststellen zu können. Bei jüngeren Probanden zeigte sich beidseitig eine signifikant höhere Aktivierung im Lobus temporalis posterior superior, im Planum temporale posterior und im Gyrus temporalis. Die älteren Probanden zeigten bilateral höhere Aktivitäten im mittleren Gyrus temporalis und in mehreren Gebieten des Gyrus frontalis. Auf Basis dieser Ergebnisse lässt sich eine komplexe Reorganisation der Sprachnetzwerke während des Alterns vermuten[22].

1.1.3.2 Sprachproduktion bei Morbus-Parkinson-Patienten

Die Prävalenz, eine Sprach- und/oder Stimmstörung zu erleiden, liegt bei Morbus-Parkinson-Patienten bei bis zu 90%[37]. Diese drückt sich unter anderem in Form einer hypokinetischen Dysarthrie aus und ist meist multidimensional. Die charakteristische Stimme klingt sehr leise, monoton und ist undeutlich (Dysarthrophonie)[3, 13, 14]. Außerdem können die Artikulation, Phonation, Sprechatmung, Sprachgeschwindigkeit und der Sprachrhythmus gestört sein[38].

Beim Benennen von unbewegten Objekten weisen Morbus-Parkinson-Patienten Defizite im Vergleich zu Kontrollgruppen auf. Die Bezeichnung von bewegten Handlungen beeinträchtigt die Begriffsfindung und -aussprache noch stärker[39]. Das Sprechen ganzer Sätze verschlechtert neben der Sprachproduktion zusätzlich das Sprachverständnis. Wird zusätzlich die Komplexität der Syntax erhöht, so wird die Sprachproduktion noch stärker beeinträchtigt[40].

Péran u. a. untersuchten in einer fMRT-Studie die Sprachproduktion von Morbus-Parkinson-Patienten, indem sie zum einen Bilder von Objekten und zum anderen von Handlungen zeigten. Die Probanden mussten diese anschließend mit einem Substantiv bzw. Verb bezeichnen. Durch die Bilderbenennungsaufgaben wurden ähnliche Gehirnareale aktiviert, wie sie in anderen Studien bei gesunden Probanden gefunden wurden. Darin enthalten waren der Lobus frontalis, der Lobus temporalis superior, der Lobus okzipitalis inferior, das supplementär-motorische Areal, der Gyrus fusiformis, der Gyrus lingualis und das Cerebellum[31].

1.1.4 Verarbeitung von Emotionen

Die Verarbeitung von Emotionen ist Voraussetzung dafür, sowohl die Anforderungen des Alltags zu bewältigen als auch Entscheidungen zu treffen. In jeder alltäglichen Situation ist das Gehirn verschiedenen Stimuli ausgesetzt. Diese Informationen müssen vom Gehirn in einer

hohen Geschwindigkeit selektiert werden, um schnell und effizient auf Veränderungen reagieren zu können. Einige der gefilterten Informationen erregen Aufmerksamkeit und lösen eine emotionale Reaktion aus. Es gibt zwei unterschiedliche Typen der Emotionsverarbeitung[41]:

- **Bottom-up-Verarbeitung (exogen):** Die Emotionen stimmen genau mit dem Stimulus überein. Aktivierungen finden in der Amygdala statt[41].
- **Top-down-Verarbeitung (endogen):** Nachdem ein Stimulus erscheint, wird er von der Person reflektiert. Die nachfolgende Emotion basiert nun auf den Gedanken über den Stimulus[41]. Die Verarbeitung findet in den frontalen und parietalen Bereichen statt[42].

Eine zentrale Stellung bei der Emotionsverarbeitung nimmt das limbische System mit seinen kortikalen (Hippocampus, Gyrus parhippocampali, Gyrus cinguli) und subkortikalen (Amygdala, Nuclei septi, Nuclei anteriores thalami) Strukturen ein[32]. Diese Strukturen haben dabei unterschiedliche Aufgaben: Während die Amygdala Emotionen innerhalb von Millisekunden auf Schaden oder Vorteil überprüft und nur eine kurze Zeit aktiv ist, greift der Hippocampus auf Gedächtnisinhalte zurück und vergleicht diese mit der jetzigen Situation[43]. Um direkt und adäquat auf die Emotionen reagieren zu können, hat das limbische System enge Verbindungen zum frontalen und temporalen Kortex sowie zum Hypothalamus[32]. Ist dieser komplexe Prozess der Emotionsverarbeitung aufgrund einer Erkrankung gestört, spricht man von einer Alexithymie. Da bei bestehender Alexithymie von einer deutlich verringerten Lebensqualität auszugehen ist[44], ist die Emotionsverarbeitung aktuell eines der wichtigsten Forschungsgegenstände der Neuropsychologie.

In den letzten Jahren sind hierüber eine Vielzahl von Neuroimaging-Studien publiziert worden[45-47]. In den meisten fMRT-Studien wurden visuelle Stimuli, wie zum Beispiel emotionale Bilder[48] oder Fotografien von emotionalen Gesichtsausdrücken, zur Emotionserzeugung verwendet[49]. Eine weitere Möglichkeit ist, Emotionen durch auditive Stimuli zu erzeugen[50]. Fusar-Poli u. a. untersuchten in einer Metaanalyse mit 105 fMRT-Studien die Verarbeitung von emotionalen Gesichtsausdrücken, um eine neurofunktionelle Landkarte über die Emotionsverarbeitung zu erstellen. Die allgemeine Verarbeitung von Gesichtsausdrücken erzeugte in vielen visuellen, limbischen, temporoparietalen und präfrontalen Arealen sowie im Thalamus und Kleinhirn Gehirnaktivierungen. Ein direkter Vergleich zwischen der Verarbeitung von negativ-emotionalen und neutralen Gesichtsausdrücken zeigte stärkere Aktivierungen durch die negativ-emotionalen Gesichtsausdrücke im Thalamus, Gyrus fusiformis, in der Amygdala und der Inselrinde[49].

1.1.4.1 Emotionsverarbeitung bei alten gesunden Menschen

Die Identifikation von emotionalen Gesichtsausdrücken ist bereits seit den neunziger Jahren ein zentrales Forschungsfeld. Bei der Identifikation von fröhlichen Gesichtern wurde in mehreren Studien kein Unterschied zwischen jüngeren und älteren Probanden gefunden[51]. Werden den Probanden hingegen neutrale oder negative Gesichter präsentiert, wird die Identifikation im höheren Alter ungenauer[51-53].

In fMRT-Studien zeigten ältere Probanden beim Sehen von negativ-emotionalen Gesichtern geringere Gehirnaktivitäten der Amygdala und beim Betrachten von positiven Gesichtsausdrücken verminderte Aktivierungen in okzipitalen und parietalen Bereichen im Vergleich zu einer jungen Kontrollgruppe[54, 55]. Hingegen waren bei den älteren Probanden durch verschiedene emotionale Gesichtsausdrücke Anteile des medialen und lateralen präfrontalen Kortex stärker aktiviert[55]. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass sich die kognitiven Strategien zur Verarbeitung und Identifikation von emotionalen Gesichtsausdrücken im Alter verändern. Betrachtet man die Aufgaben des präfrontalen Kortex, kann die Vermutung aufgestellt werden, dass ältere Menschen emotionale Gesichter vermehrt kognitiv auswerten als Jüngere[21].

1.1.4.2 Emotionsverarbeitung bei Morbus-Parkinson-Patienten

Morbus-Parkinson-Patienten haben Schwierigkeiten, Gefühle, insbesondere über ihre Gestik und Mimik, auszudrücken. Ein Faktor ist dabei ihre Hypomimie[56, 57]. Zusätzlich wird vermehrt über eine Gefühlsblindheit (Alexithymie) als Charakteristikum des Morbus Parkinson gesprochen. In einer systematischen Untersuchung von zehn Studien über Alexithymie wurde eine doppelt so hohe Prävalenz bei Morbus-Parkinson-Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen gefunden[44]. In einigen Studien wird auch von einer generell bestehenden Top-down-Verarbeitungsstörung innerhalb des Morbus Parkinson ausgegangen[58, 59].

Dennoch sind in der Literatur unterschiedliche Resultate bezüglich der Beeinträchtigung der Emotionswahrnehmung beim Morbus Parkinson zu finden[60]. Argaud u. a. fanden in einer Metaanalyse über das Erkennen von Emotionen aus Gesichtsausdrücken wenige Studien, die keinen Unterschied zwischen Morbus-Parkinson- und Kontrollgruppen anzeigten. 64% der Studien wiesen auf eine globale Beeinträchtigung der Emotionserkennung der Morbus-Parkinson-Patienten hin. Einige der Studien untersuchten spezifische Emotionen und entdeckten trotz der globalen Beeinträchtigung der Emotionserkennung stärkere Beeinträchtigungen bei spezifischen Emotionen. Eine deutlich häufigere Beeinträchtigung wurde beim Erkennen von negativen Emotionen gefunden[6]. Diese diversifizierte Datenlage könnte auf Störfaktoren, wie unterschiedlichen Erkrankungsstadien, der Medikation und den Komorbiditäten beruhen[61].

fMRT-Studien über die Emotionsverarbeitung von Morbus-Parkinson-Patienten zeigen ähnliche Aktivierungsmuster bei der generellen Verarbeitung von Gesichtsausdrücken wie bei gesunden Probanden an[62, 63]. In einer aktuellen Studie bestanden durch das Sehen von Gesichtern generell Gehirnaktivierungen in frontalen, okzipitalen und temporoparietalen Arealen sowie in den Basalganglien und in der Inselrinde. Während positive Emotionen die größten Aktivierungsareale innerhalb dieser Strukturen aufwiesen, waren sie bei negativen Emotionen am kleinsten. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass Morbus-Parkinson-Patienten insbesondere eine Beeinträchtigung beim Erkennen von negativen Emotionen aufweisen[62].

1.1.5 Einfluss eines emotionalen Distraktors auf die Sprachproduktion

In den letzten Jahrzehnten wurden viele Studien über die Verarbeitung von Emotionen und die Sprachproduktion veröffentlicht. Jedoch gibt es nach dem besten Wissen des Autors kaum fMRT-Studien über das Zusammenspiel zwischen ihnen.

In einer fMRT-Studie über den Einfluss eines emotionalen Distraktors auf das Arbeitsgedächtnis fanden Dolcos und McCarthy eine verminderte Aktivierung der Gehirnregionen des Arbeitsgedächtnis, wie dem dorsolateralen präfrontalen und dem lateralen parietalen Kortex. Gehirnregionen der emotionalen Verarbeitung, wie die Amygdala und der ventrolaterale präfrontale Kortex, wiesen eine stärkere Aktivierung vor. Zusätzlich verminderte sich die behaviorale Arbeitsgedächtnisperformanz[64].

1.2 Methodik der funktionellen Magnetresonanztomographie

In der Gehirnforschung ist die Magnetresonanztomographie und insbesondere deren Möglichkeit der Messung von Gehirnaktivitäten im fMRT ein essentielles Instrument geworden[65]. Kombiniert haben sie eine adäquate zeitliche und eine hohe räumliche Auflösung. Bei funktionellen Aufnahmen wird die zeitliche Auflösung durch das Messen einer geringeren Anzahl an Schichten erhöht. So kann beispielsweise das gesamte Gehirn innerhalb von zwei Sekunden bei einer Voxel-Größe von 3×3×3 Millimeter gescannt werden.

Die funktionellen Aufnahmen, die die Gehirnaktivität visualisieren, werden gewöhnlich mithilfe des BOLD-Effektes gewonnen[66].

1.2.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein Schnittbildverfahren, das auf der Ausrichtung von Protonen ungerader Nukleonenzahlen innerhalb eines Magnetfeldes beruht. Es zeigt eine gute Beurteilung von Weichteilen und von Nervengewebe im Körper, wie beispielsweise dem Gehirn. Der Vorteil dieser Untersuchung ist die fehlende Strahlenbelastung, die in der Computertomographie besteht. Von Nachteil sind eine lange Untersuchungsdauer und entstehende Wechselwirkungen (Erwärmung, Materialbewegung) mit ferromagnetischen Materialien, wie Eisen, Nickel und Kobalt. Denn diese Materialien können in einigen medizinischen Produkten wie Herzschrittmachern, Cochlea-Implantaten und anderen Fremdmaterialien enthalten sein[67].

Physikalisch beruht das MRT auf den Eigenschaften von Wasserstoffprotonen, die einen Drehimpuls haben und sich mit einer bestimmten Frequenz um sich selbst drehen. Dieser Effekt wird Kern-Spin genannt und beruht auf der elektrischen Ladung des Kerns. Diese Kernladung kreist mit einer bestimmten Geschwindigkeit, wodurch um jedes Proton ein magnetisches Dipolmoment entsteht. In einem menschlichen Körper, der einem schwachen äußeren Magnetfeld wie dem Erdmagnetfeld ausgesetzt ist, liegen diese Dipolmomente vollkommen ungeordnet vor und gleichen sich gegenseitig aus. Wird der Körper einem starken äußeren Magnetfeld, wie es im MRT der Fall ist, ausgesetzt, so richten sich diese magnetischen Dipole entlang der Feldlinien aus und liegen parallel oder antiparallel vor. Da einer der beiden Zustände energetisch ärmer ist, wird dieser von minimal mehr Protonen eingenommen. Es entsteht ein messbares äußeres Magnetfeld entlang eines Längsvektors. Neben dem genannten Kern-Spin-Effekt rotieren die Protonen zusätzlich um die Längsachse, was unter den Begriff der Präzession fällt. Die Präzessionsfrequenz wird als Larmor-Frequenz bezeichnet und ist abhängig vom äußeren Magnetfeld. Je größer dieses ist, desto höher ist die Larmor-Frequenz. Da die Protonen, die um die Magnetlängsachse präzedieren, außer Phase (an unterschiedlichen Positionen) sind, heben sich ihre Quervektoren gegenseitig auf. So besteht allein ein messbares äußeres Magnetfeld entlang eines Längsvektors.

Werden auf diesen geordneten Zustand im MRT Impulse aus Radiowellen mit einer bestimmten Stärke und der Larmor-Frequenz gerichtet, so nehmen die Protonen Energie auf und ihre Ordnung wird zerstört. Die parallel und antiparallel ausgerichteten Protonen verteilen sich und ihre Wirkung hebt sich gegenseitig auf, sodass der Längsvektor auf null zurückversetzt wird. Durch diesen Vorgang entsteht jedoch ein Quervektor, da die Protonen nun in Phase um die Magnetlängsachse präzedieren. Werden die Impulse wieder abgeschaltet (Relaxation), so geben die Protonen die aufgenommene Energie wieder ab und richten sich entlang der Feldlinien aus.

Dabei nimmt der Quervektor ab und der Längsvektor wieder zu. Diese Vorgänge laufen vollkommen unabhängig aber zeitgleich ab[67].

Die Zunahme des Längsvektors ist vom Gewebe und dessen Protonengitter abhängig (Spin-Gitter-Relaxation). Diese Längsrelaxation hat die Zeitkonstante T_1 (Spin-Gitter-Relaxationszeit), die 0,5 bis 5 Sekunden beträgt. Die Abnahme des Quervektors wird als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet und ist abhängig von der Homogenität des Gewebes. Ein homogenes Gewebe hat eine langsamere Abnahme des Quervektors als ein inhomogenes Gewebe. Die Zeitkonstante der Querrelaxation T_2^* (Spin-Spin-Relaxationszeit) beläuft sich auf 100 bis 300 Millisekunden. Diese beiden Eigenschaften nutzt man zur Bildakquisition indem man die gewählten Schichten mehrmals hintereinander anregt. Die Repetitionszeit (TR) der Anregungen kann variiert werden, wodurch unterschiedliche Kontraste entstehen[68].

1.2.2 Gewichtungen und Echo-Planar-Imaging-Sequenz

Im Bereich der fMRT-Forschung gibt es zwei überwiegend genutzte Gewichtungen. Die T_1 - und die T_2^* -gewichteten Aufnahmen. In der T_1 -Gewichtung wird die Repetitionszeit und Echozeit (TE = Signalempfangszeit) so gewählt, dass die T_1 -Relaxation zum Tragen kommt. Wird eine niedrige Repetitionszeit gewählt, so besteht eine kurze Zeit, um den Längsvektor wiederherzustellen. In dieser Situation schafft es nicht jedes Gewebe, bis zur nächsten Anregung komplett zu relaxieren, wodurch es ein geringeres MRT-Signal abgibt. Gewebe mit kurzer Relaxationszeit stellen sich somit in der T_1 -Gewichtung hell und Gewebe mit längerer Relaxationszeit dunkel dar. Bei einer langen Repetitionszeit, in der alle Gewebearten es schaffen, komplett zu relaxieren, würde kein Kontrast entstehen, da die MRT-Signale gleich stark sind. In der T_2^* -Gewichtung werden die TR und die TE so gewählt, dass T_2^* kontrastbildend wird. Dafür wird die TR und die TE länger gewählt[67, 68]. Für die fMRT-Aufnahmen wird die Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI) genutzt. Diese hat den Vorteil, dass sie eine sehr kurze Akquisitionszeit hat und sich dadurch gut für die funktionelle Bildgebung eignet. Mit einer einzigen Anregung benötigt sie 70 Millisekunden für eine Bildaufnahme, sodass sie bis zu 16 Bilder pro Sekunde aufnehmen kann. Von Nachteil sind eine verminderte Bildqualität sowie stärker bestehende Feldinhomogenitäten und Bildartefakte. Zudem ist die Sequenz für den Probanden sehr laut[67, 69].

1.2.3 BOLD-Effekt

Der BOLD-Effekt (blood-oxygenation-level-dependent) geht aus der Abhängigkeit zwischen dem Bildsignal und dem Sauerstoffgehalt der roten Blutkörperchen hervor und beruht auf den

Eigenschaften des Dia- und Paramagnetismus. Normales Gewebe und oxygeniertes Hämoglobin sind diamagnetisch, während desoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch ist. Dieses führt zu einem homogenen magnetischen Feld in Geweben mit einem höheren Anteil von oxygeniertem Hämoglobin[70]. Bei Aktivierung eines Gehirnareals, wird zunächst viel Sauerstoff verbraucht, wodurch in diesem Bereich für kurze Zeit (0,5 bis 1 Sekunde[71]) vermehrt desoxygeniertes Hämoglobin vorliegt[72]. Nach diesem initialen Abfall wird viel oxygeniertes Blut in den Bereich der Gehirnaktivität befördert. Dadurch sinkt der Anteil an desoxygeniertem Hämoglobin, während der von Oxygeniertem stark ansteigt. Dieser Vorgang spiegelt sich in der BOLD-Antwort als Overshoot mit anschließender Plateauphase wider. Durch das vermehrte oxygenierte Hämoglobin besteht anschließend ein homogenes magnetisches Feld, das in den T2*-gewichteten Aufnahmen eine hohe Signalintensität aufweist. Da gleichzeitig die Signalintensität in nicht aktivierten Gehirnarealen – durch einen geringeren Anteil an oxygeniertem Hämoglobin – schwächer ist, kann mithilfe des BOLD-Effektes die neuronale Aktivität im Gehirn dargestellt werden[70].

Die hämodynamische BOLD-Antwort, die durch einen kurzen Stimulus (100 Millisekunden) entsteht, nimmt etwa 20 Sekunden in Anspruch. Zwei Sekunden nach neuronaler Aktivität steigt das BOLD-Signal an und erreicht seinen Maximalpunkt nach ca. weiteren fünf Sekunden. Das Zeitintervall der anschließenden Plateauphase ist von der Stimulusdauer abhängig. Sie erreicht etwa zehn Sekunden nach Ende des Stimulus wieder die Baseline[73]. In **Abbildung 1** ist der Zeitverlauf des BOLD-Signals abgebildet.

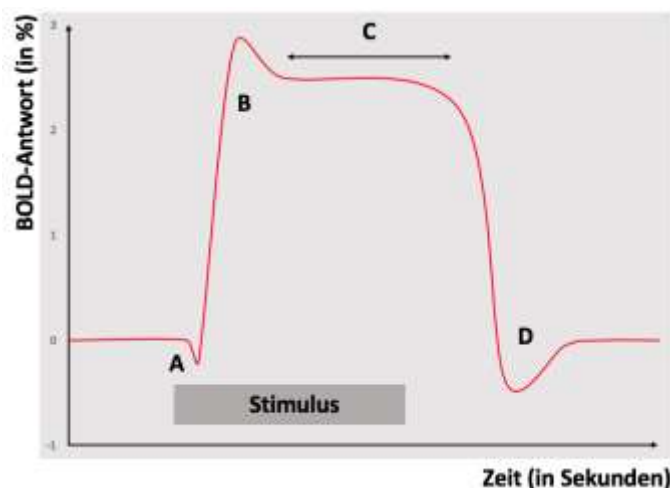


Abbildung 1: BOLD-Effekt

Die Abszisse zeigt den zeitlichen Ablauf, auf der Ordinate die Änderung des oxygenierten Hämoglobins.

A: Initialer Abfall, der lokale Sauerstoffverbrauch ist durch den Stimulus erhöht, wodurch vermehrt desoxygeniertes Hämoglobin anfällt.

B: BOLD Overshoot, es wird vermehrt oxygeniertes Hämoglobin an den lokalen Ort des höheren Sauerstoffverbrauchs transportiert. Das BOLD-Signal steigt an.

C: Plateauphase des BOLD-Signals.

D: Post-Stimulus-Undershoot, einige Studien beschreiben einen entstehenden Undershoot des BOLD-Signales nach Beendigung des Reizes.

1.2.4 Möglichkeiten des Studiendesigns

In fMRT-Studien unterscheidet man überwiegend zwischen dem Block- und dem Event-related-Studiendesign[74]. Diese sind in **Abbildung 2** dargestellt.

- **Block-Design:** In einem Block-Design gibt es für jede Kondition einen separaten Block. Innerhalb eines Blockes wird eine Kondition mehrmals hintereinander durchgeführt. Der Vorteil eines Block-Designs ist seine hohe Detektionspower[74].
- **Event-related-Design:** Beim Event-related-Studiendesign sind alle Konditionen in einem Block enthalten. Ihre Abfolge kann bestimmt oder randomisiert werden. Zwischen den einzelnen Konditionen besteht ein Interstimulus-Intervall von 2 bis 20 Sekunden. Der Vorteil dieses Studiendesigns ist eine bessere Schätzung der hämodynamischen BOLD-Antwort und eine größere Flexibilität. Dieses Studiendesign kann weiter in ein Slow- und ein Fast-Event-related-Design unterteilt werden. Im Slow-Event-related-Design umfasst das Interstimulus-Intervall meist dasselbe Zeitintervall. Dieses sollte so lang sein, dass die hämodynamische Antwort der vorigen Kondition wieder abgesunken ist. Beim Fast-Event-related-Design wird das Interstimulus-Intervall hingegen variiert und randomisiert. Es liegt meist zwischen 2 und 20 Sekunden[74].

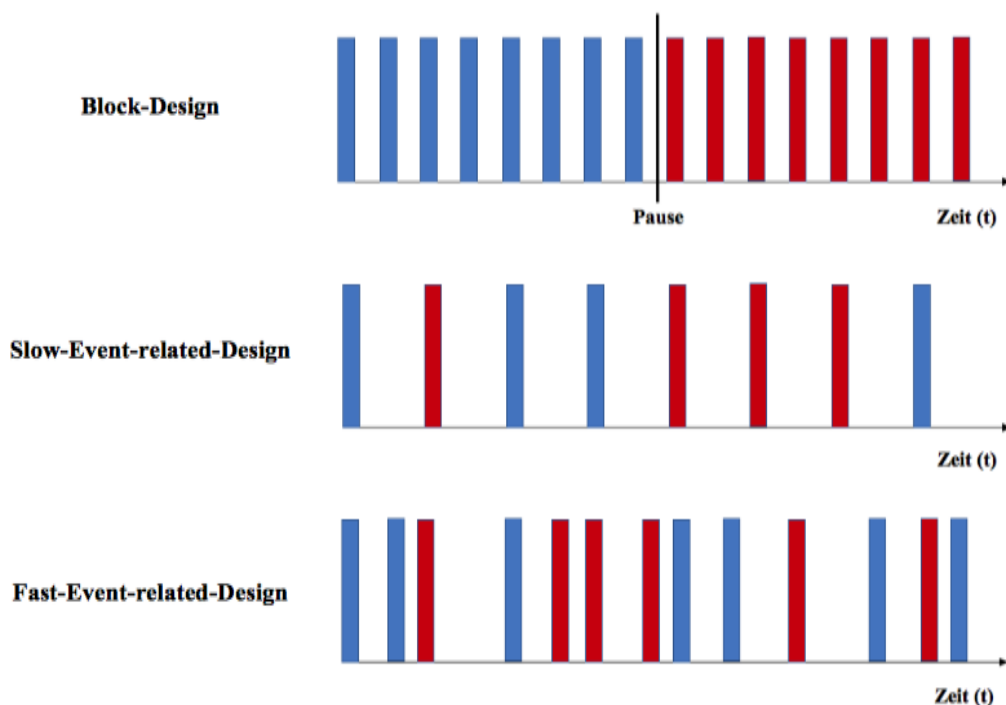


Abbildung 2: Möglichkeiten des Studiendesigns

blau: Event von Kondition 1, rot: Event von Kondition 2, weiß: Interstimulus-Intervall

1.2.5 Studienparadigma

In der Psychologie beschreibt ein Studienparadigma das Experiment, mit dem die Fragestellung untersucht wird. In fMRT-Studien gibt es verschiedene Möglichkeiten der Gestaltung. Zum einen kann der Proband Stimuli, wie zum Beispiel visuellen oder auditiven, ausgesetzt werden. Zum anderen können ihm Aufgaben gestellt werden. Als klassische Beispiele sind das Benennen von Bildern, das Lösen von Rechenaufgaben, das Reagieren auf gewisse Stimuli und das Durchführen von bestimmten Bewegungen zu nennen. Werden Aufgaben gestellt, unterscheidet man zwischen einem Single-Task- und Dual-Task-Paradigma. Während der Proband beim Single-Task-Paradigma nur eine Aufgabe erledigen muss, ist es im Dual-Task-Paradigma seine Aufgabe, zwei Aufgaben gleichzeitig auszuführen. Ein weiterer wichtiger Aspekt des Paradigmas ist die zeitliche Komponente. Hier spielt beispielsweise die Dauer, für die der Proband einem Stimulus ausgesetzt ist, eine wichtige Rolle.

1.3 Fragestellung und Hypothesen

Das Paradigma dieser Studie untersucht die folgende Hauptfragestellung:

Welchen Einfluss hat ein negativ-emotionaler Distraktor (angewiderter Gesichtsausdruck) während des Sprechens auf die Gehirnaktivität der Sprachnetzwerkareale bei Morbus-Parkinson-Patienten?

Um diese Fragestellung zu überprüfen, werden Morbus-Parkinson-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe mit ähnlicher Altersstruktur sowohl neutrale als auch negativ-emotionale visuelle Distraktoren direkt vor der Sprachproduktion präsentiert.

Hypothesen zur gesunden Kontrollgruppe

In der gesunden Kontrollgruppe im Alter zwischen 45 und 80 Jahren lässt die von Dolcos durchgeführte fMRT-Studie über den Einfluss eines negativ-emotionalen Distraktors vor der Sprachproduktion auf das Arbeitsgedächtnis eine Verminderung der Aktivierungen der Gehirnareale des Sprachnetzwerkes vermuten[64]. Davon werden insbesondere die extramotorischen frontotemporalen Areale betroffen sein, da diese für die semantische Verarbeitung zuständig sind: *Sprachproduktion nach einem negativ-emotionalen Distraktor führt im Vergleich zu einem neutralen zu einer Verminderung der Gehirnaktivität in den Arealen des Sprachnetzwerkes. Davon sind insbesondere die extramotorischen frontotemporalen Areale, die für die semantische Verarbeitung zuständig sind, betroffen.*

Hypothesen zu Morbus-Parkinson-Patienten

Bei den Morbus-Parkinson-Patienten wird ein ähnlicher Aktivitätsunterschied in den Gehirnarealen des Sprachnetzwerkes während des Sprechens unter Einfluss eines negativ-emotionalen Distraktors erwartet. Da Morbus-Parkinson-Patienten jedoch eine reduzierte Top-down-Verarbeitung von Emotionen aufweisen[58] und Probleme haben, Emotionen, insbesondere die von negativen Gesichtsausdrücken, zu deuten[6], wird dieser Effekt in den frontotemporalen Bereichen verminderter zum Effekt, der bei gesunden älteren postuliert wird, sein. Hingegen wird eine Verstärkung des Effektes in den motorischen Arealen des Sprachnetzwerkes vermutet, weil der motorische Schaltkreis durch den Morbus Parkinson gestört ist[75]. Aus diesem Grund wird zusätzlich ein behaviorales Korrelat in der Stimme erwartet:

Sprachproduktion nach einem negativ-emotionalen Distraktor führt wie in der gesunden Kontrollgruppe zu einer verminderten Gehirnaktivität in den Arealen des Sprachnetzwerkes. Während dieser Effekt in den extramotorischen frontotemporalen Arealen vermindert ist, sind die motorischen Areale verstärkt betroffen. Dieses spiegelt sich als ein behaviorales Korrelat in der Stimme wider.

2 Methoden

2.1 Ethikvotum und Registrierung

Die Studie mit dem Titel *Der Einfluss emotionaler Stimuli auf das Sprachnetzwerk bei jungen und älteren Menschen und bei Patienten mit Morbus Parkinson – eine longitudinale fMRT-Studie* wurde am 6. Dezember 2018 vom medizinischen Ethikkomitee Oldenburg akzeptiert. Die Nummer des positiven Ethikvotums ist 2018-092. Registriert wurde die Studie beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der Nummer DRKS00015727. Alle Datenschutzrechtlichen Auflagen wurden von dem Datenschutzbeauftragten geprüft und genehmigt, alle Daten wurden mit pseudorandomisierten Ziffernfolgen archiviert.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Strukturelle Rahmenbedingungen

2.2.1.1 Probandengruppen

Um Veränderungen in den Arealen des Sprachnetzwerkes bei Sprachproduktion unter dem Einfluss eines negativ-emotionalen Distraktors durch den Morbus Parkinson zu untersuchen, wurde die fMRT-Studie mit zwei verschiedenen Probandengruppen durchgeführt. Die erste Probandengruppe bestand aus 17 nicht-dementen und nicht-depressiven Probanden mit der Diagnose Morbus Parkinson. Ihr Durchschnittsalter betrug $60,5 \pm 10,1$ Jahre. Als Kontrollgruppe dienten 24 nicht-psychiatrisch und nicht-neurologisch erkrankte Probanden mit ähnlicher Altersverteilung. Ihr Durchschnittsalter lag bei $64,4 \pm 6,5$ Jahren.

2.2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

In der ersten Gruppe wurden ausschließlich Probanden, die anhand der diagnostischen Kriterien der *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria*[14] am Morbus Parkinson erkrankt waren, eingeschlossen. Die Diagnose Morbus Parkinson musste durch einen Facharzt für Neurologie gestellt worden sein. Die Altersspanne wurde von 45 bis 80 Jahren festgelegt. Die weitere Einnahme der Parkinsonmedikation war erlaubt. In die Kontrollgruppe wurden ältere Probanden ohne psychiatrische oder neurologische Erkrankungen in derselben Altersspanne eingeschlossen.

Die Probanden beider Gruppen mussten muttersprachlich deutsch sein, damit eine zusätzliche kortikale Ressourcenzunahme durch das Sprechen einer Zweitsprache ausgeschlossen werden konnte.

Ausschlusskriterien

In beiden Probandengruppen bestanden folgende Ausschlusskriterien:

1. Linkshänder. Zum optimalen Vergleich der Gehirnaktivierung beim Sprechen sollten die Probanden zu einem möglichst hohen Anteil eine gleiche Gehirndominanz und Lage des Sprachzentrums aufweisen. Da Linkshänder zum einen mit 10 bis 15 % seltener in der Bevölkerung vorkommen und zum anderen ihr Sprachzentrum nicht derart konstant auf einer Seite des Gehirns lokalisiert ist wie bei Rechtshändern, wurde sich in dieser Studie für Rechtshänder als Probanden entschieden[76].
2. Vorliegen von schwerwiegenden Artikulationsstörungen, durch die es zu Verzerrungen der Ergebnisse im Vergleich zu Probanden ohne Artikulationsstörungen kommen kann.
3. Probanden mit elektronischen Geräten im und am Körper, die nicht abgelegt werden können, wie zum Beispiel Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate und Medikamentenpumpen. Bei diesen Geräten besteht während der MRT-Aufnahmen die Gefahr der Funktionsbeeinträchtigung, Erhitzung oder Bewegung im Gewebe.
4. Probanden mit MRT-untauglichen Metallteilen im Körper, wie beispielsweise Gefäßclips, Metallsplinter und Gelenkprothesen aus Eisen, Nickel und Kobalt.
5. Das Vorhandensein von Tattoos im Kopf- und Nackenbereich oder Tattoos ab einer Größe von 5×5 Zentimetern. Denn diese könnten während der MRT-Aufnahmen erhitzen und zu Verbrennungen führen.
6. Bestehen einer Schwangerschaft, da nicht abschließend geklärt ist, ob Risiken für den Fötus während MRT-Aufnahmen bestehen.
7. Die Einnahme von zentralwirksamen Medikamenten. Als Ausnahme gilt die Einnahme von Morbus Parkinson spezifischer Medikation innerhalb der ersten Probandengruppe.

2.2.1.3 Teilnehmerrekrutierung und -entschädigung

Die Rekrutierung der Morbus-Parkinson-Patienten erfolgte über die Morbus-Parkinson-Ambulanz von Herrn Prof. Dr. med. Witt und Parkinsonselbsthilfegruppen. Die Probanden der Kontrollgruppe wurden über Ausschreibungen im Internetportal der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, in Sport- und weiteren sozialen Gruppen, wie z. B. Chören, und über öffentliche Aushänge in Supermärkten gewonnen.

Für die Teilnahme an der Studie erhielten alle Studienteilnehmer eine Aufwandsentschädigung von 25 Euro. Zusätzlich wurden die strukturellen MRT-Aufnahmen (T1 und FLAIR) der Probanden durch die Radiologieabteilung des evangelischen Krankenhauses Oldenburgs auf Pathologien überprüft. In Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki sind alle Probanden vor Beginn der Studie hierüber und über die Verarbeitung ihrer Daten nach dem neuen Datenschutzgesetz informiert worden. Im Anschluss ist von ihnen jeweils eine Einwilligungserklärung unterschrieben worden.

2.2.2 Experimentelle Rahmenbedingungen

2.2.2.1 Hintergründe zum verwendeten Studienparadigma

Um den Einfluss eines negativ-emotionalen Distraktors auf die Sprachproduktion zu untersuchen, muss das Paradigma aus zwei Teilen bestehen: zum einen aus einem emotionalen Stimulus zur Emotionserzeugung und zum anderen aus einer sich direkt anschließenden Aufgabe zur Sprachproduktion. Zur Erzeugung von Emotionen werden in den meisten fMRT-Studien visuelle Stimuli verwendet. Unter den visuellen Stimuli kann eine weitere Differenzierung zwischen emotionalen Bildern[77] und emotionalen Gesichtsausdrücken vorgenommen werden[62]. Da das verwendete Paradigma nah an einem persönlichen Gespräch zwischen Menschen sein soll, wurden in der aktuellen Studie emotionale Gesichtsausdrücke zur Emotionserzeugung genutzt. Aufgrund einer insgesamt hohen Deutungsrate von angewiderten Gesichtsausdrücken (81%) bei Gesunden[78] und einer bestehenden schlechteren Wahrnehmung von negativ-emotionalen Gesichtsausdrücken bei Morbus-Parkinson-Patienten[6, 61], wurden angewiderte Gesichtsausdrücke als Stimuli zur Emotionserzeugung genutzt. Zum Vergleich wurden Fotos von neutralen Gesichtsausdrücken der gleichen Personen verwendet.

Zur generellen Erzeugung von Sprache kann die Laut-, Wort- und Satzbildung genutzt werden. Da das Sprechen ganzer Sätze eine deutlich höhere Aktivität im Gehirn auslöst und schlechter zu vergleichen ist, wurde in der vorliegenden Studie auf das Aussprechen einzelner Wörter zurückgegriffen. Eine hierfür weit verbreitete Probandenaufgabe ist die Bilderbenennungsaufgabe. Um sicherzustellen, dass die Probanden den Inhalt der Bilder identifizieren können, wurden Fotografien von alltäglichen Gegenständen für die Bilderbenennungsaufgabe genutzt.

Datenbanken

Die Bilder der verwendeten Gesichtsausdrücke stammen aus der Radboud Faces Database¹, die 2010 vom Behavioural Science Institute der Radboud Universität in Nijmegen, Niederlande,

¹ <http://www.socsci.ru.nl:8180/RaFD2/RaFD?p=main>

erstellt worden sind[78]. Diese Datenbank enthält Fotografien von 67 Modellen weißen Phänotyps, die acht verschiedene Emotionen (neutral, angewidert, traurig, verärgert, überrascht, ängstlich, fröhlich, verachtungsvoll) ausdrücken. Zum Ausdrücken der Emotionen wurden alle Modelle von Facial-Action-Coding-System-Spezialisten trainiert. Jede Emotion wurde mit drei verschiedenen Blickrichtungen der Augen (direkt geradeaus, nach rechts und nach links abgewendet) und aus fünf verschiedenen Kamerawinkeln aufgenommen (180°, 135°, 90°, 45°, 0°)[78]. In einer Validierung der Radboud Faces Database wurde eine allgemeine Übereinstimmung von 82% zwischen der gezielten und ausgewählten Emotion gefunden (Blickrichtung geradeaus, Kamerawinkel 90°). Für die neutralen/angewiderten Gesichtsausdrücke bestand eine 84/81 prozentige Übereinstimmung[78]. Für die vorliegende fMRT-Studie wurden aus dieser Datenbank Fotografien von 30 erwachsenen Models (15 weiblich, 15 männlich), auf denen sie neutral bzw. angewidert gucken, ausgewählt (Blickrichtung geradeaus, Kamerawinkel 90°). Dieselben Bilder sind bereits in einer Pilotstudie an jungen gesunden Probanden über den Einfluss von Emotionen auf die Sprachproduktion genutzt worden und zeigten gute Ergebnisse[79].

Die ausgewählten Bilder der Alltagsgegenstände für die Bilderbenennungsaufgabe entstammen der Bank of Standardized Stimuli (BOSS, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada). Diese Datenbank enthält 1.468 Fotos, die in 19 Kategorien, wie zum Beispiel Gebäude, Materialien, Kleidung oder Küchenutensilien, eingeteilt sind. Alle Fotografien wurden hinsichtlich ihrer Komplexität und ihrer Vertrautheit auf einer Skala von eins bis fünf bewertet (1 = geringe Komplexität/geringe Vertrautheit, 5 = hohe Komplexität/hohe Vertrautheit)[80]. Für die vorliegende fMRT-Studie wurden aus dieser Datenbank 60 verschiedene Fotografien von nicht-lebenden Objekten ausgewählt. Denn im Gegensatz zu lebenden Objekten werden nicht-lebende Objekte schneller und genauer identifiziert[81]. Zudem fanden Leube u. a. zusätzliche Aktivierungen beim Benennen von lebenden Objekten im rechten Gyrus frontalis inferior, Gyrus temporalis und Gyrus fusiformis[82]. Bei der Auswahl der Bilder wurde zusätzlich auf eine geringe Komplexität und hohe Vertrautheit der Objekte geachtet. Ein weiteres Auswahlkriterium war das häufige Nutzen der abgebildeten Gegenstände im normalen Alltag von jungen und älteren Menschen. Ausgeschlossen wurden alle Fotografien von lebenden Objekten, wie z. B. Bilder von Menschen, Tieren, Pflanzen und Essen.

Anzeigedauer der Stimuli

Neben der Auswahl der verwendeten Stimuli zur Emotionserzeugung und Sprachproduktion ist deren Anzeigedauer von Bedeutung. Denn je nach Dauer der Anzeige können Bilddetails kognitiv verarbeitet werden und es findet eine bewusste oder unbewusste Wahrnehmung der Bilder

statt[83]. Normalerweise kann das Gehirn ein Bild in unter 150 Millisekunden verarbeiten[84]. In einer Studie über die Identifizierung von Gesichtern war die Rate an korrekten Bezeichnungen bei einer Anzeigedauer von 170 Millisekunden (>90%) ähnlich hoch wie nach einer Anzeigedauer von 330 Millisekunden. Eine unterbewusste Wahrnehmung wurde für Bilder festgestellt, die kürzer als 20 Millisekunden gezeigt wurden[83]. Die genannten Quellen beziehen sich jedoch alle auf gesunde Probanden und nicht auf Morbus-Parkinson-Patienten.

Da die Literatur für sie keine Ergebnisse hinsichtlich einer benötigten Anzeigedauer von visuellen Stimuli für die bewusste Verarbeitung bereitstellt, wurde eine Pilotstudie durchgeführt, um das von der Ethikkommission zugestimmte Studienparadigma zu stabilisieren. In dieser waren acht Morbus-Parkinson-Patienten eingeschlossen. Ihnen wurden neutrale und angewiderte Gesichtsausdrücke aus der oben genannten Radboud Faces Database[78] in unterschiedlichen Anzeigeintervallen präsentiert. Diese betrugen 300, 500 und 1000 Millisekunden. Bei jeweils jedem der drei Anzeigeintervallen erkannten alle acht Morbus-Parkinson-Patienten, ob es sich um neutrale oder angewiderte Gesichtsausdrücke handelte. Demnach kann bei Morbus-Parkinson-Patienten und bei gesunden Kontrollprobanden beim alleinigen Präsentieren eines Gesichtsausdruckes für 300 Millisekunden von einer bewussten Verarbeitung ausgegangen werden.

Beim Präsentieren von zwei visuellen Stimuli direkt nacheinander muss zusätzlich der Einfluss des anderen Bildes und seiner Anzeigedauer beachtet werden. Denn ein länger angezeigtes Bild kann den Effekt eines kürzer angezeigten Bildes überdecken[85] und es kann zu einer Aufmerksamkeitsverschiebung in Richtung des länger präsentierten Bildes kommen[42].

2.2.2.2 Studiendesign und Studienparadigma

In dieser fMRT-Studie bestand das Studienparadigma aus einem Slow-Event-related-Studien-design (siehe Kapitel 1.2.4) mit einer seriellen Aufgabenstruktur. Am Beginn jeder MRT-Messung wurde eine hochauflösende strukturelle T1-Aufnahme als Referenzmedium für die funktionellen Aufnahmen durchgeführt. Im Anschluss folgten zwei T2*-gewichtete BOLD-Durchläufe, die jeweils 10 Minuten und 28 Sekunden dauerten. Die Struktur beider Durchläufe war gleich. Beide bestanden aus zwei verschiedenen Konditionen, die jeweils 30 Mal pro Durchlauf stattfanden und deren Abfolge randomisiert wurde. Die Konditionen bestanden jeweils aus einer Bilderbenennungsaufgabe und einem seriell davor geschalteten visuellen emotionalen Distraktor. Zur Emotionserzeugung wurden neutrale und angewiderte Gesichtsausdrücke verwendet.

- **Kondition „N“ (KO-N):** In dieser Kondition wurde jeweils eines von 30 verschiedenen neutralen Gesichtsausdrücken für 300 Millisekunden gezeigt. Direkt im Anschluss folgte die Präsentation eines von 60 Alltagsgegenständen für eine Sekunde
- **Kondition „E“ (KO-E):** Diese Kondition ist ähnlich der ersten aufgebaut. Nach Präsentation eines von 30 angewiderten Gesichtsausdrücken für 300 Millisekunden folgte die Anzeige eines der gleichen 60 Alltagsgegenstände für eine Sekunde. Bei den verwendeten angewiderten Gesichtsausdrücken handelte es sich jeweils um dieselben Gesichter wie in KO-N.

Nach jeder einzelnen Kondition folgte ein Interstimulus-Intervall von 8,7 Sekunden in Form eines weißen Hintergrundes (Hintergrundbild). In beiden Konditionen war es die Aufgabe der Probanden, die Alltagsgegenstände zu erkennen und zu benennen. Alle Antworten wurden mittels eines MRT-tauglichen Mikrofons aufgenommen. Ein Ausschnitt eines fMRT-Durchlaufes ist in **Abbildung 3** zu sehen.

Zusammenfassend sahen die Probanden in beiden funktionellen MRT-Durchläufen jeweils 30 verschiedene Bilder von neutralen und angewiderten Gesichtsausdrücken und zweimal 30 unterschiedliche Bilder mit Alltagsgegenständen. Während die Bilder der Gesichtsausdrücke in beiden Durchläufen dieselben waren, wurden die Bilder der Alltagsgegenstände durch 30 neue ausgetauscht.

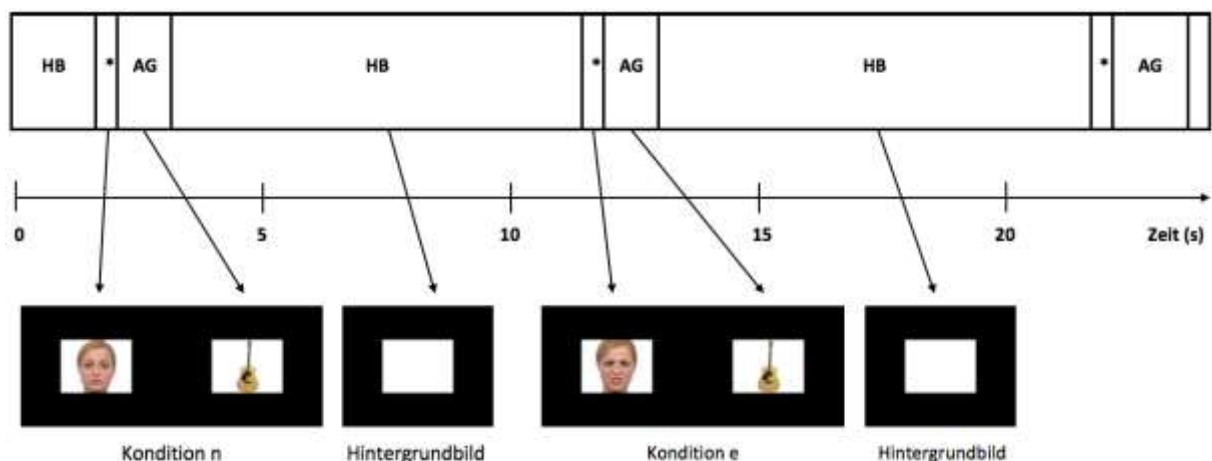


Abbildung 3: Ausschnitt eines funktionellen MRT-Durchlaufes

HB: Hintergrundbild, *: neutraler/angewidener Gesichtsausdruck, AG: Alltagsgegenstand, Kondition n: neutraler Gesichtsausdruck + Sprachproduktion, Kondition e: angewidener Gesichtsausdruck + Sprachproduktion

2.2.2.3 Stimulationsprogramm

Zunächst wurden alle Bilder mit Adobe® Photoshop® (Version CC2017) bearbeitet. Dazu wurde ein Hintergrundbild, bestehend aus einem schwarzen Hintergrund mit einem weißen mittig platzierten Rechteck (Größe von 600×450 Pixel), mit der Größe von 1280×1024 Pixel

erstellt. Die Fotografien der emotionalen Gesichtsausdrücke und der Alltagsgegenstände wurden ausgeschnitten und jeweils in das weiße Rechteck des Hintergrundbildes eingefügt. Beispiele der erstellten Bilder sind in **Abbildung 4** zu sehen.

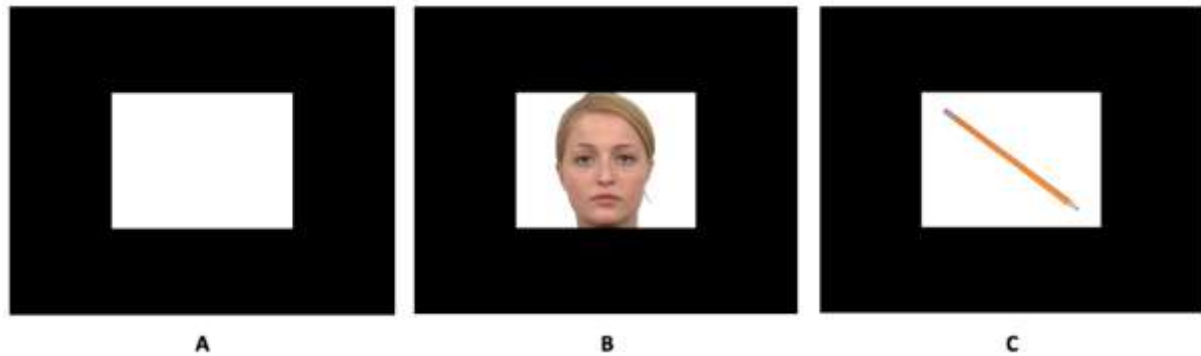


Abbildung 4: Beispiele der erstellten Bilder

A: Hintergrundbild, B: neutraler Gesichtsausdruck, C: Alltagsgegenstand

Im zweiten Schritt wurde die Abfolge der beiden Konditionen innerhalb beider BOLD-Durchläufe mittels RANDOM.ORG² randomisiert. Anschließend wurden Cogent-Datensätze mithilfe von MATLAB[®] (Version 9.2R2017a)³ zum Abspielen des Paradigmas während der funktionellen Aufnahmen programmiert. Abgespielt wurden diese mit Hilfe von Cogent 2000⁴. Dasselbe Paradigma wurde ein zweites Mal mit Presentation[®] (Version 20.3)⁵ programmiert, um direkt nach den MRT-Messungen hochauflösende Audiodateien in einer schalldichten Tonkabine von demselben Paradigma aufzunehmen. Damit konnte die Sprache hinsichtlich zeitlicher Komponenten, wie der Antwortlatenzzeit und der Sprechdauer, sowie der Grundfrequenz und Sprechintensität analysiert werden. Auf diese Weise war es möglich, behaviorale Veränderungen der Stimme durch einen negativ-emotionalen Distraktor zu untersuchen.

² <https://www.random.org>

³ <https://de.mathworks.com/products/matlab.html>

⁴ http://www.vislab.ucl.ac.uk/cogent_2000.php

⁵ https://www.neurobs.com/menu_presentation/menu_features/features_overview

2.3 Datenakquisition

Dieser Teil ist an die *Guidelines for reporting an fMRI study* angelegt[86].

2.3.1 Genereller Studienablauf

Die Studienabfolge war zeitlich in zwei Abschnitte unterteilt: zum einen das Ausfüllen von Unterlagen zu Hause und zum anderen die Studiendurchführung im Gebäude der Forschungszentren für Neurosensorik und Sicherheitskritische Systeme (NeSSy, Kückersweg 74, 26129 Oldenburg) der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg.

Nach der Rekrutierung sind den Probanden eine allgemeine Teilnehmerinformation mit Einwilligungserklärung und nach Einwilligung die folgenden Fragebögen zugeschickt worden. So konnten die Probanden in Ruhe die Unterlagen ausfüllen und es war möglich, entstehende Fragen vor dem MRT-Termin zu klären. Die Unterlagen beinhalteten vorab folgende Messinstrumente:

- Persönlicher Fragebogen
- Medizinischer Fragebogen
- Fragebogen über klinische Daten des Morbus Parkinson
- Beck Depression Inventar II
- Edinburgh Handedness Inventory – Kurzform (deutsche Übersetzung)
- Fragebogen zur Abklärung von Kontraindikationen für das MRT

Am Tag der MRT-Messungen wurde den Probanden nach Empfangnahme der allgemeine Ablauf vor Ort standardisiert erklärt. Dieser war wie folgt:

1. Die ausgefüllten Unterlagen wurden zusammen mit dem Patienten durchgegangen, um entstandene Fragen zu klären und ggf. bestehende Lücken zu füllen. Gleichzeitig fand eine letzte Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien statt.
2. Den Probanden wurde der Ablauf vor und während der MRT-Messungen sowie ihre Aufgabe, das Benennen der Alltagsgegenstände, nach einem standardisierten Bogen erklärt. Zum besseren Verständnis der Aufgabe und zu dessen Überprüfung wurde den Probanden ein Simulationsvideo am iPad (4. Generation) über PowerPoint (Version 16.30)⁶ mit gleichem Paradigma gezeigt. Hierin sind lediglich die Alltagsgegenstände durch Essensbilder ausgetauscht worden. Die Probanden wurden gebeten, die Essensbilder, wie im Anschluss im MRT, zu benennen.

⁶ <https://products.office.com/de-de/powerpoint>

3. Durchführung des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) zum Ausschluss einer demenziellen Entwicklung.
4. MRT-Messungen. Das MRT wurde von zwei medizinisch-technischen Assistentinnen bedient. Das Starten der Audioaufzeichnungen und des Stimulusprogramms wurde von Simon Lang und Maximilian Corsten durchgeführt.
5. Aufnahme von qualitativ hochwertigen Audiodateien desselben Paradigmas wie im MRT. Diese wurden zur Auswertung behavioraler Veränderungen in der Stimme durch den negativ-emotionalen Distraktor genutzt.
6. Bewertung der Fotografien der neutralen und angewiderten Gesichtsausdrücke, die im Paradigma verwendet wurden.
7. Einschätzung der motorischen Defizite der Morbus-Parkinson-Patienten mithilfe der United Parkinson Disease Rating Scale – Teil 3.
8. Aufnahme der Kontodaten für die Abrechnung der Aufwandsentschädigung.
9. Verabschiedung.

Vor Beginn der MRT-Messungen mussten die Probanden alle metallischen Gegenstände ablegen. Bei Probanden mit einer Sehschwäche wurde eine MRT-taugliche Brille zusammengestellt und anschließend der Visus überprüft. Zum Lärmschutz legten die Probanden Ohrwachs von OHROPAX® an. Die Probanden wurden so bequem wie möglich auf der MRT-Liege gelagert. Da Kopfbewegungen eine der größten Fehlerquellen in fMRT-Studien sind, wurden die Probanden mehrmals darauf hingewiesen, den Kopf möglichst nicht zu bewegen. Zusätzlich wurde ihr Kopf seitlich mit Schaumstoffkissen in der Kopfspule gepolstert und mit einem Klebestreifen über der Stirn an der Spule befestigt. Über den Klebestreifen konnten die Probanden minimale Kopfbewegungen anhand der Hautverschiebungen wahrnehmen und bekamen ein indirektes Feedback hierüber. Bei Brillenträgern wurde die zusammengestellte Brille angelegt. Anschließend wurde ein Notfallball in die linke oder rechte Hand der Probanden gelegt, um die Messungen bei Unwohlsein abbrechen zu können. Nach Befestigung des oberen Teils der Kopfspule wurde ein Mikrofon an der Kopfspule befestigt. Auf diese Weise wurde das Gesprochene der Probanden aufgenommen und konnte auf Korrektheit überprüft werden. Direkt nach den MRT-Messungen wurden die Audioaufnahmen vom selben Paradigma in einer schalldichten Tonkabine durchgeführt. Anschließend sind den Probanden die Fotografien der neutralen und angewiderten Gesichtsausdrücke erneut zur Emotionsbewertung präsentiert worden. Bei der Bewertung der Bilder konnten sich die Probanden die Zeit nehmen, die sie dafür benötigten.

2.3.2 Fragebögen

2.3.2.1 Persönlicher Fragebogen

In diesem Fragebogen wurden der Name, die Kontaktdaten und das Geburtsdatum der Probanden abgefragt. Zudem erhielt jeder Proband mittels dieses Fragebogens ein Pseudonym, wonunter alle seine Daten gespeichert worden sind. Dieser persönliche Fragebogen und ein Probandenschlüssel mit den Namen aller Probanden und deren Pseudonymen waren die einzigen Schnittstellen zwischen den persönlichen und den gespeicherten Daten der Probanden. Aus diesem Grund sind sie separat verwahrt worden.

2.3.2.2 Medizinischer Fragebogen

In diesem Fragebogen wurden Größe, Gewicht, Vorerkrankungen, wie z. B. neurologische, psychiatrische oder andere Erkrankungen innerer Organe, eine bestehende Schwangerschaft, der Konsum von Drogen, Alkohol und Nikotin sowie die Medikamenteneinnahme abgefragt.

2.3.2.3 Fragebogen über klinische Daten des Morbus Parkinson

Mit diesem Fragebogen wurden Familienstand, Schulbildung und klinische Daten über den Morbus Parkinson, wie Symptombeginn, Datum der Erstdiagnose, Therapiebeginn, neurologische Erkrankungen in der Familie und die parkinsonspezifische Medikation, abgefragt. Die parkinsonspezifische Medikation wurde in die tägliche Levodopa Äquivalenzdosis umgerechnet. Die Umrechnung erfolgte auf Basis einer Metaanalyse[87].

2.3.2.4 Beck Depression Inventar II

Zur Eruiierung der Stimmung der Probanden und zum Ausschluss einer Depression wurde das Beck Depression Inventar II durchgeführt. Dieser Selbstbeurteilungsfragebogen ist im klinischen Alltag und in der Forschung einer der meistgenutzten Messinstrumente. Er besteht aus 21 Kategorien, die die Hauptsymptome der Depression, wie z. B. Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, abfragen[88]. Zu jeder Kategorie gibt es vier Antwortmöglichkeiten. Jeder Antwortmöglichkeit wird ein Wert von null bis drei mit steigender Intensität zugeordnet. Der Test nimmt eine Dauer von circa zehn Minuten in Anspruch. Ausgewertet wird er durch Addition der Punkte aller Kategorien. Die Summe kann zwischen 0 und 63 Punkten liegen (0 = keine Depression, 63 = schwere Depression)[89]. Wird der Test als Screeningmethode einer Depression genutzt, so wird ein Cut-Off-Summenwert von > 18 verwendet[90]. Somit wurden alle Probanden mit einem Wert > 18 aus dieser Studie ausgeschlossen.

2.3.2.5 Edinburgh Handedness Inventory – Kurzform

Um das Einschlusskriterium der Rechtshändigkeit zu überprüfen, musste jeder Proband eine deutsche Übersetzung der Kurzform des Edinburgh Handedness Inventory ausfüllen. Dieser Händigkeitfragebogen ist ein Messinstrument zur Erkennung der Handdominanz. Der ursprüngliche Fragebogen besteht aus 20 Punkten, die verschiedene Tätigkeiten abfragen. Am häufigsten wird eine kürzere Form, in der zehn Aspekte abgefragt werden, genutzt[91]. In der verwendeten Kurzform, die im Vergleich zur Version mit zehn Aspekten eine ebenso zufriedenstellende Reliabilität und prognostische Validität hat, werden lediglich vier Tätigkeiten (Schreiben, Werfen, Zähneputzen und Löffelhalten) abgefragt. Der Proband muss seine gewöhnliche Handhabung bei diesen Tätigkeiten beurteilen und passend in eine von fünf Kategorien (immer rechts = 100 Punkte; gewöhnlich rechts = 50 Punkte; rechts und links gleich häufig = 0 Punkte; gewöhnlich links = -50 Punkte; immer links = -100 Punkte) einteilen. Zur Auswertung wird aus den vier Tätigkeiten ein Mittelwertindex gebildet. Liegt der erhaltene Wert zwischen 61 und 100 Punkten, wird der Proband als Rechtshänder, bei einem Punktwert zwischen -61 und -100 als Linkshänder und bei einem Punktwert zwischen -60 und 60 als Beidhänder klassifiziert[92].

2.3.3 Screening-Tests

2.3.3.1 Montreal Cognitive Assessment

Die Durchführung der deutschen Version des MoCA-Tests diente der Einschätzung der kognitiven Leistungen der Probanden und wurde zum Ausschluss von demenziellen Entwicklungen durchgeführt. Der MoCA-Test ist als Screening-Test von leicht kognitiven Störungen (Mild Cognitive Impairment) entwickelt worden[93]. Heute dient er häufig zur Evaluation kognitiver Leistungsfähigkeiten in der Forschung und gilt als geeigneter Screening-Test der Demenz und der kognitiven Funktionen bei Patienten mit Morbus Parkinson[94].

Beim MoCA handelt es sich um einen zehnminütigen 30-Punkte-Test mit hoher Sensitivität und Spezifität. Er beinhaltet Aufgaben zum Kurzzeitgedächtnis, zu räumlich visuellen Fähigkeiten, zu Exekutivfunktionen, zur Aufmerksamkeit und Konzentration, zum Arbeitsgedächtnis, zur Sprache sowie zur Orientierung zu Zeit und Ort. In der Auswertung werden alle erreichten Punktwerte zusammengezählt. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30 Punkte. Werte größer oder gleich 26 Punkte werden als Normalbefund beschrieben[93]. Zum Ausschluss einer Demenz wurde ein Cut-off-Wert von < 24 festgelegt.

2.3.3.2 United Parkinson Disease Rating Scale – Teil 3

Die United Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) wurde 1987 zur Evaluierung der Symptomausprägung des Morbus Parkinson entwickelt[95]. Der Test dient sowohl der Erstdiagnostik als auch der Verlaufskontrolle. In Teil 3 des UPDRS werden die motorischen Funktionen wie Rigor, Tremor und Akinese überprüft. Dafür werden Kriterien wie Finger-Tapping, Handbewegungen, Pronations-Supinations-Bewegungen der Hand, Beinbeweglichkeit, posturale Instabilität, Körperhaltung und das Gangbild beurteilt (normal = 0, leicht = 1, mild = 2, moderat = 3, ausgeprägt = 4). Zur Auswertung werden alle Punktezahlen der 18 Kriterien addiert. Je höher der Wert, desto stärker ist die motorische Funktionsbeeinträchtigung[96].

2.3.3.3 Hoehn-und-Yahr-Skala

Die Hoehn-und-Yahr-Skala ist eine grobe Einteilung des Parkinson-Syndroms in verschiedene Stadien mit Punktwerten von null bis fünf[97]:

- 0 = keine Krankheitssymptome,
- 1 = auf einer Körperhälfte beschränkte Krankheitssymptome,
- 2 = beidseitige Krankheitssymptome ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts,
- 3 = leicht bis mäßig stark ausgeprägte beidseitige Krankheitssymptome, gewisse Standunsicherheit, körperlich nicht hilfebedürftig,
- 4 = schwere Behinderung, kann noch ohne Hilfe gehen und stehen,
- 5 = ist ohne Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig.

2.3.4 Bewertung der emotionalen Gesichtsausdrücke

Die im Paradigma verwendeten Fotografien der emotionalen Gesichtsausdrücke wurden den Probanden erneut zur Bewertung an einem PC (Dell Latitude E7240) präsentiert. Die Bewertung erfolgte anhand einer neunstufigen Skala (1 = negativ, 5 = neutral, 9 = positiv). Diese Skala wurde aus der Nencki-Affective-Picture-System-Datenbank (NAPS, Laboratory of Brain Imaging, Nencki Institute of Experimental Biology, Warsaw, Poland)[98] übernommen.

2.3.5 Audioaufnahmen und verwendete Mikrofone

2.3.5.1 Audioaufnahmen während der fMRT-Aufnahmen

Während der funktionellen BOLD-Messungen sind alle gesprochenen Worte der Probanden aufgenommen worden. Dafür wurde das Mikrofon (FOMRI-III™ Optical Microphone von

Opto acoustics⁷) an der Kopfspule befestigt. Audiodateien wurden durch die Software FOMRI-III OptiMRI von Opto acoustics erstellt.

2.3.5.2 Audioaufnahmen nach den fMRT-Aufnahmen

Nach den fMRT-Aufnahmen wurden Audioaufnahmen desselben Paradigmas wie im MRT in einer schalldichten Tonkabine aufgenommen. Die Probanden saßen dabei auf einem Stuhl. Die Aufnahmen erfolgten mithilfe von einem Scarlett Solo USB-Audio-Interface und einem Kondensatormikrofon (CM25 MKIII) von Focusrite®⁸. Erstellt wurden die Audiodateien an einem PC (Dell Latitude E7240) mithilfe der Software Presentation®. Dieses Programm startete zeitgleich mit dem Präsentieren der Alltagsgegenstände eine Audioaufnahme von drei Sekunden.

2.3.6 Magnetresonanztomographie

Alle MRT-Aufnahmen wurden mit einem drei Tesla MRT-System (Hardwarekonfiguration: Siemens Magnetom Prisma, Softwarekonfiguration: syngo MRE11; Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) und einer 64-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Vor Beginn der MRT-Messungen wurde ein sogenannter Shim-Vorgang (high-order shimming) zum Ausgleich lokaler Inhomogenität des statischen magnetischen Feldes durchgeführt. Denn durch das Einbringen von Probanden in das magnetische Feld entstehen Verzerrungen, die zu einer Inhomogenität führen. Um diese Verzerrungen vor den Messungen zu minimieren, werden sie bei jedem Probanden durch Ausgleichsspulen (shimming coils), die gegensätzlich wirken, homogenisiert[99]. Nach diesem Shim-Vorgang wurden die nachfolgenden MRT-Aufnahmen durchgeführt. Die Abfolge der verschiedenen MRT-Sequenzen ist schematisch in **Abbildung 5** dargestellt.

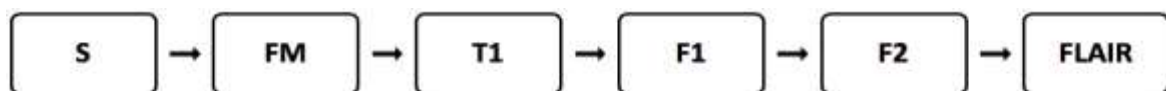


Abbildung 5: Abfolge der verschiedenen MRT-Sequenzen

S: Shim-Vorgang, FM: Sequenz zur Erstellung einer Fieldmap, T1: Aufnahme der T1-gewichteten strukturellen Aufnahme, F1: erster Durchlauf der funktionellen Aufnahmen, F2: zweiter Durchlauf der funktionellen Aufnahmen, F: FLAIR-Sequenz

⁷ <http://www.optoacoustics.com/medical/optoactive-ii>

⁸ <https://focusrite.com/de/usb-audio-interface/scarlett/scarlett-solo-studio>

2.3.6.1 T1-gewichtete strukturelle Aufnahme

Als anatomisches Referenzmedium wurde eine hochauflösende T1-gewichtete Sequenz (MP-RAGE) durchgeführt. Diese bestand aus 224 Schichten mit einer Schichtdicke von 0,75 Millimetern und einer Voxel-Größe von $0,75 \times 0,75 \times 0,75$ Millimetern. Die Messzeit hierfür betrug sechs Minuten und 16 Sekunden. Weitere genutzte Parameter sind in **Tabelle 1** zu finden.

2.3.6.2 Sequenz zur Erstellung einer Fieldmap

Zur zusätzlichen Korrektur der in 2.3.6 genannten Verzerrungen wurde eine MRT-Sequenz mit zwei minimal veränderten Echozeiten (**Tabelle 1**) durchgeführt. Diese Aufnahmen dienen der Berechnung einer Fieldmap (Magnetfeld-Verteilungs-Karte), die ein räumliches Bild des magnetischen Feldes darstellt und die Unterschiede zwischen den zwei erhaltenen Phasenbildern zeigt. Ist das magnetische Feld homogen, so besteht die berechnete Fieldmap aus einem einheitlichen Grauton. Die kreierte Fieldmap wird in der weiteren Analyse zur Korrektur der Verzerrungen genutzt[100].

2.3.6.3 T2*-gewichtete funktionelle Aufnahmen

Die T2*-gewichteten fMRT-Aufnahmen, die auf dem BOLD-Effekt beruhen, sind mit einer Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI) durchgeführt worden. Die genutzten Parameter sind in **Tabelle 1** aufgelistet. Bei jedem Probanden wurden zwei fMRT-Durchläufe durchgeführt. Beide Durchläufe bestanden aus 310 Volumes. Ein Volume entspricht einer kompletten Gehirnaufnahme von kranial nach kaudal und beinhaltet 36 Schichten mit einer Schichtdicke von drei und einer Voxel-Größe von $3 \times 3 \times 3$ Millimeter. Für die Aufnahme eines Volumes wurden 2000 Millisekunden benötigt. Bei 310 Volumes pro Durchlauf entstand eine totale fMRT-Scanzeit von zehn Minuten und 28 Sekunden pro Durchlauf.

Tabelle 1: Verwendete MRT- und fMRT-Parameter

Parameter	T1-gewichtete Sequenzen	T2*-gewichtete Sequenz	Fieldmap	FLAIR-Sequenz
Echozeit (TE) (in ms)	2,07	30	5,19 / 7,65	83
Repetitionszeit (TR) (in ms)	2000	2000	400	9000
Anregungswinkel (Flip angle)	9°	75°	60°	150°
Basis Auflösung	320×320	64×64	64×64	320×320
Untersuchungsfeld (FoV) (in mm)	240×240	192×192	192×192	220×220
Anzahl an axialen Schichten	224	36	36	60
Schichtdicke (in mm)	0,75	3,0	3,0	2,0
Voxel-Größe (in mm)	$0,75 \times 0,75 \times 0,75$	$3 \times 3 \times 3$	$3 \times 3 \times 3$	$0,7 \times 0,7 \times 2$
Gesamtdauer (in s)	376	628	54	182

2.3.6.4 FLAIR-Sequenz

Alle strukturellen MRT-Aufnahmen der Probanden wurden durch einen Radiologen auf Pathologien überprüft. Hierfür wurde zusätzlich eine FLAIR-Sequenz (fluid attenuated inversion recovery) durchgeführt, da sie insbesondere Läsionen des Hirnparenchyms mit geringen Kontrastunterschieden sehr gut darstellen kann. Außerdem weist die FLAIR-Sequenz generell eine gute Detektion von Signalen aus dem Gehirngewebe, aus Tumoren, Ödemen und Fett vor[68]. Die genutzten Parameter sind in **Tabelle 1** zu finden.

2.4 Datenanalyse

2.4.1 Vorgehensweise bei der statistischen Auswertung

Bei allen nachfolgenden statistischen Berechnungen erfolgte zunächst die Sammlung der Rohdaten und die Berechnung von deren Mittelwerten und Standardabweichungen in Microsoft[®] Excel (Version 16.26)⁹. Jede anschließende statistische Analyse erfolgte mit SPSS[®] Statistics (Version 26.0.0.0)¹⁰. Vor der Auswahl der angewandten statistischen Tests wurden einmalig extreme Ausreißer der Audioaufnahmen- und der fMRT-Rohdaten mittels eines Box-Plots detektiert und aus den Daten entfernt. Anschließend wurden die Daten mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung ($p > 0,05$) und des Levene-Tests auf Varianzhomogenität ($p > 0,05$) überprüft. Die explizit genutzten Testverfahren werden in dem jeweiligen Abschnitt genannt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Aufgrund der geringen Stichprobenzahlen wurden p -Werte zwischen $p = 0,05$ und $p = 0,06$ als tendenziell signifikante Ergebnisse aufgeführt.

2.4.2 Analyse der Fragebögen und Screening-Tests

Alle Fragebögen sind von den Probanden selbstständig ausgefüllt worden. Die Screening-Tests wurden von Simon Lang oder Maximilian Corsten mit den Probanden gemeinsam durchgeführt.

Hinsichtlich des Alters, der Geschlechtsverteilung, der Anzahl an Ausbildungsjahren und dem höchsten akademischen Abschluss wurde ein statistischer Vergleich beider Gruppen in SPSS[®] Statistics durchgeführt. Ziel der Probandenauswahl war es, in allen Kategorien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu erhalten. Für den Vergleich der Ge-

⁹ <https://products.office.com/de-de/excel>

¹⁰ <https://www.ibm.com/de-de/products/spss-statistics>

schlechtsverteilung, der Schulbildung und des höchsten akademischen Abschlusses wurde jeweils der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Anzahl der Ausbildungsjahre wurde anhand des Mann-Whitney-U-Tests verglichen, da die Werte nicht normalverteilt waren. Bei der Verteilung des Lebensalters wurde aufgrund ungleicher Varianzen der Welch-Test für den statistischen Vergleich genutzt.

2.4.3 Analyse der Bewertungen der Gesichtsausdrücke

Alle Bilder der neutralen und angewiderten Gesichtsausdrücke wurden von jedem Probanden bewertet. Aus diesem Datensatz wurden innerhalb beider Probandengruppen zwei verschiedene Mittelwertsreihen berechnet. Zum einen sind die Mittelwerte aus den Bewertungen eines Probanden pro Emotion (neutral und angewidert) bestimmt worden. Mit diesen Mittelwerten wurde, bei bestehender Normalverteilung und Varianzhomogenität, für beide Gruppen ein *t*-Test mit verbundenen Stichproben zur Bestätigung eines Unterschiedes zwischen den Bewertungen der neutralen und angewiderten Gesichtsausdrücke durchgeführt. Zum anderen sind die Mittelwerte aus den Bewertungen eines jeden Bildes bestimmt worden. Mithilfe dieser Mittelwerte wurde überprüft, ob der emotionale Einfluss – durch Verstellung des Gesichtsausdruckes von neutral zu angewidert – zwischen den Morbus-Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich war. Dafür wurde für jedes der 30 Gesichtspaare (neutral und angewidert) zunächst die Differenz zwischen dem Mittelwert des neutralen und des angewiderten Ausdruckes berechnet. Mit diesen Differenzwerten wurde, bei bestehender Normalverteilung und Varianzhomogenität, eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt.

2.4.4 Audioanalyse

2.4.4.1 Audioaufnahmen während der fMRT-Messungen

Die während der funktionellen Messungen aufgenommenen Audiodateien wurden mit Audacity® (Version 2.1.3.0)¹¹ bearbeitet und abgespielt. Zunächst wurden die Audioaufnahmen auf Start- und Endpunkt zugeschnitten und die bei MRT-Messungen deutlich bestehenden Hintergrundgeräusche mit dem Effekt Rauschverminderung reduziert.

Zur Analyse der Aufnahmen wurde eine Liste mit allen zu benennenden Alltagsgegenständen erstellt. Mit dieser wurde die Übereinstimmung zwischen dem zu benennenden Gegenstand und dem vom Probanden ausgesprochenen Wort geprüft. Alle Ereignisse, bei denen ein Gegenstand nicht oder falsch benannt oder bei denen mehr als ein Wort ausgesprochen wurde, wurden gezählt und aus der fMRT-Analyse herausgerechnet. Zusätzlich wurde der jeweilige Anteil der

¹¹ <https://www.audacity.de>

Events, in denen der Alltagsgegenstand nicht- oder nicht-korrekt bezeichnet wurde, für KO-N und KO-E bestimmt. Ein anschließender statistischer Vergleich wurde nicht durchgeführt, da die Alltagsgegenstände unterschiedliche Schwierigkeiten aufwiesen und sie in jeweils einer Kondition als erstes erschienen. Somit bestand bei der Präsentation des gleichen Alltagsgegenstandes in der jeweils anderen Kondition ein Lerneffekt.

2.4.4.2 Audioaufnahmen nach den fMRT-Messungen

Die nach den MRT-Messungen aufgenommenen Audiodateien wurden mithilfe von PRAAT (Version 6.1.03)¹² am MAC OS X hinsichtlich folgender Aspekte, die in **Abbildung 6** anschaulich dargestellt sind, analysiert:

- Grundfrequenz: Die Grundfrequenz gibt die tiefste Frequenz in einem Frequenzspektrum eines komplexen Tons an[101].
 - Mittelwert: Der Mittelwert gibt die mittlere Sprechstimmlage des Sprechers an.
 - Standardabweichung: Die Standardabweichung gibt Auskunft in welchem Ausmaß der Stimmtton variiert. Eine geringe Standardabweichung ist beispielweise typisch für eine monotonere Sprachmelodie.
- Sprachintensität: Die Sprachintensität entspricht dem Schalldruckpegel, welcher eine logarithmische Größe zur Beschreibung der Stärke eines Schallereignisses beschreibt. Er wird in Dezibel (dB) angegeben. Hier wurden der Maximalwert, der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt.

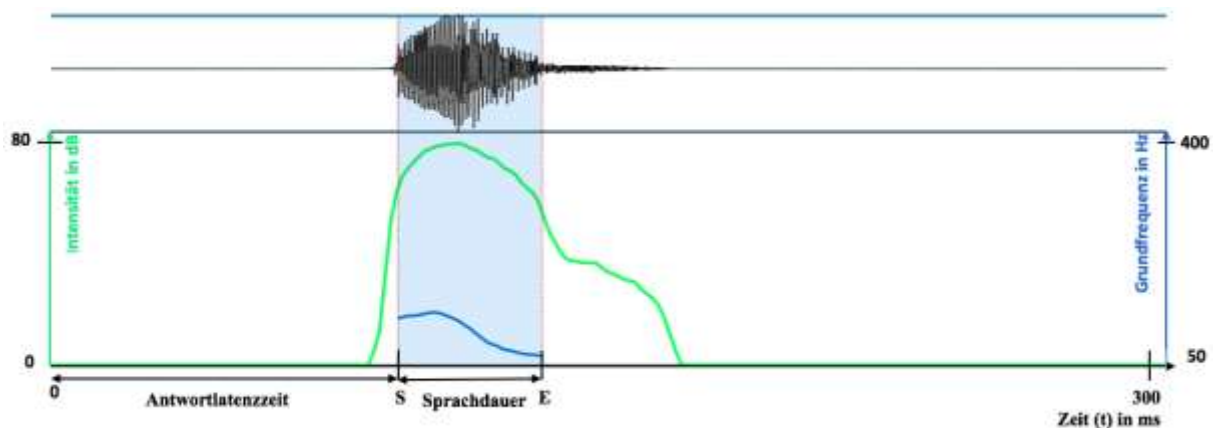


Abbildung 6: Beispiel einer Audioaufnahme und der bestimmten Parameter

Der obere Abschnitt der Abbildung stellt ein Oszillogramm einer Audioaufnahme dar. Darunter ist der dazugehörige zeitliche Ablauf auf der x-Achse in Millisekunden (ms) und auf der y-Achse links die Intensität (grün) in Dezibel (dB) sowie rechts die Grundfrequenz (blau) in Hertz (Hz) dargestellt. Zum Zeitpunkt 0 ms beginnt die Präsentation eines Alltagsgegenstandes, Zeitpunkt S ist der Startpunkt und Zeitpunkt E der Endpunkt der Sprache.

¹² <http://www.fon.hum.uva.nl/praat/>

- Antwortlatenzzeit: Zeitspanne zwischen Beginn der Anzeige des Alltagsgegenstandes und dem Sprachbeginn.[101]
- Sprachdauer: Zeitspanne zwischen Beginn und Ende des Sprechaktes vom benennen des Alltagsgegenstandes.

Anschließend wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für jeden Probanden ermittelt. Diese Daten wurden intragruppal zwischen den Antworten nach einem neutralen und einem angewiderten Gesichtsausdruck mittels gepaarten *t*-Tests verglichen. Mit der Differenz dieser Werte wurde ein intergruppaler Vergleich mit einer einfaktoriellen ANOVA angeschlossen. Waren die Voraussetzungen für einen gepaarten *t*-Test bzw. einer einfaktoriellen ANOVA nicht gegeben, wurde der Wilcoxon-Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

2.4.5 Analyse der MRT- und fMRT-Datensätze

Die Beschreibung der Bilderanalyse ist an das *Handbook of Functional MRI Data Analysis* angelehnt[102]. Um die vom MRT erhaltenen DICOM-Dateien bearbeiten zu können, wurden diese zunächst auf einen MAC OS X importiert und mithilfe von dcm2niix (MRICro, Version MRICroGL-64-bit-OSX (Cocoa), 11. Oktober 2016)¹³ in das benötigte NIFTI-Format konvertiert. Anschließend wurden alle MRT- und fMRT-Daten in einem mehrstufigen Verfahren mithilfe der Software FSL Version 6.00 (FMRIB's Software library)¹⁴ im ersten Schritt vorverarbeitet und im Zweiten analysiert[103].

2.4.5.1 Vorverarbeitung (Pre-Processing)

Die Vorverarbeitung dient generell dem Entdecken und der Reparatur von Artefakten, die durch den Scanner und/oder durch den Probanden entstehen. Außerdem ist sie zur Vorbereitung der anschließenden Analyse notwendig. Für das bessere Verständnis sind die folgenden Schritte nach Logik aufgebaut. Folgende Aspekte beinhaltet die allgemeine Vorverarbeitung, die mit den Daten eines jeden Probanden durchgeführt wurde[102]:

¹³ <https://www.nitrc.org/projects/mricrogl>

¹⁴ <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>

1. Vorverarbeitung (Pre-processing) der strukturellen T1-gewichteten Aufnahmen:

Für die in Schritt vier beschriebene Registrierung, wurden zunächst die Helligkeitsunterschiede der T1-gewichteten anatomischen Bilder angepasst (Terminal, Befehl: `fsl_anat`)¹⁵[104]. Anschließend wurde Nicht-Gehirngewebe durch FSLs Brain Extraction Tool (BET) ausgeschnitten. Beispielbilder vor und nach Vorverarbeitung der T1-gewichteten strukturellen Aufnahmen sind in **Abbildung 7** zu finden.

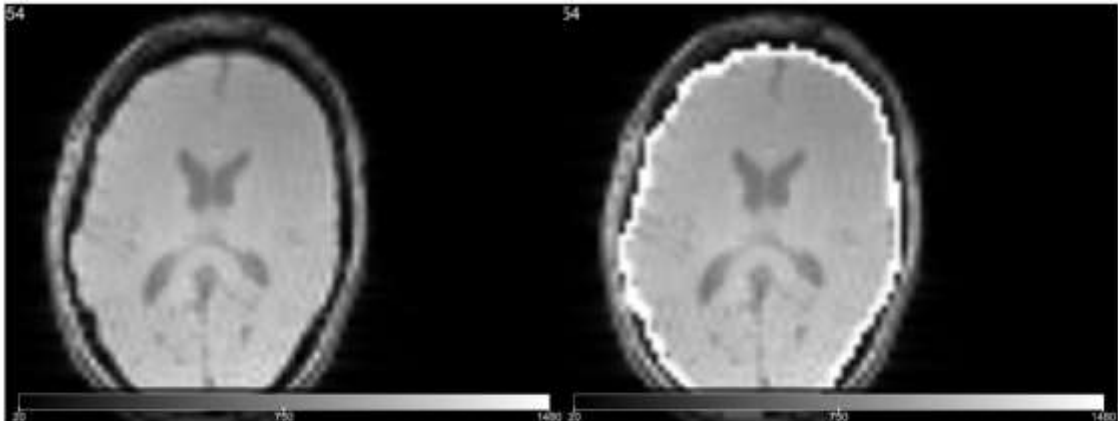


Abbildung 7: Beispielbilder vor und nach Vorverarbeitung der T1-gewichteten strukturellen Aufnahmen

Links: Beispielbild vor Vorverarbeitung, rechts: Beispielbild nach Vorverarbeitung, weiß zeigt die Schnittkante

2. Erstellung der Fieldmap: Eine Fieldmap stellt

ein räumliches Bild des magnetischen Feldes dar[100] und wird in der weiteren Analyse für das Entzerren der funktionellen Bilder in Schritt drei benötigt. Zur Berechnung der Fieldmap wurde Nicht-Gehirngewebe vom magnitude image mithilfe vom Brain Extraction Tool (BET) von FSL entfernt[104]. Anschließend wurde die Fieldmap im Terminal von MAC OS X (Befehl: `fsl_prepare_fieldmap SIEMENS [phase image] [brain-extracted magnitude image] [output name] 2.46`) berechnet. Ein Beispielbild einer Fieldmap ist in **Abbildung 8** abgebildet.

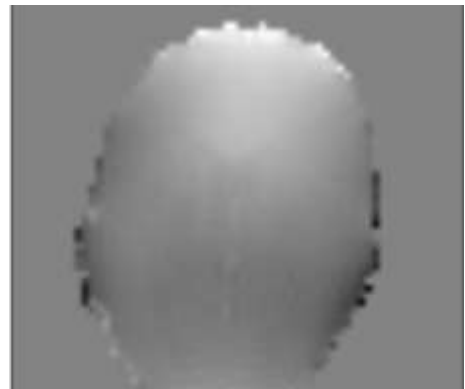


Abbildung 8: Beispielbild der Fieldmap

¹⁵ https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/fsl_anat

3. Vorverarbeitung (Pre-Processing) der funktionellen T2*-gewichteten Aufnahmen:

Bei der Vorverarbeitung der T2*-gewichteten funktionellen Aufnahmen werden insbesondere Artefakte vermindert, wodurch die funktionelle Auflösung der Ergebnisse stark ansteigt[100]. Die wichtigsten Bestandteile der Vorverarbeitung sind die Korrektur der Bildverzerrung, der Kopfbewegungen und Rotationen und die räumliche Glättung[100]. Beispielbilder vor und nach der Vorverarbeitung der funktionellen T2*-gewichteten Aufnahmen sind in **Abbildung 9** zu finden.

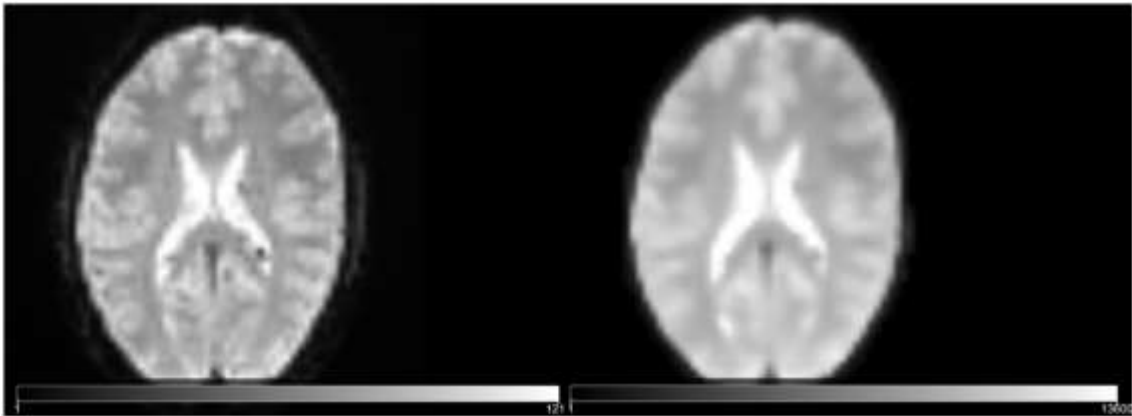


Abbildung 9: Beispielbilder vor und nach Vorverarbeitung der T2*-gewichteten funktionellen Aufnahmen

Links: Beispielbild vor Vorverarbeitung, rechts: Beispielbild nach Vorverarbeitung

- a. **Verzerrungskorrektur:** In diesem Schritt werden verbliebene Verzerrungen durch die bestehenden Feldinhomogenitäten mithilfe der erstellten Fieldmap und durch den Vorgang des B0-Entzerrens (B0 unwarping) korrigiert.
- b. **Korrektur von Kopfbewegungen:** Für die Korrektur verbleibender Kopfbewegungen wurde FSLs MCFLIRT genutzt. Dieses Programm richtet alle Bilderserien räumlich auf ein Referenzbild mit exakt der gleichen Größe und Form aus. Dieses Referenzbild stammt jeweils aus der Mitte eines jeden fMRT-Durchlaufs. Dieser Prozess wird Bewegungskorrektur (motion correction) genannt und wird durch Verschiebung in drei Ebenen (x-y-, x-z- und y-z-Ebene) und Rotation um 3 Achsen (x-, y- und z-Achse) durchgeführt[100].
- c. **Räumliche Glättung:** Unter räumlicher Glättung versteht man das Angleichen der Aktivitätsintensität benachbarter Voxel. Dieser Prozess dient der Reduktion von vorhandenen Störsignalen, der Erhöhung der Validität bei Vergleichen zwischen verschiedenen Probanden und der Erhöhung vom Signal-Rausch-Verhältnis (signal to noise reduction)[100]. Bei dieser Analyse wurde, wie es bei FSL

als Standard voreingestellt ist, eine Gauss-Verteilung mit einer Halbwertsbreite (full-width half maximum, kurz FWHM) von fünf Millimetern genutzt.

- 4. Funktionell-strukturelle Registrierung:** Da die fMRT-Aufnahmen eine sehr geringe Auflösung haben, müssen diese auf die hochauflösende T1-gewichtete strukturelle Aufnahme transformiert und mit dieser abgeglichen werden, um die gemessene Gehirnaktivität genau lokalisieren zu können. Dieser Vorgang wird Registrierung genannt und geschieht über x-, y- und z-Translationen und Rotationen um drei Achsen (x-, y- und z-Achse). Zum direkten Vergleich zwischen Aufnahmen von verschiedenen Probanden wird jedes Gehirn anschließend auf ein Standardgehirn transformiert [100].

Unabhängige Komponentenanalyse

Da nach der Standard-Vorverarbeitung weiterhin Störsignale in der BOLD-Antwort vorliegen, wird vermehrt empfohlen, diese durch weitere Verfahren zu entfernen, um robustere Ergebnisse zu erhalten[105]. Demnach wurden nach der normalen Vorverarbeitung ohne zeitlicher Filterung bewegungsinduzierte Artefakte mithilfe der nicht-aggressiven Variante von ICA-AROMA (Independent Component Analysis – Automatic Removal of Motion Artifacts) von den fMRT-Daten entfernt[106]. ICA-AROMA basiert auf einer Unabhängigkeitsanalyse und identifiziert und entfernt automatisch bewegungsinduzierte Artefakte[107]. Dafür werden die fMRT-Daten zunächst durch FSLs MELODIC (Version 3.14) linear in unabhängige Komponenten zerlegt und in einen Satz räumlicher Karten mit dem jeweiligem Zeitverlauf aufgeteilt. Dieser Schritt basiert auf einer Hauptkomponentenanalyse, erzwingt jedoch im Gegensatz zu dieser eine räumliche Unabhängigkeit. Als Ergebnis erhält man einige Komponenten die eindeutig mit der Aktivierung zusammenhängen und Komponenten, die auf physiologischen Prozessen wie z. B. der Atmung oder Bildgebungsartefakten beruhen¹⁶. Um aus diesen erhaltenen unabhängigen Komponenten die bewegungsbezogenen Komponenten zu identifizieren, nutzt ICA-AROMA vier theoretisch motivierte zeitliche und räumliche Eigenschaften. Anschließend werden diese über die Methode der kleinsten Quadrate (Befehl: FSL_regfilt) entfernt. Dieses Verfahren erkennt und entfernt effektiv Bewegungskomponenten, während das Signal von Interesse erhalten bleibt[107, 108].

¹⁶ <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MELODIC/FAQ>, Zugriffsdatum 27.08.2019 15 Uhr

2.4.5.2 Analyse der einzelnen BOLD-Durchläufe aller Probanden (First-Level Analysis)

Nach der Vorverarbeitung der Daten mussten für die weitere Analyse der BOLD-Durchläufe zunächst Erklärungsvariablen (explanatory variables) für jeden BOLD-Durchlauf erstellt werden. Erklärungsvariablen geben den Zeitpunkt in Millisekunden an, an dem das zu messende Ereignis während der BOLD-Messungen beginnt. Zusätzlich enthalten sie Informationen über die Anzeigedauer des zu messenden Stimulus und seine Gewichtung. Für jeden Probanden wurden für jeweils beide BOLD-Durchläufe drei Listen an Erklärungsvariablen als txt.-Datei mit einem MAC OS X erstellt, sodass man am Ende sechs Listen pro Proband erhielt (siehe **Tabelle 2**).

Tabelle 2: Listen der Erklärungsvariablen

EV 1.1.	Erklärungsvariablen für KO-N (neutraler Gesichtsausdruck + Alltagsgegenstand) in Durchlauf 1.
EV 1.2.	Erklärungsvariablen für KO-N in Durchlauf 2.
EV 2.1.	Erklärungsvariablen für KO-E (angewideter Gesichtsausdruck + Alltagsgegenstand) in Durchlauf 1.
EV 2.2.	Erklärungsvariablen für KO-E in Durchlauf 2.
EV 3.1.	Erklärungsvariablen für Alltagsgegenstände in Durchlauf 1, die nicht oder falsch benannt oder bei denen mehrerer Worte gesprochen wurden.
EV 3.2.	Erklärungsvariablen für Alltagsgegenstände in Durchlauf 2, die nicht oder falsch benannt oder bei denen mehrerer Worte gesprochen wurden.

Nach diesem Schritt wurden alle BOLD-Durchläufe (zwei pro Proband) einzeln mithilfe eines allgemeinen linearen Modells (general linear modelling) (Grundform: custom (3column format), Convolution: Double-Gamma HRF) in FSLs fMRI Expert Analysis Tool (FEAT) analysiert. Da das Simulationsprogramm synchron mit der Aufnahme des fünften Volumes startete, sind die ersten vier Volumes für die Analyse gelöscht worden. Der Hintergrund hierfür ist die für die funktionellen Aufnahmen genutzte EPI-Sequenz, bei der es sich um eine sogenannte Steady-state-Sequenz handelt. Diese zeichnet sich durch eine sehr häufig hintereinander stattfindende Impulsabgabe aus und benötigt einige Sekunden bis sie bereit ist[109]. Deshalb empfiehlt der FEAT-UserGuide¹⁷ das Löschen der ersten Volumes. Anschließend setzt man die zu analysierenden Konditionen und Kontraste fest. Diese sind in **Tabelle 3** aufgelistet. Als Ergebnis der First-Level-Analysis erhält man für die angegebenen Konditionen und Kontraste eine statistische Landkarte, auf der jedem Voxel ein statistischer Wert (Z-Wert) von Aktivität zugeordnet wurde.

¹⁷ <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/UserGuide#Data>

Tabelle 3: Konditionen und Kontraste innerhalb der Gruppen

	Kondition/Kontrast	EV1	EV2	EV3
KO-N	Neutraler Gesichtsausdruck + Alltagsgegenstand	1	0	0
KO-E	Angewidelter Gesichtsausdruck + Alltagsgegenstand	0	1	0
Kontrast n-e	[KO-N] – [KO-E]	1	–1	0
Kontrast e-n	[KO-E] – [KO-N]	–1	1	0

2.4.5.3 Zusammenführen beider BOLD-Durchläufe der einzelnen Probanden (Second-Level-Analysis)

Zum Zusammenführen der beiden BOLD-Durchläufe der einzelnen Probanden wurde der Higher-Level-Analysis-Modus von FEAT für eine Fixed-Effects-Analyse genutzt.

2.4.5.4 Gruppenanalyse über das gesamte Gehirn (Third-Level-Analysis)

Für die Gruppenanalysen über das gesamte Gehirn wurden zunächst die funktionellen Aufnahmen einer Kondition oder eines Kontrastes innerhalb der Gruppen mithilfe von FLAME (FMRIBs Local Analysis of Mixed Effects) Stufe eins und zwei zusammengeführt[110-112]. In der Gesamtgehirn-Gruppenanalyse (whole brain analysis) wurden alle Konditionen und Kontraste beider Gruppen Cluster-basiert ausgewertet. Ein Cluster beschreibt generell zusammenhängende Voxel, die als signifikant aktiviert eingestuft wurden. Zur Korrektur für Mehrfachvergleiche und zur Festlegung der Clustergröße wurde für die Cluster-basierte Analyse ein Cluster-bildender Z-Schwellenwert von $Z = 3,1$ und ein Clustersignifikanzgrenzwert von $P = 0,01$ festgelegt[113]. Ein clusterbildender Z-Schwellenwert von 3,1 entspricht einem Signifikanzlevel von $p = 0,001$. Die Analyse erfolgte in drei Schritten:

1. Im ersten Schritt wird die Signalstärke eines jeden Voxels innerhalb der Gruppe in einen Z-Wert umgerechnet.
2. Anschließend setzt der Cluster-bildende Z-Schwellenwert von $Z = 3,1$ an. Nach diesem Schritt werden nur die Voxel als aktiviert angezeigt, die mindestens eine Signalstärke von $Z = 3,1$ aufweisen und dessen benachbarten Voxel ebenfalls aktiv mitschwingen ($Z \geq 3,1$). Dadurch entstehen Cluster, dessen Voxel alle mindestens eine Signalstärke von $Z = 3,1$ aufweisen.
3. Im dritten Schritt werden alle entstandenen Cluster über den Clustersignifikanzgrenzwert von $P = 0,01$ auf Signifikanz überprüft.

Als Ergebnis der Analysen erhält man eine statistische Landkarte mit den als signifikant eingestuften Clustern, dessen Voxel eine Signalstärke von mindestens $Z = 3,1$ aufweisen.

Da innerhalb der Kontraste unter diesen Einstellungen keine signifikanten Cluster bestanden, sind die Analysen der Kontraste zusätzlich bei einem Z-Wert von 2,3 und einem Clustersignifikanzgrenzwert von $P = 0,05$ durchgeführt worden. Ein Z-Wert von 2,3 entspricht einem Signifikanzlevel von $p = 0,01$.

Zur Lokalisierung der aktivierten Cluster und deren Voxel wurden die erstellten statistischen Landkarten jeweils auf ein hochauflösendes anatomisches Standardgehirn vom Montreal Neurological Institute (MNI) übertragen[114].

Visualisierung der Gehirnaktivität und Bestimmung der Aktivitätsmaxima

Zur Visualisierung der Gehirnaktivität wurde fslview (Version 3.2.0)¹⁸, eine Software zur Visualisierung von funktionellen MRT-Aufnahmen, genutzt. Zur Bestimmung der Aktivitätsmaxima wurden Koordinaten der lokalen Maxima mit denen des Talairach-Atlases¹⁹, einem detaillierten dreidimensionalen Atlas vom menschlichen Gehirn, abgeglichen und die dazugehörige Gehirnregion bestimmt[115, 116].

2.4.5.5 Gruppenanalyse über ausgewählte Gehirnregionen (ROI-Analyse)

Unter einer ROI-Analyse versteht man eine Gruppenanalyse bezogen auf eine oder mehrere Gehirnregionen die von Interesse sind. Bei dieser Analyseart gibt es zwei verschiedene Methoden. Zum einen kann ein anatomisches Areal eine Region von Interesse darstellen. Zum anderen kann eine Kugelform als Region von Interesse um einen Punkt im Gehirn konzipiert werden. Bei der Auswahl des Punktes wird meist auf einen lokalen Maximalpunkt aus der Standardauswertung über das gesamte Gehirn zurückgegriffen. Laut Poldrack haben ROI-Analysen mehrere Vorteile. Erstens können die Daten hinsichtlich spezifischer Regionen genauer betrachtet werden. Dies gilt insbesondere für komplexe Studiendesigns, da es in diesen schwierig ist, die Aktivitäten im gesamten Gehirn auf die verschiedenen Konditionen zurückzuführen. Zweitens würde der α -Fehler minimiert. Als dritten Punkt führt Poldrack die Beschränkung der Testung auf Regionen von Interesse auf [117].

In dieser fMRT-Studie wurden beide Möglichkeiten der ROI-Analyse angewandt. Zum einen wurde eine große Maske über die wichtigen Areale des Sprachnetzwerke erstellt und hiermit eine Gruppenanalyse, wie sie in der des gesamten Gehirns durchgeführt wurde, angestellt. Auf dieselbe Weise wurde eine weitere Maske über die emotionalen Zentren gebildet, die zur Überprüfung der stärkeren Aktivierung von emotionalen Zentren durch den negativ-emotionalen

18 <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FslView>

19 <http://www.talairach.org>

Distraktor diene. Zum anderen wurden kugelförmige ROI-Masken um die Maximalpunkte innerhalb der wichtigen Areale des Sprachnetzwerkes gebildet und die darin bestehenden durchschnittlichen Z-Werte für jeden Probanden bestimmt. Der Vorteil dieser ROI-Analyse ist die anschließende Möglichkeit der statistischen Auswertung.

Für die beide ROI-Analysen über das Sprachnetzwerk wurden a priori wichtige Areale von diesem ausgewählt. Dabei wurden die sieben Regionen von Interesse aus der Arbeit von Simonyan übernommen (siehe 1.1.3)[35]. Dazu zählten:

- der primäre motorische Kortex,
- der Gyrus frontalis inferior,
- der Gyrus temporalis superior,
- das supplementär-motorische Areal,
- der Gyrus cinguli,
- das Putamen und
- der Thalamus.

Da beim Sprechen zusätzlich starke Aktivierungen im Cerebellum bestehen, ist hierfür eine weitere Region von Interesse festgelegt worden. Hierfür wurde der Lobus VI festgelegt, der beim Sprechen eine starke Aktivierung aufweist[118]. Für die zusammen acht genannten Regionen von Interesse wurden für beide Gehirnhälften anatomische Masken mithilfe von fslview erstellt. Dabei wurde auf vorgefertigte Masken folgender Atlanten²⁰ aus fslview zurückgegriffen:

- Harvard-Oxford cortical and subcortical structural atlases,
- Jülich histological atlas und
- Probabilistic cerebellar atlas.

Ab diesem Punkt werden die beiden ROI-Analysen des Sprachnetzwerkes getrennt weiter erklärt. Im Anschluss wird auf die ROI-Analyse über die emotionalen Zentren eingegangen.

ROI-Gruppenanalyse mit einer Maske über die gesamten Areale des Sprachnetzwerkes

Für diese ROI-Analyse wurde aus den acht genannten Arealen eine große Maske mithilfe von fslmaths²¹ gebaut (siehe **Abbildung 10**). Mit dieser Maske wurde eine normale Gruppenanalyse durchgeführt. Dafür sind zunächst die funktionellen Aufnahmen der einzelnen Konditionen und Kontraste innerhalb der Gruppen mithilfe von FLAME (FMRIBs Local Analysis of Mixed Effects) Stufe eins und zwei zusammengeführt worden[110-112]. Anschließend wurden jeweils

²⁰ <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>

²¹ <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/practicals/intro3/index.html>

KO-N und KO-E clusterbasiert mit einem clusterbildenden Z-Schwellenwert von $Z = 3,1$ und ein Clustersignifikanzgrenzwert von $P = 0,01$ ausgewertet. Die Kontraste wurden jeweils unkorrigiert mit $p = 0,01$ ausgewertet. Dieser Wert ist mit einem Z-Wert von $Z = 2,3$ gleichzusetzen. Die weitere Auswertung wurde auf die gleiche Weise wie in der Gesamtgehirn Gruppenanalyse durchgeführt.

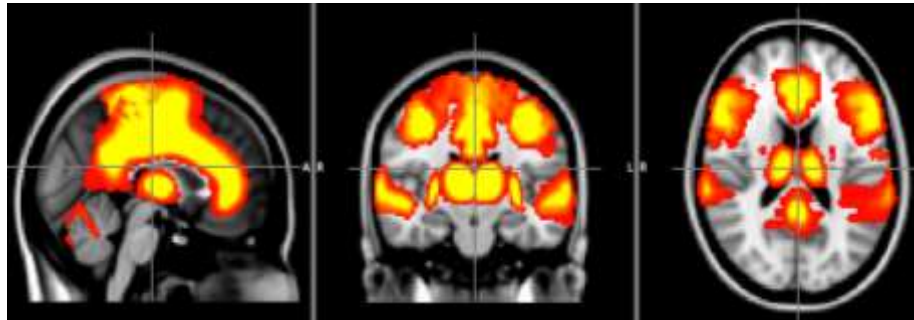


Abbildung 10: Maske über Areale des Sprachnetzwerkes

A: anterior, R: rechts, L: links

ROI-Analyse über einzelne Areale des Sprachnetzwerkes mit anschließendem statistischem Vergleich

In der hier durchgeführten ROI-Analyse ist eine Kombination beider ROI-Analysemöglichkeiten vorgenommen worden. Zunächst wurden für die zusammen acht oben genannten Regionen von Interesse für beide Gehirnhälften jeweils einzelne anatomische Masken mithilfe von fslview erstellt. Ein Beispiel des rechten Thalamus ist in **Abbildung 11** dargestellt. Da der Gyrus cinguli, der Gyrus temporalis superior, der Gyrus frontalis inferior und der primäre Motorkortex in den Atlanten in zwei Teile unterteilt sind, wurden hierfür jeweils zwei Masken erstellt, sodass am Ende jeweils 12 ROI-Masken für die linke und rechte Gehirnhälfte pro Gruppe vorlagen. Mit allen 48 Masken ist anschließend eine unkorrigierte ROI-Gruppenanalyse der KO-N (neutral + Alltagsgegenstand) mit $p = 0,01$ durchgeführt worden. In allen ausgewählten Arealen waren deutliche Aktivierungen. Diese Analysen wurden genutzt, um jeweils den Punkt mit der maximalen Aktivierung innerhalb der Regionen von Interesse zu bestimmen. Anschließend wurden um die Koordinaten der erhaltenen Maximalpunkte mithilfe von fslmaths fünf Millimeter große Kugeln als erneute Masken angefertigt. Dafür wurden folgende Befehle, hier am Beispiel des rechten Thalamus der Kontrollgruppe, im Terminal am MAC OS X benutzt:

- `fslmaths $FSLDIR/data/standard/MNI152_T1_2mm_brain.nii.gz -mul 0 -add 1 -roi 40 1 53 1 35 1 0 1 AG_THALAMUS_REpoint -odt float`
- `fslmaths AG_THALAMUS_REpoint.nii.gz -kernel sphere 5 -fmean AG_THALAMUS_REsphere -odt float`

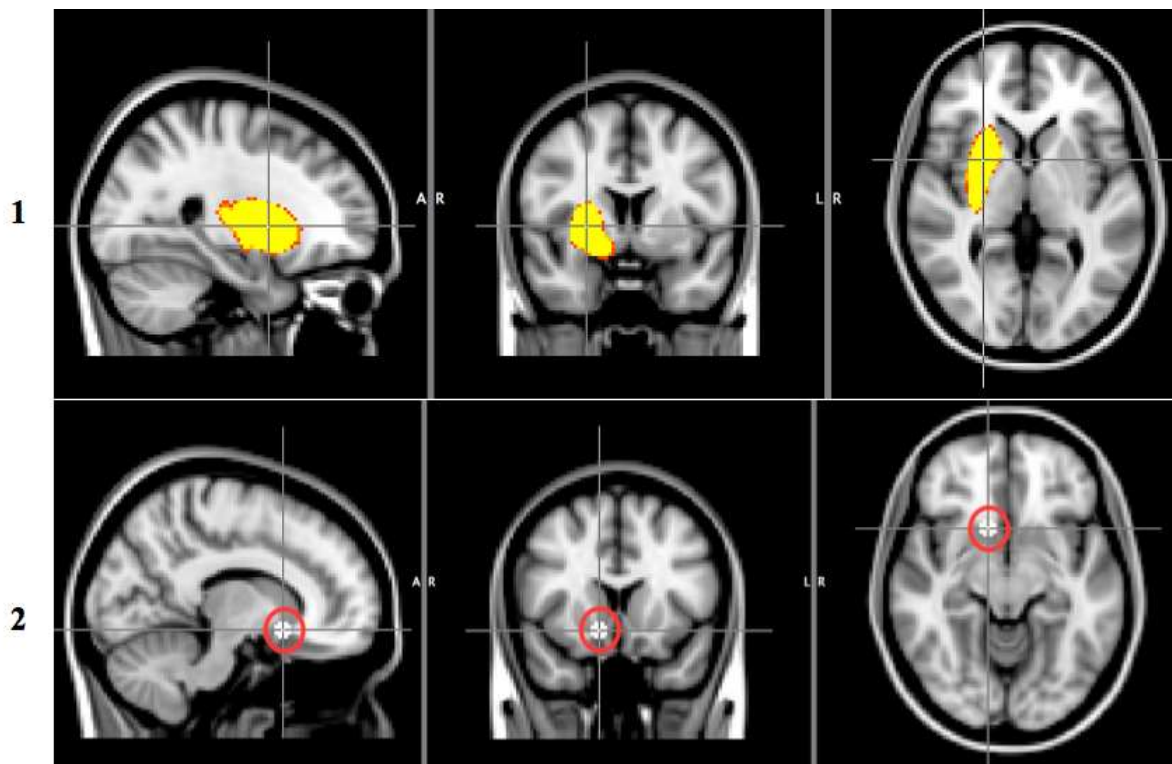


Abbildung 11: Beispiele der erstellten Masken für die ROI-Analyse

1: ROI Maske über das Areal des rechten Thalamus, 2: kugelförmige Maske um den Maximalpunkt im rechten Thalamus der Kontrollgruppe, A: anterior, R: rechts, L: links

– `fslmaths AG_THALAMUS_REsphere.nii.gz -bin AG_THALAMUS_RE_bin.nii.gz`

Insgesamt sind auf diese Weise 48 neue kugelförmige Masken erstellt worden. In **Abbildung 11** ist beispielhaft die erstellte kugelförmige Maske für den rechten Thalamus der Kontrollgruppe dargestellt. In der weiteren Analyse wurde bei jedem einzelnen Probanden die durchschnittliche Aktivierung innerhalb dieser kugelförmigen ROIs für beide Konditionen durch FSLs Featquery²² bestimmt. Mit diesen erhaltenen Durchschnittswerten eines jeden ROIs für jeden Probanden wurde eine statistische Auswertung mit SPSS® Statistics durchgeführt.

Um den emotionalen Impact durch das angewiderte Gesicht vor dem Sprechen zu untersuchen, wurden intragruppall die Mittelwerte zwischen KO-N und KO-E mithilfe eines *t*-Tests für abhängige Stichproben verglichen. Zuvor wurden einmalig extreme Ausreißer mittels eines Boxplots aufgedeckt und entfernt. Anschließend sind alle Datenreihen auf Normalverteilung Varianzhomogenität überprüft worden. Intergruppall wurden die Daten mittels der Differenzen zwischen KO-N und KO-E auf bestehende Interaktionen mit einer einfaktoriellen ANOVA

²² https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/UserGuide#Featquery_-_FEAT_Results_Interrogation

überprüft. Wie bei der intragruppalen Auswertung wurden zuvor einmalig extreme Ausreißer entfernt und die Daten auf Normalverteilung und Varianzhomogenität überprüft.

Außerdem wurden für jeden Probanden alle ROIs als Sprachnetzwerk zusammengefasst und anschließend auf die gleiche Weise analysiert. Hierfür sind zuvor die Mittelwerte aller ROIs pro Proband gebildet worden.

ROI-Gruppenanalyse mit einer Maske über die emotionalen Zentren

Um zu überprüfen, ob in diesem Paradigma der emotionale Inhalt des negativ-emotionalen Distraktors im Gehirn angekommen ist, wurde eine weitere ROI-Gruppenanalyse mit einer Maske über die emotionalen Zentren mit Kontrast e-n ((angewiderter Gesichtsausdruck + Sprachproduktion) – (neutraler Gesichtsausdruck + Sprachproduktion)) durchgeführt. Die erstellte Maske enthielt die Amygdala, die Inselrinde, den Thalamus und den Gyrus fusiformis. Die Auswahl dieser ROIs erfolgte a priori auf Basis einer Metaanalyse über die Verarbeitung von emotionalen Gesichtsausdrücken von Fusar-Poli u. a. In dieser zeigten sich in den ausgewählten Gehirnarealen verstärkte Aktivitäten beim Sehen von negativ-emotionalen Gesichtsausdrücken im Gegensatz zu Neutralen. Die Auswertung erfolgte unkorrigiert mit $p = 0,01$.

3 Ergebnisse

3.1 Probandenprofile

In dieser Studie wurden 17 – zwölf männliche und fünf weibliche – nicht-demente und nicht-depressive Morbus-Parkinson-Patienten im Alter zwischen 46 und 77 Jahren eingeschlossen. Als Kontrollgruppe dienten zwölf männliche und zwölf weibliche Probanden im Alter zwischen 55 und 79 Jahren, die weder neurologisch noch psychiatrisch erkrankt waren. Weitere Details der Probandenprofile und die Testergebnisse sind in **Tabelle 4** aufgeführt.

Tabelle 4: Probandenprofile

	Morbus-Parkinson-Gruppe	Kontrollgruppe	Signifikanzwert (<i>p</i>)
Alter (in Jahren)			
<i>M ±SD (R)</i>	60,5 ±10,1 (46–77)	64,4 ±6,5 (55–79)	<i>p</i> = 0,173 > 0,05 ¹
Geschlecht			
Weiblich	5 (29,4%)	12 (52,2%)	<i>p</i> = 0,19 > 0,05 ²
Männlich	12 (50%)	12 (50%)	
Schulbildung			
Hauptschule	2 (11,8%)	2 (8,3%)	<i>p</i> = 0,56 > 0,05 ²
Realschule	8 (47,1%)	8 (33,3%)	
Abitur/Fachabitur	7 (41,1%)	14 (58,3%)	
Akademischer Abschluss			
Ausbildung	10 (58,8%)	13 (54,2%)	<i>p</i> = 0,77 > 0,05 ²
Studium	7 (41,2%)	11 (45,8%)	
Anzahl an Ausbildungsjahren			
<i>M ±SD (R)</i>	17,3 ±5,8 (12–36)	17,5 ±3,9 (12–29)	<i>p</i> = 0,381 > 0,05 ³
BDI – II (Cut-off-Wert > 18)			
<i>M ±SD (R)</i>	7,3 ±4,4 (2–17)	3,7 ±3,1 (0–10)	
MoCA (Cut-off-Wert < 24)			
<i>M ±SD (R)</i>	27,8 ±1,8 (24–30)	28,3 ±1,3 (26–30)	
Klinische Daten der Morbus-Parkinson-Patienten			
Diagnose (Anzahl an Jahren)	<i>M ±SD (R)</i>	5,4 ±3,5 (1–15)	
UPDRS – Teil 3	<i>M ±SD (R)</i>	16,8 ±8,9 (2–32)	
Hoehn und Yahr-Skala	<i>M ±SD (R)</i>	1,3 ±0,7 (0–2)	
L-Dopa Äquivalenzdosis (in mg)	<i>M ±SD (R)</i>	529,4 ±292 (0–990)	

M = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *R* = Spannweite: ¹ Welch-Test, ² Chi-Quadrat-Test, ³ Mann-Whitney-U-Test

Drei von insgesamt 22 an der Studie teilgenommenen Morbus-Parkinson-Patienten brachen die MRT-Messungen ab. Zwei weitere mussten nachträglich ausgeschlossen werden. Einer hatte beim BDI-II ein Testergebnis von 29 Punkten erreicht, womit er über dem Cut-off-Wert von

18 lag. Beim dem anderen ist in der Datenanalyse eine unerklärliche rechtsfrontale Signalauslöschung entdeckt worden. In der Kontrollgruppe wurde einer der 25 teilnehmenden Probanden aufgrund der Einnahme eines Psychopharmakons nachträglich ausgeschlossen.

Zwischen den Morbus-Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe sind in der Altersstruktur, der Geschlechtsverteilung, dem Grad des akademischen Abschluss und der Anzahl an Ausbildungsjahren jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt worden.

Klinische Daten der Morbus-Parkinson-Patienten

Die mittlere Erkrankungsdauer der Morbus-Parkinson-Patienten betrug $5,4 \pm 3,5$ Jahre. Laut UPDRS-Teil 3 waren die Probanden motorisch leicht bis moderat betroffen. Das durchschnittliche Hoehn-und-Yahr-Stadium war 1.3. Die an Levodopa eingenommene Äquivalenzdosis lag zwischen 0 und 990 Milligramm. Der Mittelwert betrug $529,4 \pm 325$ Milligramm. Weitere Details sind in **Tabelle 4** aufgeführt.

3.2 Behaviorale Daten

3.2.1 Bewertung der emotionalen Gesichtsausdrücke

Die Morbus-Parkinson-Patienten bewerteten die neutralen Gesichtsausdrücke im Durchschnitt mit $5,16 \pm 0,52$ und die angewiderten mit $2,75 \pm 0,99$ Punkten. In der Kontrollgruppe lag die durchschnittliche subjektive Bewertung der neutralen Gesichter bei $5,05 \pm 0,59$ und die der angewiderten bei $2,64 \pm 0,79$ Punkten. In den Bewertungen war der negative emotionale Einfluss der angewiderten Gesichtsausdrücke im Vergleich zu den neutralen sowohl in der Morbus-Parkinson- ($t_{MP}(16) = 10,823$; $p = 0,00$) als auch in der Kontrollgruppe ($t_{KG}(23) = 16,486$; $p = 0,00$) deutlich zu erkennen. Auch bei den Mittelwerten der Bewertungen eines jeden Bildes war sowohl bei Morbus-Parkinson-Patienten ($t_{MP}(29) = 23,20$; $p = 0,00$) als auch in der Kontrollgruppe ($t_{KG}(29) = 23,47$; $p = 0,00$) ein signifikanter Unterschied zwischen den neutralen und angewiderten Gesichtsausdrücken zu sehen. Der Gruppenvergleich der Differenzen der Mittelwerte der Bewertungen aller neutralen und angewiderten Gesichtsausdrücke zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($F(2, 57) = 0,546$; $p = 0,582$). Diese Analyse zeigt, dass der emotionale Aspekt der Gesichter bewusst wahrgenommen wurde und dass die Bewertung des emotionalen Reizes bei beiden Gruppen (Parkinson Patienten und gesunden Kontrollen) gleich stark subjektiv bewertet wurden.

3.2.2 Audioaufnahmen

Audioaufnahmen während der fMRT-Messungen

Die Morbus-Parkinson-Patienten bezeichneten die Bilder der Alltagsgegenstände durchschnittlich zu 96,2% korrekt. In der Kontrollgruppe lag dieser Wert bei 98,9%. Der jeweilige übrige Prozentanteil wurde entweder nicht oder falsch benannt oder es wurde mehr als ein Wort ausgesprochen. Die fehlerhaft oder nicht benannten Events traten innerhalb der Morbus-Parkinson-Gruppe zu 47,1% in KO-N und zu 52,9% in KO-E auf. In der gesunden Kontrollgruppe lagen diese Werte in KO-N bei 46,4% und in KO-E bei 53,6%.

Audioaufnahmen nach den fMRT-Messungen

Tabelle 5: Ergebnisse der qualitativ hochwertigen Audioaufnahmen

	G	KO-N ($M_N \pm SD$)	KO-E ($M_E \pm SD$)	Diff. $M_N - M_E$	Emotion	Gruppenunterschied
Grundfrequenz F0 (in Hz)						
Mittelwert	KG	193 $\pm$ 91	191,1 $\pm$ 92,9	1,9	$t(22) = 0,700; p = 0,491$ ¹	$U = 162,0;$
	MP	121,9 $\pm$ 57,1	121,4 $\pm$ 57,6	0,47	$Z(N=17) = -0,118; p = 0,906$ ³	$p = 0,371$ ²
Standardabweichung	KG	167,8 $\pm$ 67,8	171,3 $\pm$ 71,7	-3,6	$t(22) = -1,079; p = 0,292$ ¹	$F(1, 38) = 0,007;$
	MP	124,6 $\pm$ 35,5	127,7 $\pm$ 42,8	-3,1	$t(22) = -0,753; p = 0,462$ ¹	$p = 0,933$ ⁴
Zeiten (in ms)						
Antwortlatenzzeit	KG	879 $\pm$ 97	872 $\pm$ 95	008	$t(20) = 0,844; p = 0,409$ ¹	$F(1, 38) = 2,604;$
	MP	871 $\pm$ 155	891 $\pm$ 160	-020	$t(15) = -2,084; p = 0,055$ ¹	$p = 0,115$ ⁴
Gesamtdauer	KG	612 $\pm$ 115	630 $\pm$ 127	-018	$t(20) = -1,503; p = 0,149$ ¹	$F(1, 37) = 1,346;$
	MP	630 $\pm$ 150	629 $\pm$ 142	001	$t(15) = 0,080; p = 0,937$ ¹	$p = 0,253$ ⁴
Intensität (in Dezibel)						
Mittelwert	KG	31,3 $\pm$ 3,97	31,45 $\pm$ 3,97	-0,143	$t(21) = -1,735; p = 0,097$ ¹	$F(1, 36) = 0,336;$
	MP	29,94 $\pm$ 1,9	30,02 $\pm$ 1,92	-0,08	$t(14) = -3,060; p = 0,008$ ¹	$p = 0,566$ ⁴
Maximalwert	KG	55,01 $\pm$ 5,28	54,96 $\pm$ 5,44	0,05	$t(21) = 0,331; p = 0,744$ ¹	$F(1, 36) = 3,854;$
	MP	52,05 $\pm$ 6,1	52,15 $\pm$ 6,3	-0,1	$t(16) = -0,751; p = 0,463$ ¹	$p = 0,057$ ⁴

G: Gruppe, KO-N: neutral, KO-E: angewidert, M: Mittelwert, KG: Kontrollgruppe, MP: Morbus-Parkinson-Gruppe, ¹:gepaarter t -Test, ²: Mann-Whitney-U-Test, ³: Wilcoxon-Test, ⁴:einfaktorielle ANOVA

Tabelle 5 enthält alle Ergebnisse und statistischen Tests der Auswertung der Audioaufnahmen. Die Auswertung der Grundfrequenz zeigte, dass in beiden Gruppen sowohl bei der mittleren Grundfrequenz als auch bei der Standardabweichung kein statistisch signifikanter Unterschied beim Sprechen nach dem Sehen eines neutralen im Gegensatz zu einem angewiderten Gesichtsausdruck bestand. Im intergruppalen Vergleich wiesen die Morbus-Parkinson-Patienten jedoch eine signifikant geringere Standardabweichung, welche die Schwingung der Grundfrequenz ausdrückt, als ihre Kontrollgruppe auf ($M_{N_MP} = 124,6$, $M_{N_KG} = 167,8$, $F(1, 38) = 5,405$; $p =$

0,026). Die Antwortlatenzzeit war bei den Morbus-Parkinson-Patienten nach dem negativ-emotionalen Distraktor um 20 Millisekunden verlängert, ohne dass diese Verlängerung eine Signifikanz aufzeigte ($p = 0,055$). Hinsichtlich der Sprachintensität bestanden in beiden Gruppen Unterschiede zwischen KO-N und KO-E ($p_{MP} = 0,008$, $p_{KG} = 0,097$). Das Sprechen nach einem negativ-emotionalen Distraktor führte in beiden Gruppen zu einer stärkeren mittleren Intensität in der Aussprache. Dieser Effekt war bei der Patientengruppe signifikant.

Zusammenfassend fand sich in den Verhaltensdaten eine signifikante Zunahme der Stimmenintensität in KO-E im Vergleich zu KO-N in der Patientengruppe. Zudem verlängerte sich die Antwortlatenzzeit der Morbus-Parkinson-Gruppe um 20 Millisekunden durch den emotionalen Distraktor. In beiden Aspekten bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe. Beim intergruppalen Vergleich spiegelte einzig die signifikant bestehende geringere Standardabweichung der Grundfrequenz der Patientengruppe deren monotonere Sprache wieder[3, 13, 14].

3.2.3 Kopfbewegung

Die durchschnittliche absolute maximale Kopfbewegung lag bei den Morbus-Parkinson-Patienten bei $0,95 \pm 0,8$ Millimetern. Ein Proband lag mit einem Maximalwert von 4,23 Millimetern Kopfbewegung über der Voxel-Größe von $3 \times 3 \times 3$ Millimetern. Da es sich beim genaueren Betrachten der Kopfbewegungen um eine leichte zunehmende Abweichung des Kopfes aus der Ausgangslage und nicht um ruckartige Bewegungen handelte, wurde der Proband nicht ausgeschlossen. Denn diese Art von Kopfbewegungen können durch die Vorverarbeitung der Daten gut korrigiert werden. In der Kontrollgruppe lag die durchschnittliche maximale Kopfbewegung bei $0,88 \pm 0,4$ Millimetern. Die höchste gemessene Kopfbewegung lag bei 2,44 Millimetern und war damit unter einer Voxel-Größe. Zwischen den Gruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Kopfbewegungen ($p > 0,05$).

3.3 fMRT-Daten

3.3.1 Gruppenanalyse über das gesamte Gehirn

Die Gehirnregionen, in denen bei der clusterbasierten Gruppenanalyse über das gesamte Gehirn ein lokales Aktivitätsmaximum innerhalb einer Kondition oder eines Kontrastes vorlag, werden im nachfolgenden Ergebnisteil deskriptiv aufgezählt und visuell dargestellt. **Tabelle 6** enthält einen Überblick der Ergebnisse von KO-N (neutraler Gesichtsausdruck + Sprachproduktion)

und KO-E (emotionaler Gesichtsausdruck + Sprachproduktion) beider Probandengruppen. Genauere Daten, wie die Koordinaten der Aktivitätsmaxima und der dazugehörigen Z-Werte, sind tabellarisch im Anhang einzusehen. Die Ergebnisse der Auswertung der Kontraste n-e (KO-N – KO-E) und e-n (KO-E – KO-N) sind in Textform aufgeführt.

Tabelle 6: Gehirnregionen der Aktivitätsmaxima von KO-N und KO-E beider Probandengruppen

		Kontrollgruppe		Morbus-Parkinson-Gruppe	
Gehirnregion	Seite	KO-N	KO-E	KO-N	KO-E
Lobus frontalis					
Gyrus praecentralis	L	x	x	x	x
	R	x	-	x	x
Gyrus frontalis superior	L	-	-	x	x
	R	-	-	x	x
Gyrus frontalis medius	L	x	x	x	x
	R	x	x	x	x
Gyrus frontalis inferior	L	x	x	x	x
	R	x	-	-	x
Lobus parietalis					
Gyrus postcentralis	L	-	-	-	x
	R	x	-	-	-
Precuneus	L	x	-	-	x
Lobus temporalis					
Lobus temporalis	L	-	-	x	-
	R	-	-	x	x
Gyrus temporalis superior	L	x	-	-	x
	R	-	x	-	x
Gyrus temporalis inferior	L	-	x	-	x
	R	x	-	-	-
Gyrus fusiformis	L	-	x	x	x
Gyrus parahippocampalis	L	-	-	x	-
	R	-	-	-	x
Lobus insularis					
Inselrinde	L	-	-	x	x
	R	-	x	x	x
Lobus occipitalis					
Gyrus occipitalis medius	L	-	-	x	x
	R	x	-	x	-
Gyrus occipitalis inferior	R	-	-	x	-
Cuneus	L	-	-	x	x
Lobus limbicus					
Gyrus cinguli	L	x	x	-	x
	R	-	x	-	x
Cerebellum					
	L	x	x	x	x
	R	x	x	x	-
Diencephalon					
Thalamus	L	x	-	-	-
	R	x	-	-	-
Globus pallidus		x	x	-	-
Mesencephalon					
Red Nucleus	L	x	-	-	-
Hirnstamm	L	x	-	-	-

L: links, R: Rechts, x: Aktivitätsmaximum vorhanden, -: kein Aktivitätsmaximum vorhanden

3.3.1.1 Ergebnisse der Morbus-Parkinson-Patienten

Abbildung 12 stellt die aktivierten Areale bei Morbus-Parkinson-Patienten in KO-N und in KO-E dar. In Kontrast n-e blieb ein Aktivitätscluster aus 816 Voxel im Lobus occipitalis bestehen. In Kontrast e-n bestanden keine signifikanten Differenzen.

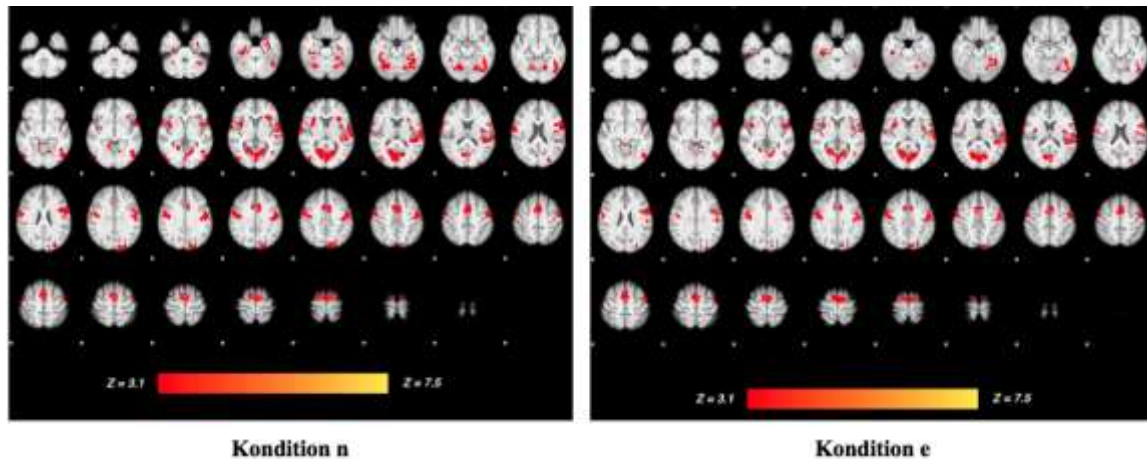


Abbildung 12: Gehirnaktivität während des Sprechens nach einem neutralen und nach einem negativ-emotionalen Distraktor bei Morbus-Parkinson-Patienten

Clusterbasierte Analyse mit $Z = 3,1$ und $P = 0,01$, n: neutraler Distraktor, e: negativ-emotionaler Distraktor

3.3.1.2 Ergebnisse der gesunden Kontrollgruppe

Abbildung 13 zeigt die signifikanten Cluster der gesunden Kontrollgruppe in KO-N und in KO-E. In Kontrast n-e bestand ein Aktivitätscluster im linken Cerebellum und in Kontrast e-n bestanden keine signifikanten Differenzen.

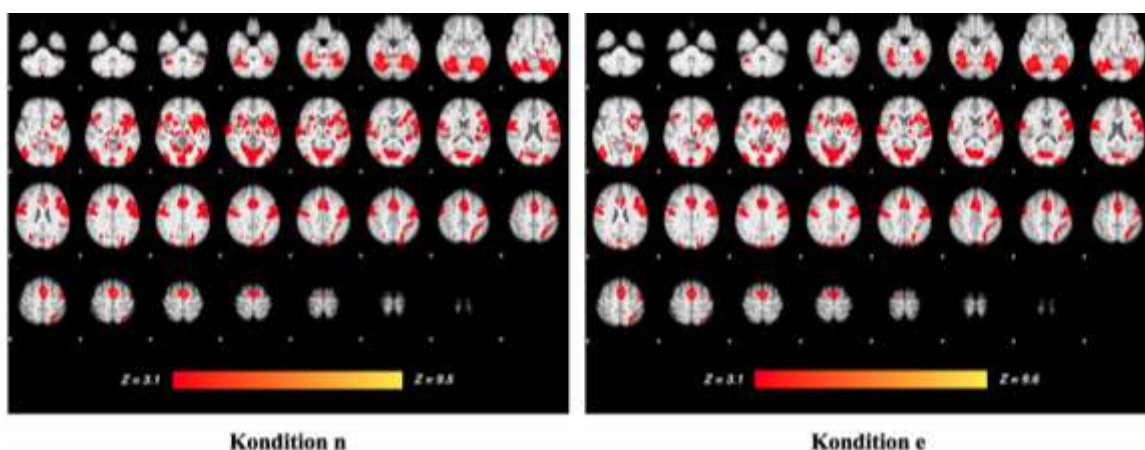


Abbildung 13: Gehirnaktivität während des Sprechens nach einem neutralen und nach einem negativ-emotionalen Distraktor in der gesunden Kontrollgruppe

Clusterbasierte Analyse mit $Z = 3,1$ und $P = 0,01$, n: neutraler Distraktor, e: negativ-emotionaler Distraktor

3.3.2 Ergebnisse der ROI-Analysen

Im nachfolgenden Teil werden die Ergebnisse der beiden ROI-Analysen über das Sprachnetzwerk und die der ROI-Analyse über die emotionalen Zentren dargestellt.

3.3.2.1 ROI-Gruppenanalyse mit einer Maske über die gesamten Areale des Sprachnetzwerkes

Die Ergebnisse der clusterbasierten Gruppenanalysen mit der erstellten Maske über die ausgewählten Areale sind für KO-N und KO-E visuell dargestellt. **Abbildung 14** zeigt die Ergebnisse der Morbus-Parkinson-Gruppe und **Abbildung 15** die Ergebnisse der Kontrollgruppe.

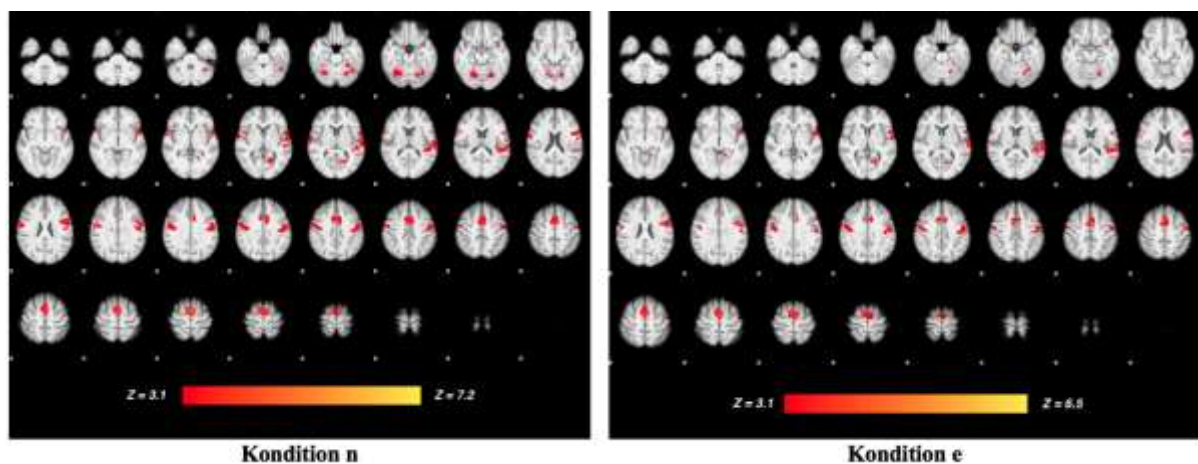


Abbildung 14: Gehirnaktivität während des Sprechens nach einem neutralen und nach einem negativ-emotionalen Distraktor in den Arealen des Sprachnetzwerkes bei den Morbus-Parkinson-Patienten

Clusterbasierte Analyse mit $Z = 3,1$ und $P = 0,01$, n: neutraler Distraktor, e: negativ-emotionaler Distraktor

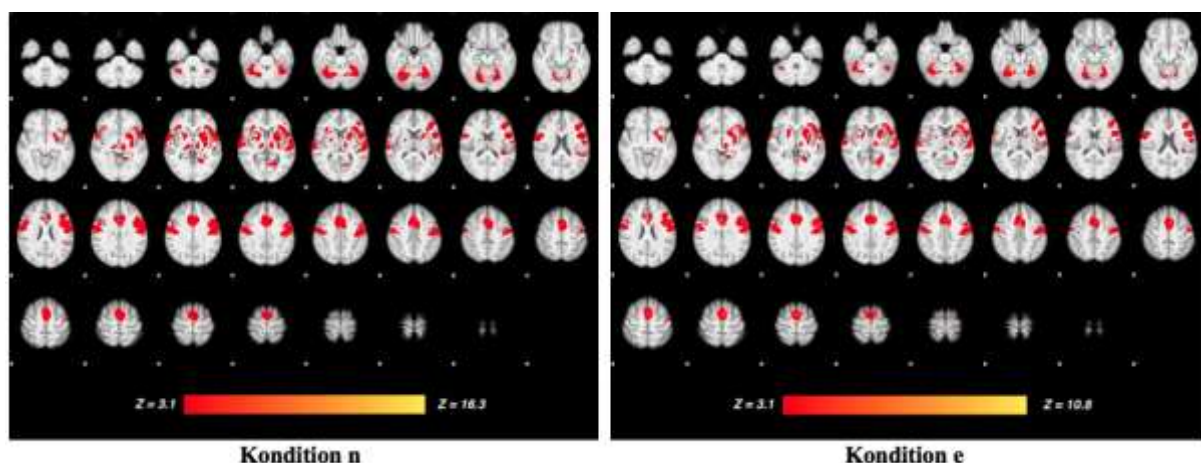


Abbildung 15: Gehirnaktivität während des Sprechens nach einem neutralen und nach einem negativ-emotionalen Distraktor in den Arealen des Sprachnetzwerkes in der gesunden Kontrollgruppe

Clusterbasierte Analyse mit $Z = 3,1$ und $P = 0,01$, n: neutraler Distraktor, e: negativ-emotionaler Distraktor

Da es sich bei der Auswertung der Kontraste um eine unkorrigierte Analyse mit $p = 0,01$ handelte, wurden nur Aktivitätsmaxima bestimmt, die in einem Cluster mit mindestens 10 Voxel lagen. In Kontrast n-e (KO-N – KO-E) sind in beiden Probandengruppen Aktivitäten gefunden worden. Diese ist für die Morbus-Parkinson-Patienten in **Abbildung 16** und für die Kontrollgruppe in **Abbildung 17** dargestellt. Da in beiden Gruppen in Kontrast e-n (KO-E – KO-N) lediglich Cluster < 10 Voxel bestanden, wird dieser Kontrast nicht weiter aufgeführt.

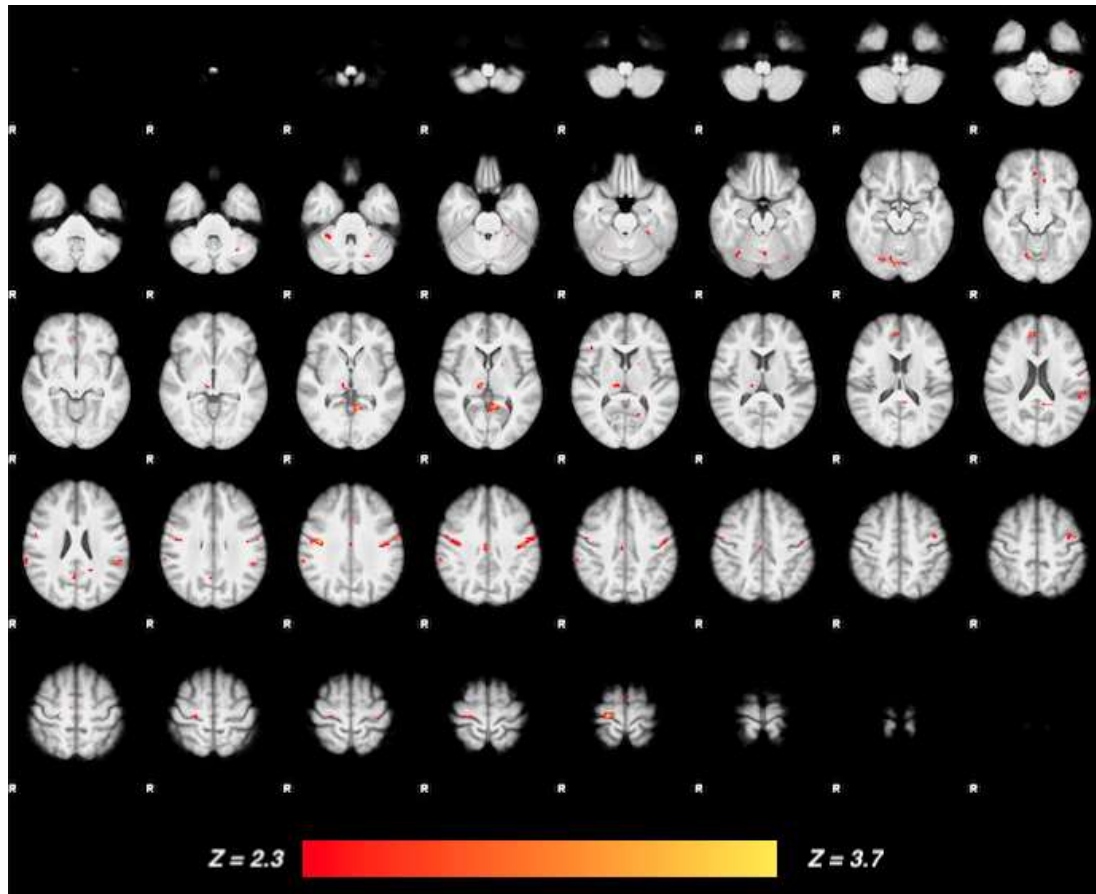


Abbildung 16: Gehirnaktivität in Arealen des Sprachnetzwerkes in Kontrast n-e bei den Morbus-Parkinson-Patienten

Unkorrigierte Analyse mit $p = 0,01$, Kontrast n-e: KO-N – KO-E

Bei den Morbus-Parkinson-Patienten blieben in Kontrast n-e beidseitig im primären Motorkortex, im Gyrus cinguli anterior und posterior, im Gyrus temporalis superior posterior und im Cerebellum Restaktivitäten bestehen. Außerdem bestanden Restaktivitäten linksseitig im supplementär motorischen Areal und rechtsseitig im Thalamus.

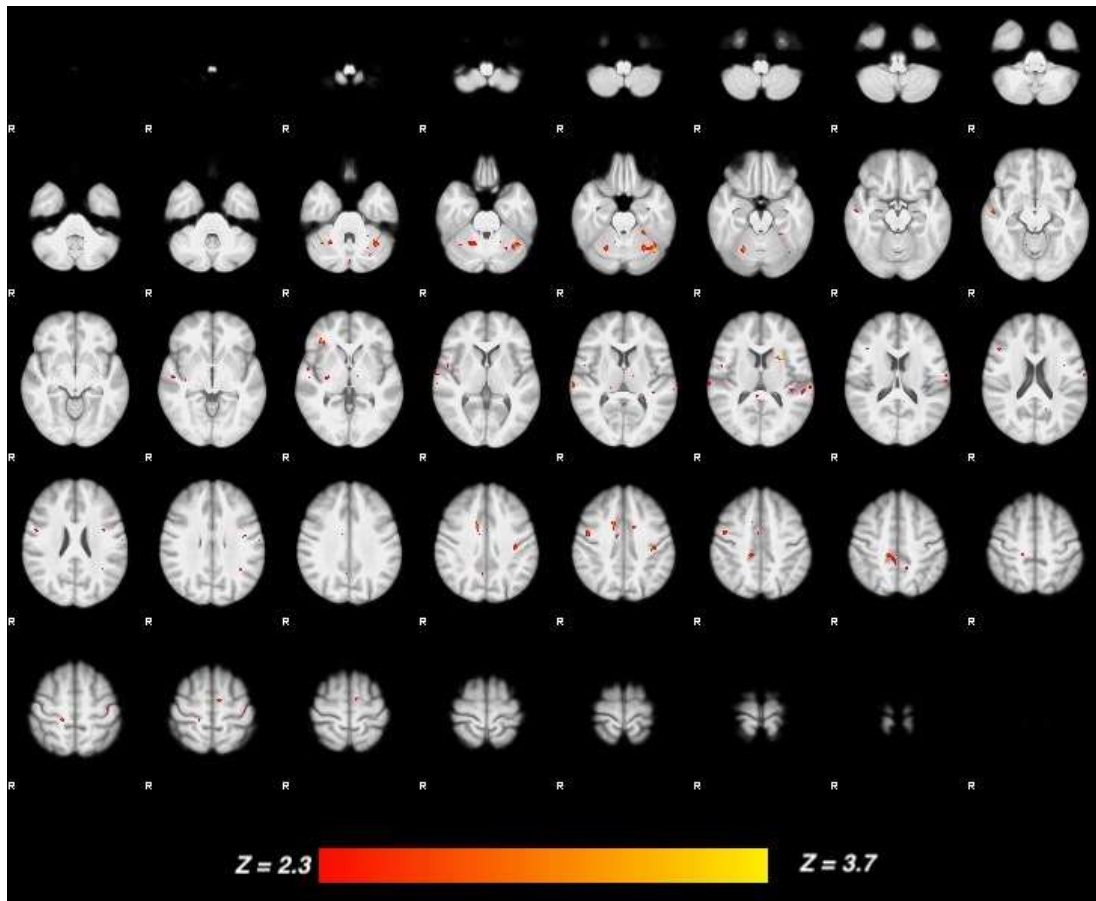


Abbildung 17: Gehirnaktivität in Arealen des Sprachnetzwerkes in Kontrast n-e in der Kontrollgruppe

Unkorrigierte Analyse mit $p = 0,01$, Kontrast n-e: KO-N - KO-E

In der gesunden Kontrollgruppe wurden in Kontrast n-e beidseitig Aktivitäten im Cerebellum, im primären Motorkortex, im Gyrus temporalis superior posterior, im Gyrus cinguli anterior und im Putamen gefunden. In der linken Hemisphäre bestand zusätzlich ein Cluster aus Restaktivität im supplementär motorischen Areal. Rechtsseitig bestanden Restaktivitäten im Gyrus frontalis superior anterior und im Gyrus frontalis inferior.

3.3.2.2 ROI-Analyse über einzelne Areale des Sprachnetzwerkes mit anschließendem statistischem Vergleich

Die Ergebnisse der ROI-Analysen über die einzelnen Regionen des Sprachnetzwerkes zeigen, dass innerhalb aller ausgewählten ROIs in beiden Konditionen beider Gruppen Aktivierungen bestanden. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 7** dargestellt. Darin enthalten sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der mittleren Aktivierungen sowie die Differenzen der Mittelwerte zwischen KO-N und KO-E. Die jeweilige statistische Auswertung ist in **Tabelle 8** zu finden. Unter der Tabelle werden die signifikanten Ergebnisse der Morbus-Parkinson- und der

Kontrollgruppe sowie die des intergruppalen Vergleiches zusammengefasst. Zur besseren Lesbarkeit werden die Differenzen zwischen den mittleren Aktivierungen zwischen KO-N und KO-E mit D_{M_KG} für die Kontrollgruppe und mit D_{M_MP} für die Morbus-Parkinson-Gruppe dargestellt.

Tabelle 7: Mittelwerte der durchschnittlichen Aktivierungen der ROIs

Region	Seite	Gruppe	N	KO-N M_N	KO-E M_E	Differenz $M_N - M_E$	KO-N SD_N	KO-E SD_E
Gesamtes	L + R	KG	24	2,17	1,99	0,18	1,19	1,08
Sprachnetzwerk	L	MP	17	2,18	1,96	0,22	1,04	1,06
		KG	24	2,29	2,15	0,14	1,20	1,08
	R	MP	17	2,28	2,03	0,25	1,09	1,17
		KG	24	2,05	1,83	0,22	1,26	1,18
Gyrus Cinguli anterior	L	MP	17	2,07	1,89	0,18	1,02	0,99
		KG	24	3,57	3,54	0,03	2,14	1,9
	R	MP	14	2,97	2,66	0,31	0,89	1,28
		KG	24	1,82	1,7	0,12	1,35	1,48
Gyrus cinguli posterior	L	MP	16	2,14	1,98	0,16	1,00	1,1
		KG	24	2,26	2,23	0,03	1,91	2,02
	R	MP	17	2,56	2,26	0,3	1,79	1,71
		KG	24	1,86	1,82	0,04	1,79	1,74
G, temporalis superior anterior	L	MP	17	2,37	2,12	0,25	1,71	1,6
		KG	23	1,37	1,1	0,27	1,22	1,28
	R	MP	17	1,59	1,38	0,21	1,20	1,22
		KG	24	2,15	1,75	0,4	1,78	1,75
Gyrus temporalis superior posterior	L	MP	16	1,44	1,4	0,04	1,11	1,11
		KG	24	1,15	0,97	0,18	1,03	0,85
	R	MP	16	2,02	1,73	0,29	1,45	1,18
		KG	23	1,69	1,23	0,46	1,44	1,51
Gyrus frontalis inferior opercularis	L	MP	14	1,44	1,51	-0,07	0,87	1,16
		KG	21	2,6	2,45	0,15	1,32	1,15
	R	MP	17	1,85	1,66	0,19	1,36	1,44
		KG	20	1,44	1,09	0,35	1,02	0,87
Gyrus frontalis inferior triangularris	L	MP	15	1,6	1,32	0,28	1,00	1,11
		KG	23	2,49	2,44	0,05	1,60	1,2
	R	MP	17	1,96	1,76	0,2	1,49	1,53
		KG	24	2,01	1,81	0,2	1,65	1,64
Supplementär motorisches Areal	L	MP	17	1,56	1,57	-0,01	1,56	1,76
		KG	24	3,27	3,05	0,22	3,67	3,53
	R	MP	17	3,76	3,53	0,23	1,63	1,88
		KG	24	2,83	2,78	0,05	2,02	1,83
Primärer Motorcortex anterior	L	MP	16	2,22	1,89	0,33	1,30	1,34
		KG	24	2,71	2,68	0,03	1,83	1,75
	R	MP	17	3,2	2,76	0,44	1,85	1,68
		KG	24	3,21	3	0,21	2,60	2,5
Primärer Motorcortex posterior	L	MP	17	3,63	3,35	0,28	1,91	1,63
		KG	24	2,8	2,71	0,09	1,92	1,79
	R	MP	14	3,81	3,22	0,59	1,78	2,77
		KG	24	2,42	2,21	0,21	2,08	1,93
Putamen	L	MP	15	4,07	3,66	0,41	1,59	1,49
		KG	24	1,79	1,6	0,19	1,21	1,13
	R	MP	16	1,09	0,84	0,25	0,84	0,85
		KG	24	1,28	1,14	0,14	1,09	1,15
Thalamus	L	MP	17	1,24	1,19	0,05	1,09	0,92
		KG	24	1,08	0,84	0,24	0,97	0,93
	R	MP	17	1,1	1,05	0,05	1,36	1,46
		KG	24	1,26	1,18	0,08	1,33	1,33
Cerebellum	L	MP	14	1,03	0,52	0,51	1,05	0,71
		KG	23	2,4	2,29	0,11	1,50	1,34
Lobus VI	R	MP	15	1,92	1,59	0,33	1,29	1,28
		KG	24	2,3	1,92	0,38	1,43	1,51

	MP	16	1,63	1,32	0,31	1,28	1,26
N: Anzahl, M_N : Mittelwert in KO-N, M_E : Mittelwert in KO-E, SD : Standardabweichung, L: links, R: rechts, MP: Morbus-Parkinson-Gruppe, KG: Kontrollgruppe							

Tabelle 8: Ergebnisse der statistischen Auswertung der ROIs

Gehirnregion	Seite	Kontrollgruppe	Morbus-Parkinson-Gruppe	Interaktion
		KO-N vs. KO-E	KO-N vs. KO-E	Emotion * Gruppe
Gesamtes Sprachnetzwerk	L+R	$t(23) = 1,914; p = 0,068$	$t(16) = 1,796; p = 0,091$	$F(1, 38) = 0,887; p = 0,352$
	L	$t(23) = 1,331; p = 0,196$	$t(16) = 1,912; p = 0,074$	$F(1, 38) = 2,233; p = 0,143$
	R	$t(23) = 2,421; p = 0,024$	$t(16) = 1,498; p = 0,154$	$F(1, 39) = 0,057; p = 0,812$
G. cinguli anterior	L	$t(23) = 0,230; p = 0,820$	$t(13) = 1,341; p = 0,203$	$F(1, 37) = 1,360; p = 0,251$
	R	$t(23) = 0,821; p = 0,420$	$t(15) = 0,910; p = 0,377$	$F(1, 39) = 0,022; p = 0,884$
G. cinguli posterior	L	$t(23) = 0,143; p = 0,887$	$t(16) = 1,601; p = 0,129$	$F(1, 39) = 1,363; p = 0,250$
	R	$t(23) = 0,334; p = 0,742$	$t(16) = 1,063; p = 0,304$	$F(1, 39) = 0,711; p = 0,404$
G. temporalis superior anterior	L	$t(22) = 1,713; p = 0,101$	$t(16) = 1,119; p = 0,280$	$F(1, 39) = 0,212; p = 0,648$
	R	$t(23) = 3,165; p = 0,004$	$t(15) = 0,225; p = 0,825$	$F(1, 38) = 2,288; p = 0,139$
G. temporalis superior posterior	L	$t(23) = 1,296; p = 0,208$	$t(15) = 1,540; p = 0,144$	$F(1, 38) = 0,680; p = 0,415$
	R	$t(22) = 3,727; p = 0,001$	$t(13) = -0,404; p = 0,693$	$F(1, 39) = 6,447; p = 0,015$
G. frontalis inferior pars opercularis	L	$t(20) = 0,763; p = 0,454$	$t(16) = 0,956; p = 0,353$	$F(1, 39) = 0,148; p = 0,702$
	R	$t(19) = 2,494; p = 0,022$	$t(14) = 1,434; p = 0,173$	$F(1, 39) = 0,526; p = 0,473$
G. frontalis inferior pars triangularis	L	$t(22) = 0,259; p = 0,798$	$t(16) = 1,091; p = 0,291$	$F(1, 36) = 0,022; p = 0,883$
	R	$t(23) = 1,636; p = 0,116$	$t(16) = -0,044; p = 0,965$	$F(1, 37) = 1,447; p = 0,237$
Supplementär motorisches Areal	L	$t(23) = 2,243; p = 0,035$	$t(16) = 0,591; p = 0,562$	$t(21,485) = 0,096; p = 0,759^*$
	R	$t(23) = 0,326; p = 0,747$	$t(15) = 1,522; p = 0,149$	$F(1, 37) = 3,820; p = 0,058$
Prim. Motorkortex anterior	L	$t(23) = 0,223; p = 0,826$	$t(16) = 2,230; p = 0,040$	$F(1, 39) = 3,086; p = 0,087$
	R	$t(23) = 1,750; p = 0,094$	$t(16) = 1,917; p = 0,073$	$F(1, 39) = 0,152; p = 0,699$
Prim. Motorkortex posterior	L	$t(23) = 0,652; p = 0,521$	$t(16) = -0,516; p = 0,002$	$F(1, 38) = 5,161; p = 0,029$
	R	$t(23) = 2,154; p = 0,042$	$t(13) = 3,272; p = 0,014$	$F(1, 39) = 0,364; p = 0,550$
Putamen	L	$t(23) = 1,339; p = 0,194$	$t(15) = 1,655; p = 0,119$	$F(1, 34) = 0,501; p = 0,484$
	R	$t(23) = 1,260; p = 0,220$	$t(16) = 0,445; p = 0,662$	$F(1, 39) = 0,275; p = 0,603$
Thalamus	L	$t(23) = 2,149; p = 0,042$	$t(16) = 0,274; p = 0,788$	$F(1, 39) = 0,869; p = 0,357$
	R	$t(23) = 0,504; p = 0,619$	$t(13) = 3,272; p = 0,006$	$F(1, 39) = 1,823; p = 0,185$
Cerebellum Lobus VI	L	$t(22) = 0,700; p = 0,491$	$t(14) = 2,077; p = 0,057$	$F(1, 38) = 0,003; p = 0,958$
	R	$t(23) = 2,035; p = 0,054$	$t(15) = 1,879; p = 0,080$	$F(1, 39) = 0,210; p = 0,649$

Die intragruppalen Vergleiche zwischen dem Sprechen nach neutralem oder angewidertem Gesichtsausdruck wurden mit einem t -Test mit verbundenen Stichproben berechnet. Die Interaktionseffekte wurden über die Differenzen zwischen den Mittelwerten aus KO-N und KO-E mithilfe einer einfaktoriellen ANOVA berechnet.

L: links, R: rechts, * Berechnung erfolgte aufgrund ungleicher Varianzen mit einem Welch-Test

Ergebnisse der Morbus-Parkinson-Gruppe

Durch den negativ-emotionalen Distraktor vor der Sprachproduktion verringerte sich die Gehirnaktivität tendenziell über das gesamte Sprachnetzwerk hinweg ($D_{M_MP} = 0,22; p = 0,091$). Davon war insbesondere die linke Gehirnhälfte ($D_{M_MP} = 0,25; p = 0,074$) betroffen. Signifikant geringere Gehirnaktivität in KO-E bestanden insbesondere im primären Motorkortex. Während

im anterioren Anteil linksseitig signifikante Unterschiede bestanden ($D_{M_MP} = 0,21$; $p = 0,04$), waren sie im posterioren Anteil beidseitig signifikant (links: $D_{M_MP} = 0,59$; $p = 0,002$; rechts: $D_{M_MP} = 0,41$; $p = 0,014$). Ein weiterer signifikanter Unterschied bestand im rechten Thalamus ($D_{M_MP} = 0,51$; $p = 0,006$).

Ergebnisse in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe verminderte sich ebenfalls die Gehirnaktivität beim Sprechen nach einem negativ-emotionalen Distraktor über das gesamte Sprachnetzwerk hinweg ($D_{M_KG} = 0,18$; $p = 0,068$). Das rechtsseitige Sprachnetzwerk war davon signifikant betroffen ($D_{M_KG} = 0,22$; $p = 0,024$). Signifikant geringere Gehirnaktivierungen durch den negativ-emotionalen Distraktor vor dem Sprechen bestanden rechtsseitig in folgenden Strukturen:

- Gyrus temporalis superior anterior ($D_{M_KG} = 0,4$; $p = 0,004$) und posterior ($D_{M_KG} = 0,46$; $p = 0,001$)
- Primärer Motorkortex posterior ($D_{M_KG} = 0,21$; $p = 0,042$)
- Gyrus frontalis pars opercularis ($D_{M_KG} = 0,35$; $p = 0,022$)

Linksseitig waren signifikante Unterschiede im supplementär motorischem Areal ($D_{M_KG} = 0,22$; $p = 0,035$) und im Thalamus ($D_{M_KG} = 0,24$; $p = 0,042$) zu sehen.

Intergruppale Unterschiede

Signifikante intergruppale Unterschiede (Interaktionseffekte) bezüglich des Einflusses des negativ-emotionalen Distraktors auf die Sprachproduktion zwischen den Morbus-Parkinson-Patienten und ihrer Kontrollgruppe im linken primären Motorkortex posterior ($p = 0,029$) und im rechten Gyrus temporalis superior posterior ($p = 0,015$).

3.3.2.3 ROI-Gruppenanalyse mit einer Maske über emotionale Zentren

In der Morbus-Parkinson-Gruppe bestand innerhalb der emotionalen Zentren in Kontrast e-n (KO-E – KO-N) eine Restaktivität in der rechten Amygdala. In der Kontrollgruppe bestand eine Restaktivität in der linken Amygdala.

4 Diskussion

In der Diskussion werden zunächst die Studie und die gewonnenen Ergebnisse zusammengefasst. Im Anschluss erfolgt eine kurze Diskussion des erstellten Studienparadigmas. Sie enthält wichtige Hintergrundinformationen für ein besseres Verständnis der Diskussion der Hauptergebnisse. Am Ende werden die Stärken und Limitationen der Studie erläutert sowie eine Vor-schau auf weitere Forschung gegeben.

4.1 Zusammenfassung der Studie und der Ergebnisse

Fragestellung und Hypothesen

Das Ziel dieser Studie war es, den direkten Einfluss eines negativ-emotionalen Distraktors auf die Gehirnnareale des Sprachnetzwerkes während der Sprachproduktion bei Morbus-Parkinson-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe zu untersuchen.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt: *In beiden Probandengruppen führt eine Sprachproduktion nach einem negativ-emotionalen Distraktor im Vergleich zu einem neutralen zu einer verminderten Gehirnaktivität der Sprachnetzwerkareale. Davon sind in der gesunden Kontrollgruppe insbesondere die extramotorischen frontotemporalen Areale, die für die semantische Verarbeitung zuständig sind, betroffen. Hingegen sind bei Morbus-Parkinson-Patienten verstärkt die motorischen Areale des Sprachnetzwerkes betroffen. Dies spiegelt sich als behaviorales Korrelat in der Stimme wider.*

Methodik

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine fMRT-Studie mit einem Slow-Event-related Studiendesign mit 17 nicht-dementen und nicht-depressiven Morbus-Parkinson-Patienten und 24 gesunden Kontrollprobanden ähnlichen Alters durchgeführt. In diesem gab es zwei Konditionen mit gleichem zeitlichen Ablauf. In Kondition KO-N wurde den Probanden ein neutraler Gesichtsausdruck für 300 Millisekunden gezeigt. Direkt im Anschluss erfolgte die Präsentation eines Alltagsgegenstandes für eine Sekunde. Die Aufgabe der Probanden war es, den Alltagsgegenstand zu benennen. In KO-E wurde der neutrale Gesichtsausdruck durch einen angewiderten Gesichtsausdruck, der den negativ-emotionalen Distraktor darstellt, ausgetauscht. Neben den funktionellen MRT-Aufnahmen wurden die Antworten der Probanden auf Korrektheit überprüft und hinsichtlich der Grundfrequenz, Intensität und Zeit analysiert. Eine Bewertung

des emotionalen Impacts der verschiedenen Gesichtsausdrücke wurde nach den fMRT-Messungen durchgeführt. Die behavioralen Daten wurden zur besseren Interpretation der fMRT-Ergebnisse erfasst.

Die Auswertung der fMRT-Daten fand mit drei unterschiedlichen allgemein anerkannten Methoden statt. Als erstes wurde eine Gesamtgehirn-Gruppenanalyse zum Überblick durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgten zwei verschiedene ROI-Gruppenanalysen. Für beide ROI-Analysen wurden a priori wichtige Sprachareale des Sprachnetzwerkes ausgewählt. Dabei wurden die sieben Regionen von Interesse aus der Arbeit von Simonyan übernommen[35]. Dazu zählten der primär motorische Kortex, der Gyrus frontalis inferior, der Gyrus temporalis superior, das supplementär-motorischen Areal, der Gyrus cinguli, das Putamen und der Thalamus (siehe Kapitel 1.1.3)[35]. In der ersten ROI-Analyse wurde eine Gruppenanalyse mit einer erstellten Maske über alle ausgewählten ROIs hinweg durchgeführt. Bei der zweiten ROI-Analyse wurden kugelförmige Masken mit einem Durchmesser von fünf Millimetern um den absoluten Maximalpunkt innerhalb eines jeden ROIs erstellt. Darin wurden die mittleren Aktivierungen berechnet und anschließend statistisch mit SPSS® Statistics ausgewertet. Zur Überprüfung von entstandenen Gehirnaktivitäten in emotionalen Zentren durch den emotionalen Inhalt des negativ-emotionalen Distraktors wurde eine weitere ROI-Gruppenanalyse des Kontrasts e-n (KO-E – KO-N) über die Amygdala, die Inselrinde, den Thalamus und dem Gyrus fusiformis durchgeführt.

Ergebnisse

Die Bewertungen der verschiedenen Gesichtsausdrücke deuteten darauf hin, dass sich der emotionale Impact durch die Emotionsveränderung von einem neutralen zu einem angewiderten Gesichtsausdruck zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied. In der Auswertung der Audiodateien bestand eine generell niedrigere Standardabweichung der Grundfrequenz bei den Morbus-Parkinson-Patienten, was deren monotonere Aussprache widerspiegelt. In der Analyse der Latenzzeit wurde ein tendenziell signifikanter Unterschied ($p = 0,055$) durch den negativ-emotionalen Distraktor bei der Morbus-Parkinson-Gruppe entdeckt. Bei diesen verlängerte sich die Antwortlatenzzeit durch den emotionalen Distraktor im Durchschnitt um 20 Millisekunden. Intergruppal bestand kein signifikanter Unterschied. Die mittlere Intensität der Aussprache verstärkte sich in beiden Probandengruppen beim Sprechen nach einem negativ-emotionalen Distraktor im Vergleich zu einem neutralen. Bei den Morbus-Parkinson-Patienten war dieser Effekt signifikant ($p = 0,008$). Die genannten sprachlichen Veränderungen durch den emotionalen Distraktor innerhalb der Morbus-Parkinson-Gruppe in Kombination mit den verminderten Ak-

tivierungen der insbesondere linksseitig motorischen Sprachnetzwerkarealen zeigten – hypothesenkonform – ein behaviorales Korrelat zwischen dem emotionalen Distraktor vor dem Sprechen und der Stimme bei Morbus-Parkinson-Patienten.

Die ROI-Analyse mit einer Maske über den emotionalen Zentren zeigte in beiden Probandengruppen eine stärkere Gehirnaktivität der Amygdala in KO-E. Bei den Morbus-Parkinson-Probanden war sie rechtsseitig und bei den Kontrollprobanden linksseitig. Dieses Ergebnis bestätigt, dass der emotionale Inhalt der angewiderten Gesichtsausdrücke eine Änderung der zerebralen Aktivierung in einem emotionalen Stimulus verarbeitenden Hirnregion ausgelöst hat. Die Ergebnisse der ROI-Analysen über das Sprachnetzwerk zeigten in beiden Gruppen – hypothesenkonform – den Effekt einer verminderten Gehirnaktivität innerhalb der Sprachnetzwerkareale beim Sprechen nach einem negativ-emotionalen Distraktor im Vergleich zu einem Neutralen ($p_{MP} = 0,091$, $p_{KG} = 0,68$). Während bei den Morbus-Parkinson-Patienten insbesondere die linke Gehirnhälfte betroffen war ($p = 0,074$), war in der Kontrollgruppe die rechte Gehirnhälfte signifikant vermindert aktiviert ($p = 0,024$). Innerhalb der ausgewählten ROIs bestanden bei der Morbus-Parkinson-Gruppe signifikante Effekte im primären Motorkortex (links > recht) und im rechten Thalamus. Die Kontrollprobanden wiesen den Effekt rechtsseitig in den extramotorischen frontotemporalen Bereichen (G. temporalis superior, G. frontalis inferior), im primären Motorkortex und im linken Thalamus auf. Im intergruppalen Vergleich bestanden Interaktionseffekte im rechten Gyrus temporalis superior und im linken primären Motorkortex. Während bei den Morbus-Parkinson-Probanden der linke primäre Motorkortex durch den emotionalen Distraktor signifikant geringer aktiviert wurde, bestand der Effekt in der Kontrollgruppe im rechten Gyrus temporalis superior. Diese Interaktionseffekte bestätigen die Hypothesen der stärkeren Beeinflussung des motorischen Systems bei der Morbus-Parkinson-Gruppe und die stärkere Beeinflussung der frontotemporalen Areale in der Kontrollgruppe.

4.2 Kritische Auseinandersetzung mit dem Paradigma

In diesem Abschnitt wird zunächst diskutiert, ob die Verarbeitung der Distraktoren und die anschließende Bilderbenennungsaufgabe kognitiv im Sinne einer dualen Verarbeitung interferieren. Anschließend wird die Verteilung der Aufmerksamkeit in Bezug auf beide visuellen Stimuli aufgegriffen und das Paradigma auf einen bestehenden Priming-Effekt untersucht.

Interferenz zwischen kognitiver Emotionsverarbeitung und der Sprachproduktion im verwendeten Paradigma

In dem verwendeten Studienparadigma wurden zwei Aufgaben seriell hintereinandergeschaltet. Nach der Präsentation eines emotionalen Gesichtsausdruckes zur Emotionserzeugung (300 Millisekunden) erfolgte direkt im Anschluss die Präsentation eines Alltagsgegenstandes für eine Sekunde. Dieser sollte zur Erzeugung von Sprache benannt werden. Da der zeitliche Abstand zwischen den beiden Stimuli – in der Psychologie als stimulus-onset asynchrony (SOA) bezeichnet – sehr kurz war (300 Millisekunden), muss die Frage gestellt werden, inwiefern die kognitive Verarbeitung beider Aufgaben interferierten und demnach ein Dual-Task-Paradigma vorlag. Denn Multitasking liegt vor, sobald kognitive Prozesse in zwei oder mehr Aufgaben, die sich zeitlich überlappen, involviert sind[119]. Eine von Calvo u. a. durchgeführte Studie über die Erkennung von Emotionen aus Gesichtern zeigte, dass sich die Genauigkeit der korrekten Erkennung eines emotionalen Gesichtsausdruckes zwischen Anzeigedauern von 250 Millisekunden (88,5%) und 500 Millisekunden (88,8%) kaum unterschied. Selbst eine Anzeigedauer von 50 Millisekunden reichte für eine Genauigkeit von 84,6% aus. Da bei einer frei ausgewählten Zeitdauer keine deutliche Steigerung der Angabegenauigkeit vorlag (89,2%)[120], ist davon ausgegangen, dass eine Anzeigedauer der emotionalen Gesichtsausdrücke von 300 Millisekunden ausreichte, um die neutralen und angewiderten Gesichtsausdrücke zu erkennen. Eine vor der Studie durchgeführte Pilotstudie an acht Morbus-Parkinson-Patienten bestätigte dies für diese Personengruppe (siehe Kapitel 2.2.2.1).

Auf Basis dieser Studienergebnisse kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass die kognitive Verarbeitung innerhalb der Zeit von 300 Millisekunden abgeschlossen war, denn sie könnte auch nach der Stimulusanzeige weitergelaufen sein. In einem zweiten Versuch maßen Calvo u. a. die Reaktionszeit für jeden angezeigten emotionalen Stimulus. Diese lag bei angewiderten Gesichtsausdrücken bei 1361 Millisekunden. Innerhalb dieses Zeitabschnittes erfolgte die Präsentation und die kognitive Verarbeitung der Gesichtsausdrücke sowie eine anschließende motorische Reaktion[120]. Aus diesem zweiten Versuch lässt sich ableiten, dass die bewusste kognitive Verarbeitung eines Gesichtes, das Emotionen ausdrückt, weitaus mehr Zeit benötigt als 300 Millisekunden. Übertragen auf das in dieser Studie durchgeführte Paradigma wird sich die Verarbeitung der Gesichtsausdrücke mit der zweiten Bilderbenennungsaufgabe zeitlich überschneiden haben. Demnach muss in der vorliegenden Studie von einem Dual-Task-Paradigma ausgegangen werden.

Zum Konzept Dual Task zählen Koch u. a. sowohl die duale und serielle Aufgabenbearbeitung als auch das Unterbrechen und die anschließende Wiederaufnahme von Aufgaben[119]. In einer seriellen Verarbeitung würde zunächst der emotionale Gesichtsausdruck verarbeitet und anschließend der Alltagsgegenstand benannt[121]. Demnach würde kein Einfluss zwischen den Aufgaben existieren. Betrachtet man die neuronale Architektur des menschlichen Gehirns, ist jedoch eine duale Verarbeitung von Prozessen generell möglich[122]. Bei einer solchen dualen Verarbeitung wäre der emotionale Gesichtsausdruck weiterverarbeitet worden, während der Prozess der Bildbenennung startete[122, 123]. Durch eine solche duale Aufgabenbewältigung kann die Performanz einer oder beider durchgeführter Aufgaben sinken. Diese Performanzverminderungen werden Dual-Task-Kosten genannt und spiegeln sich in behavioralen Studien in einer erhöhten Fehleranzahl oder Prozesszeit wider[123]. Sie sind generell von der Zeitdauer für die Aufgaben und von individuellen Eigenschaften wie dem Alter und dem Multitasking-Style abhängig[124].

Weiterhin wird davon ausgegangen, dass die Last einer dualen Aufgabe vom zeitlichen Abstand der Stimuli, also der SOA, abhängig ist. Ist die SOA kurz, ist die Dual-Task-Last hoch. Durch eine hohe Dual-Task-Last steigen die Dual-Task-Kosten. Zur Erklärung der Entstehung von Dual-Task-Kosten gibt es verschiedene Theorien, von denen zwei im Mittelpunkt der Diskussion stehen[122]:

- **Flaschenhalstheorie:** In der Flaschenhalstheorie wird von einer seriellen oder einer sequenziellen Verarbeitung dualer Aufgaben ausgegangen. Eine duale Interferenz entsteht, sobald beide Aufgaben dasselbe Netzwerk benötigen. In diesem Fall bildet sich bei der Informationsverarbeitung ein Flaschenhals und eine der beiden Aufgaben muss verschoben werden. Durch diese Verschiebung der Aufgabe entstehen die Dual-Task-Kosten[122].
- **Kapazitätstheorie:** In der Kapazitätstheorie wird von einer generell möglichen parallelen Verarbeitung ausgegangen. Eine serielle Verarbeitung wird jedoch als effizienter angesehen. Die Theorie beruht auf der Annahme einer flexiblen, aber begrenzten frei verfügbaren Gesamtkapazität. Werden zwei Aufgaben simultan durchgeführt, so konkurrieren sie um die Gesamtkapazität, die schließlich aufgeteilt wird. Durch eine geringere Kapazität pro Aufgabe entstehen die Dual-Task-Kosten[122]. Die effektiv nutzbare Kapazität kann von mehreren Faktoren, zum Beispiel Erschöpfung, Motivation und Aufregung, abhängig sein[125].

Verteilung der Aufmerksamkeit im verwendeten Paradigma

Werden – wie im verwendeten Paradigma – zwei Stimuli nacheinander präsentiert, spielt neben der Art der kognitiven Verarbeitung die Aufmerksamkeit und deren Verschiebung eine bedeutende Rolle. Bereits die klare Aufgabenstellung der Probanden, die Alltagsgegenstände zu benennen und die zuvor gezeigten emotionalen Gesichtsausdrücke zu betrachten, wird die Aufmerksamkeit in Richtung des zweiten visuellen Stimulus – des Alltagsgegenstands – gelenkt haben. Schließlich mussten die Probanden diesen aktiv benennen. Außerdem beeinflusst laut Payne u. a. bei zwei aufeinanderfolgenden Stimuli die Anzeigedauer des zweiten visuellen Stimulus den resultierenden Effekt des ersten visuellen Stimulus. Je länger der zweite Stimulus präsentiert wird, desto stärker wird die Aufmerksamkeit auf ihn verschoben. Auf diese Weise kann der Effekt eines ersten visuellen Stimulus durch die Aufmerksamkeitsverschiebung in Richtung eines zweiten weitgehend überdeckt werden[85]. Sowohl die klare Aufgabenstellung als auch die längere Anzeigedauer des Alltagsgegenstandes werden zu einer Aufmerksamkeitsverschiebung in Richtung der Bilderbenennungsaufgabe geführt haben. Da dieser Effekt in beiden Konditionen gleich stark war, konnte er jedoch vernachlässigt werden, um die unterschiedliche Aktivität der Areale des Sprachnetzwerkes unter Einfluss eines negativ-emotionalen Stimulus zu untersuchen.

Beim Vergleich der Aufmerksamkeitsverteilung zwischen den Konditionen wird vermutlich der Anteil an Aufmerksamkeit, der weiterhin dem ersten Stimulus galt, in KO-E größer als in KO-N gewesen sein. Denn emotionale Gesichtsausdrücke ziehen generell mehr Aufmerksamkeit an als neutrale. Dieser Effekt besteht insbesondere bei negativen Gesichtsausdrücken, wie zum Beispiel ängstlichen oder verärgerten[126]. Diese potenzielle Ungleichheit der Aufmerksamkeitsverteilung zwischen KO-N und KO-E beruht jedoch auf dem emotionalen Inhalt des negativ-emotionalen Distraktors. Demzufolge war – wie im Paradigma gewünscht – nur der emotionale Inhalt des negativ-emotionalen Distraktors kombiniert mit dem Dual-Task-Paradigma für die Veränderungen im Sprachnetzwerk verantwortlich.

Priming-Effekt

Aufgrund eines Paradigmas mit zwei aufeinanderfolgenden visuellen Stimuli muss die Frage nach einem Priming-Effekt gestellt werden. Priming – auch als Bahnung bezeichnet – ist eine nicht-bewusste Form der menschlichen Informationsverarbeitung, bei der Reize im Lichte vorher wahrgenommener Reize gedeutet werden[127]. Generell bestand kein Zusammenhang zwischen der Präsentation von Gesichtern und der Aufgabe, die Alltagsgegenstände zu benennen. Dennoch war in der ersten Kondition ein affektiver Priming-Effekt vorhanden, da ein neutraler

Gesichtsausdruck vor einem neutralen Alltagsgegenstand präsentiert wurde. Da die Aufgabe jedoch nicht darin bestand, den emotionalen Inhalt des Alltagsgegenstandes zu bestimmen, sondern diesen zu benennen, konnte dieser affektive Priming-Effekt vernachlässigt werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

In der Diskussion der Hauptergebnisse werden zunächst die Resultate der behavioralen Daten interpretiert und für die anschließende Diskussion der fMRT-Ergebnisse genutzt. Dabei wird davon ausgegangen, dass es sich in der vorliegenden Studie – wie oben diskutiert - um ein Dual-Task-Paradigma handelte und die Aufmerksamkeit verstärkt auf dem visuellen Stimulus der Bilderbenennungsaufgabe lag. Eine unterschiedliche Aufmerksamkeitsverteilung zwischen den Konditionen würde nur wegen des emotionalen Inhalts des negativ-emotionalen Distraktors bestehen.

4.3.1 Behaviorale Daten

Anhand der Ergebnisse der Bewertungen der Gesichtsausdrücke hinsichtlich ihres emotionalen Inhalts ist zu erkennen, dass beide Gruppen die angewiderten Gesichtsausdrücke als negativ-emotional und die neutralen als neutral einstufen. Dementsprechend wurde der im Paradigma gewünschte Effekt eines Einflusses eines negativ-emotionalen Stimulus auf die Sprachproduktion gewährleistet. Intergruppal bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Differenz der Bewertungen, die den emotionalen Einfluss durch Veränderung des Gesichtsausdruckes von neutral zu angewidert widerspiegelt. Dies zeigt, dass die neutralen und angewiderten Gesichtsausdrücke hinsichtlich ihres emotionalen Inhaltes von beiden Gruppen gleich bewertet wurden. Ähnliche Ergebnisse fanden Wabnegger u. a. in den behavioralen Daten ihrer fMRT-Studie über das Erkennen von Gesichtsausdrücken bei Morbus-Parkinson-Patienten[63].

In den Ergebnissen der Audioauswertung ist ersichtlich, dass bei den Morbus-Parkinson-Patienten die mittlere Standardabweichung der Grundfrequenz in beiden Konditionen gegenüber der der gesunden Kontrollgruppe deutlich vermindert war; dies spiegelt die Eigenschaft der monotoneren Sprache bei Morbus-Parkinson-Patienten wider[3, 13, 14]. Zwischen den Konditionen bestanden hinsichtlich der Grundfrequenz keine signifikanten Unterschiede. In der mittleren Intensität der Aussprache zeigte sich in beiden Gruppen eine Veränderung durch den unterschiedlichen emotionalen Distraktor vor der Sprachproduktion. Beide Gruppen wiesen eine Erhöhung der mittleren Intensität durch den negativ-emotionalen Distraktor auf, wobei dieser Effekt nur innerhalb der Morbus-Parkinson-Gruppe signifikant war. Darüber hinaus verlängerte sich bei den Morbus-Parkinson-Patienten die Antwortlatenzzeit, vermutlich im Sinne von Dual-

Task-Kosten[122]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der emotionale Stimulus die Sprachproduktion der Morbus-Parkinson-Patienten in KO-E beeinflusste und – hypothesenkonform – ein behaviorales Korrelat zwischen der verringerten Aktivierung der linksseitigen motorischen Areale des Sprachnetzwerkes und der Sprache besteht. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand jedoch nicht.

4.3.2 fMRT-Daten

In diesem Abschnitt wird zunächst auf den Haupteffekt beider Probandengruppen – die Reduktion der Gehirnaktivität der Sprachnetzwerkareale nach einem negativ-emotionalen Distraktor – eingegangen. Im Anschluss werden die Ergebnisse der beiden Gruppen separat und im Vergleich diskutiert sowie Erklärungen erörtert.

Haupteffekt beider Probandengruppen

In beiden Probandengruppen wurden durch den negativ-emotionalen Distraktor Ressourcen aus dem Sprachnetzwerk abgezogen. Demnach ist bei Morbus-Parkinson-Patienten und gesunden alten Menschen das Sehen eines negativ-emotionalen Distraktors vor dem Sprechen mit einer geringeren neuronalen Aktivität im Sprachnetzwerk assoziiert. An diesem Haupteffekt ist zu erkennen, dass in beiden Gruppen ein emotionaler Einfluss auf das Sprachnetzwerk stattgefunden hat. Weiterhin bekräftigt die in beiden Gruppen stärkere Aktivierung der Amygdala in KO-E als in KO-N, dass emotionale Zentren wie der Amygdala durch den emotionalen Distraktor aktiviert wurden. Da in der Bewertung der neutralen und angewiderten Gesichtsausdrücke keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden, ist zusätzlich davon auszugehen, dass in beiden Gruppen derselbe emotionale Einfluss auf das Sprechen bestand. In den behavioralen Daten zeigte sich zusätzlich eine Performanzänderung der Morbus-Parkinson-Gruppe, die sich jedoch nicht signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe unterschied. Zusammenfassend kann für die weitere Diskussion angenommen werden, dass – wie vom Paradigma gewünscht – in beiden Gruppen der emotionale Distraktor Einfluss auf die anschließende Sprachproduktion nahm und für die geringere neuronale Aktivität im Sprachnetzwerk verantwortlich war.

Den gleichen Effekt eines emotionalen Distraktors fanden Dolcos u. a. im Arbeitsgedächtnis. In ihrer fMRT-Studie führte die Präsentation eines emotionalen Distraktors innerhalb der Arbeitsgedächtnisaufgabe zu starken Aktivierungen in typischen Zentren der Verarbeitung von emotionalen Reizen, wie der Amygdala und dem ventrolateralen Präfrontalkortex, und zu relativen Deaktivierungen der Areale des Arbeitsgedächtnisses. Zusätzlich verminderte sich die Performanz im Sinne von Dual-Task-Kosten[64]. Auch in der vorliegenden Studie war die

Amygdala in beiden Gruppen durch den emotionalen Distraktor verstärkt aktiviert, während Areale des Sprachnetzwerkes verminderte Aktivitäten aufwiesen. Auf Basis dieser Ergebnisse und der oben beschriebenen Kapazitätstheorie kann die Vermutung aufgestellt werden, dass in Kondition KO-E vermehrt kognitive Ressourcen in der Amygdala benötigt wurden, die anschließend nicht mehr für die Sprachproduktion bei der Bilderbenennungsaufgabe zur Verfügung standen. Dies resultierte in einer Verminderung der Gehirnaktivität in den Arealen des Sprachnetzwerkes. Schlussfolgernd kann nach der Kapazitätstheorie für beide Gruppen die Annahme aufgestellt werden, dass in KO-E die emotionalen Zentren mit dem Sprachnetzwerk interferierten und die Gesamtressourcen aufgeteilt werden mussten. Die Ressourcen, die für die Verarbeitung des emotionalen Inhaltes eines angewiderten Gesichtsausdruckes benötigt wurden, standen dem Sprachnetzwerk für die anschließende Sprachproduktion nicht zur Verfügung[122].

Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse und beim intergruppalen Vergleich gibt es Auffälligkeiten: Während bei der gesunden Kontrollgruppe der emotionale Distraktor einen signifikant stärkeren Einfluss auf das kompensatorische rechtshemisphäreale frontotemporale Sprachnetzwerk[128] (Gyrus temporalis superior rechts) nahm, beeinflusste dieser bei den Morbus-Parkinson-Probanden das linkshemisphäreale motorische Sprachnetzwerk (Primärer Motorkortex links) signifikant stärker. Diese Unterschiede lassen einen zwischen den Gruppen unterschiedlichen Mechanismus hinter der Verminderung der Aktivierungen im Sprachnetzwerk durch den negativ-emotionalen Distraktor vermuten. Zum besseren Verständnis und zur Diskussion der unterschiedlichen Mechanismen wurden die einzelnen ausgewählten ROIs in die drei folgenden Subsysteme des Sprachnetzwerkes unterteilt:

- **Frontotemporales System:** bestehend dem Gyrus temporalis superior und dem Gyrus frontalis inferior;
- **Kortikales motorisches System:** bestehend aus dem supplementär motorischen Areal und dem primären Motorkortex;
- **Subkortikales motorisches System:** bestehend aus dem Thalamus, dem Putamen und dem Cerebellum.

Der Gyrus cinguli wurde nicht aufgenommen, da er den genannten Systemen schwierig zuzuordnen ist und in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen KO-N und KO-E bestanden.

Intragruppale Ergebnisse der gesunden Kontrollgruppe

In der gesunden Kontrollgruppe bestand der Haupteffekt – eine geringere neuronale Aktivität im Sprachnetzwerk durch den negativ-emotionalen Distraktor – insbesondere im rechtshemisphäralen kompensatorischen Sprachnetzwerk[128], das signifikant weniger aktiv war. Innerhalb der ausgewählten ROIs wurden durch den emotionalen Distraktor insbesondere Ressourcen aus dem rechtsseitigen frontotemporalen System (Gyrus frontalis inferior und Gyrus temporalis superior) abgezogen. Innerhalb der motorischen Systeme waren sowohl das kortikale (primäre Motorkortex recht, SMA links) als auch das subkortikale (Thalamus links) betroffen. Nach der Metaanalyse von Fusar-Poli u. a. findet das Erkennen von Gesichtsausdrücken insbesondere in visuellen und limbischen Arealen, im Thalamus, im Kleinhirn, temporoparietal sowie präfrontal statt[49]. Bei älteren Menschen werden für die Erkennung emotionaler Gesichter verstärkt die präfrontalen Areale aktiviert[54]. Zudem findet die emotionale Verarbeitung generell vermehrt rechtsseitig statt[129]. Diese Zusammenhänge lassen vermuten, dass die Verarbeitung des emotionalen Inhaltes der angewiderten Gesichtsausdrücke zu einem großen Teil in den rechtsseitigen präfrontalen Arealen stattgefunden hat. Die dafür notwendigen Ressourcen könnten in dem verwendeten Dual-Task-Paradigma mit den Arealen des Sprachnetzwerkes interagiert haben, was zu einer verminderten Aktivierung der insbesondere rechtshemisphäralen frontotemporalen Areale führte. Diese Areale wurden in der gesunden Kontrollgruppe – hypothesenkonform – am stärksten durch den emotionalen Distraktor beeinflusst und waren besonders stark mit einer geringeren neuronalen Aktivität im Sprachnetzwerk verbunden.

Zur Interpretation der weiteren Hauptergebnisse können verschiedene Stadien der bewussten Wahrnehmung von Emotionen herangezogen werden. Dehaene u. a. sehen die Aufmerksamkeit als Voraussetzung des Bewusstseins an[130] und beschreiben drei verschiedene Stufen der Verarbeitung von Wahrnehmungen in Bezug auf das Bewusstsein[42]:

- **Unterschwellige Verarbeitung:** In der unterschwelligen Verarbeitung besteht eine kurze Priming-Zeit und die induzierte Bottom-up-Aktivierung ist schwach. Die Information kann nicht wiedergegeben werden. Demnach werden viele Reize verarbeitet, ohne ins Bewusstsein zu gelangen.
- **Vorbewusste Verarbeitung:** In der vorbewussten Verarbeitung findet ein Priming auf vielen Ebenen mit hohen Aktivitäten statt. Insbesondere sind sensomotorische Areale betroffen. Die Wiedergabe der Information ist nicht möglich, solange die Aufmerksamkeit auf etwas anderes gerichtet ist.

- **Bewusste Verarbeitung:** Bei der bewussten Verarbeitung handelt es sich um eine Top-down-Verarbeitung. Es bestehen starke Aktivierungen in parietalen und frontalen Arealen. Alle Informationen können bewusst wiedergegeben werden.

Überträgt man diese drei Stufen der Verarbeitung von Wahrnehmung auf die Wahrnehmung des emotionalen Distraktors innerhalb des vorliegenden Dual-Task-Paradigmas, kann die erfolgte Beeinflussung des Sprachnetzwerkes erklärt werden: Die Bottom-up-Aktivierung könnte in der Amygdala initiiert worden sein, was aufgrund der linksseitig verstärkten Aktivierung der Amygdala in KO-E vermutet werden kann. Die für diesen Prozess benötigte Kapazität könnte anschließend das Sprachnetzwerk im Sinne einer verminderten Aktivierung der subkortikalen Strukturen beeinflusst haben. In diesem ist der linke Thalamus signifikant betroffen. Es ist sogar eine direkte Korrelation zwischen der Amygdala und dem Thalamus zu vermuten, denn durch den negativ-emotionalen Distraktor in KO-E hat die Amygdala linksseitig eine verstärkte und der linke Thalamus eine signifikant verminderte Gehirnaktivität aufgezeigt. Auch Pessoa beschreibt einen direkten Einfluss der Amygdala auf den Thalamus[131]. Der bestehende Effekt der verminderten Gehirnaktivität im kortikalen motorischen System des Sprachnetzwerkes könnte durch die von Dehaene u. a. beschriebene unterchwellige Verarbeitung erklärt werden. Diese findet laut Dehaene u. a. in den sensomotorischen Arealen statt, in denen dem Sprachnetzwerk – insbesondere im rechten primären Motorkortex und linken SMA – ebenfalls Ressourcen entzogen wurden. Im letzten Stadium der bewussten Wahrnehmung gehen Dehaene u. a. von einer im frontalen und parietalen Kortex stattfindenden Top-down-Verarbeitung aus[42]. Außerdem soll laut Hartikainen u. a. die automatische Verarbeitung von emotionalen Reizen vermehrt rechtsseitig Ressourcen binden, die anschließend für andere kognitive Aufgaben in der rechten Hemisphäre nicht mehr zur Verfügung stehen[129]. Wenn bei der gesunden Kontrollgruppe eine Top-down-Verarbeitung des negativ-emotionalen Distraktors in den rechtsseitigen frontalen und parietalen Arealen stattgefunden und sie Ressourcen gebunden hat, könnten diese das Sprachnetzwerk beeinflusst haben. Auf Basis dieser und der oben genannten Theorie könnte man annehmen, dass die rechtsseitig frontoparietal stattfindende bewusste Verarbeitung des emotionalen Distraktors zu einer verminderten Gehirnaktivität im rechten frontotemporalen extramotorischen Sprachnetzwerk der gesunden Kontrollgruppe geführt haben könnte.

Zusammenfassend könnten die signifikanten Ergebnisse mithilfe der verschiedenen Stufen der Wahrnehmung interpretiert werden; damit sind die nachfolgenden Hypothesen aufzustellen:

- **Unterschwellige Verarbeitung:** Die Aktivierung der Amygdala (links) stellt die induzierte Bottom-up-Aktivierung durch den emotionalen Distraktor dar. Diese beeinflusst das subkortikale motorische System (Thalamus links) des Sprachnetzwerkes.
- **Vorbewusste Verarbeitung:** Die vorbewusste Verarbeitung des emotionalen Distraktors findet insbesondere in den sensomotorischen Arealen statt, die das kortikale motorische System des Sprachnetzwerkes (primärer Motorkortex, SMA) beeinflusst.
- **Bewusste Verarbeitung:** Die bewusste Verarbeitung, die eine Top-down-Verarbeitung des emotionalen Distraktors widerspiegelt, findet in den rechtsseitigen parietalen und frontalen Arealen statt, wodurch insbesondere das rechtsseitige frontotemporale System (Gyrus frontalis inferior rechts, Gyrus temporalis superior rechts) beeinflusst wird.

Intragruppale Ergebnisse der Morbus-Parkinson-Patienten

In der Morbus-Parkinson-Gruppe bestand der Haupteffekt – eine geringere neuronale Aktivität im Sprachnetzwerk durch den negativ-emotionalen Distraktor – insbesondere im linkshemisphäralen Sprachnetzwerk. Innerhalb der ROIs waren – hypothesenkonform – insbesondere das kortikale (primärer Motorkortex, links > rechts) und das subkortikale motorische System (Thalamus rechts) betroffen. Das frontotemporale System wurde im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nicht signifikant beeinflusst.

In vielen Studien wird über eine verminderte Erkennungsrate von emotionalen Gesichtsausdrücken durch den Morbus Parkinson berichtet[61, 132, 133]. Dennoch existieren einige Studien, die keinen Unterschied zwischen Morbus-Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollgruppen gefunden haben[134, 135]. Wiederum andere fanden eine verminderte Erkennungsrate bezüglich spezifischer emotionaler Gesichtsausdrücke[136]. Beispielsweise fanden Gray und Tickle-Degen in ihrer Metaanalyse zu Morbus-Parkinson-Patienten stärkere Schwierigkeiten, negative Emotionen in Gesichtern zu erkennen[60]. Nach einer von Kalampokini u. a. durchgeführten Studie besteht durch den Morbus Parkinson eine generelle Verschlechterung der Erkennung von emotionalen Gesichtsausdrücken. Diese war jedoch vom Alter der Probanden und von der Dauer der Erkrankung abhängig. Bezüglich angewidelter Gesichtsausdrücke wurde in ihrer Studie eine minimal verminderte, jedoch nicht signifikant unterschiedliche Erkennungsrate bei Morbus-Parkinson-Patienten im Gegensatz zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt[137]. Demnach kann in der vorliegenden Studie davon ausgegangen werden, dass der Großteil der Morbus-Parkinson-Gruppe tendenziell in der Lage war, die angewiderten Gesichtsausdrücke ähnlich gut wie die Kontrollgruppe zu erkennen. Denn zum einen war die durchschnittliche Erkrankungsdauer der eingeschlossenen Morbus-Parkinson-Patienten mit 5,4 Jahren niedrig

und zum anderen zeigte eine durchgeführte Pilotstudie, dass Morbus-Parkinson-Patienten dieselben emotionalen Gesichtsausdrücke bei einer Anzeigedauer von 300 Millisekunden bewusst verarbeiten konnten. Auch die Ergebnisse der im Anschluss an die funktionellen MRT-Messungen durchgeführte Bewertung der emotionalen Gesichtsausdrücke zeigte keinen Unterschied zwischen Morbus-Parkinson- und Kontrollgruppe auf.

In einer weiteren fMRT-Studie über die Verarbeitung von emotionalen Bildern mit einer Stimulusdauer von drei Sekunden konnte in den behavioralen Daten gezeigt werden, dass die Morbus-Parkinson-Patienten alle Bilder hinsichtlich ihrer Valenz und der emotionalen Erregung ähnlich wie ihre Kontrollgruppe bewerteten. Hinsichtlich dieser Ergebnisse muss eine bewusste Wahrnehmung stattgefunden haben. Dabei zeigte sich im Vergleich der fMRT-Daten zwischen Erkrankten und der gesunden Kontrollgruppe, dass bilateral im Putamen verminderte und im rechten dorsomedialen präfrontalen Kortex verstärkte Aktivierungen bei den Morbus-Parkinson-Patienten bestanden[138]. Diese Ergebnisse lassen eine Veränderung der Top-down-Prozesse bei der Verarbeitung von emotionalen Bildern durch den Morbus Parkinson vermuten und präsentieren gleichzeitig mögliche neuronale Kompensationsmechanismen[138]. Übertragen auf die Ergebnisse ist anzunehmen, dass der emotionale Distraktor die oben genannten Kompensationsmechanismen – insbesondere im rechtsseitigen präfrontalen Kortex – ausgelöst haben könnte. In diesem Fall würde in diesen Gehirnarealen die kombinierte Aktivierung durch die Emotionswahrnehmung und die Sprachproduktion bestehen, weshalb womöglich keine Verminderung der Gehirnaktivität der rechtshemisphäralen frontotemporalen Sprachnetzwerkareale – wie in der Kontrollgruppe – gemessen wurde.

Weiterhin sind allgemeine Dual-Task-Schwierigkeiten durch den Morbus Parkinson beschrieben. Diese werden auf eine geringere Aufmerksamkeitskapazität, auf das geringere automatische Ausführen von Aufgaben und auf eine defekte zentrale Exekutivfunktion durch die Erkrankung zurückgeführt[139]. Pinto u. a. untersuchten in einer fMRT-Studie das separate und das kombinierte Ausführen von Handbewegungen und die Sprachproduktion bei Morbus-Parkinson-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe. Während die Kontrollgruppe bei der Kombination dieser Bewegungsausführungen die Summe der Gehirnaktivitäten aus Handbewegung und Sprache aufwies, zeigten die Morbus-Parkinson-Patienten die Gehirnaktivität, die bei ihnen in der separaten Handbewegung vorlag. Dieses Ergebnis wurde als Unfähigkeit der Morbus-Parkinson-Patienten interpretiert, zusätzliche Ressourcen beim Ausführen von zwei Aufgaben zu rekrutieren. Dieser durch die Erkrankung entstandene Kapazitätsverlust kann zu einer funktionellen Priorisierung auf eine Aufgabe in einem Dual-Task-Paradigma füh-

ren[140]. Da die aufgeführte Studie eine Dual-Task-Aufgabe innerhalb eines einzigen Netzwerkes, dem motorischen Netzwerk, untersuchte, kann sie nicht direkt auf unsere Studie übertragen werden. Dennoch lässt sie in Bezug auf das hier verwendete Dual-Task-Paradigma eine Priorisierung auf die Bilderbenennungsaufgabe vermuten. Dadurch könnte der Prozess der Emotionsverarbeitung auf einem niedrigen Level der Verarbeitung gestoppt oder abgebrochen worden sein. Überträgt man die signifikanten Ergebnisse der Morbus-Parkinson-Gruppe auf das oben genannte Modell von Dehaene u. a., könnten die signifikanten Ergebnisse folgendermaßen erklärt werden[42]:

- **Unterschwellige Verarbeitung:** Die Aktivierung der Amygdala (rechts) stellt die induzierte Bottom-up-Aktivierung durch den emotionalen Distraktor dar. Diese beeinflusst das subkortikale motorische System (Thalamus rechts) des Sprachnetzwerkes. Wie in der gesunden Kontrollgruppe könnte ebenfalls bei der Morbus-Parkinson-Gruppe eine Korrelation zwischen der Aktivierung der Amygdala durch den negativ-emotionalen Distraktor und dem daraus folgenden Ressourcenabzug aus dem Thalamus bestehen. Während diese Korrelation bei der Kontrollgruppe linksseitig zu sehen war, bestand sie bei den Morbus-Parkinson-Patienten rechtsseitig.
- **Vorbewusste Verarbeitung:** Die vorbereusste Verarbeitung des emotionalen Distraktors findet insbesondere in den sensomotorischen Arealen statt, die anschließend insbesondere das kortikale motorische System des Sprachnetzwerkes (primärer Motorkortex, links > rechts) beeinflusst.
- **Bewusste Verarbeitung:** Die bewusste Verarbeitung, die eine Top-down-Verarbeitung des emotionalen Distraktors widerspiegelt, findet normalerweise in den rechtsseitigen parietalen und frontalen Arealen statt, wodurch – wie in der Kontrollgruppe vermutet – das rechtsseitige frontotemporale System beeinflusst wurde. Da dieser Einfluss in den Ergebnissen der Morbus-Parkinson-Patienten – nach der Theorie der funktionellen Priorisierung innerhalb eines Dual-Task-Paradigmas – nicht zu sehen ist, könnte dieser letzte Schritt der bewussten Verarbeitung innerhalb des Paradigmas eventuell nicht, geringer oder seriell nach der Sprachproduktion stattgefunden haben.

Diese Annahmen können jedoch innerhalb des verwendeten Dual-Task-Paradigmas nicht sichergestellt werden, da bezüglich der Stufe der bewussten Verarbeitung keine Kontrolle im Paradigma existierte: Sowohl die Vorstudie über die Anzeigedauer des emotionalen Stimulus als auch die Bewertung der Gesichtsausdrücke hinsichtlich der Emotionalität fanden in einem Single-Task-Paradigma statt.

Neben den genannten Dual-Task-Schwierigkeiten zeigen Morbus-Parkinson-Patienten bereits in frühen Krankheitsstadien Defizite in den Top-down-Verarbeitungen von Wahrnehmungen auf[58, 59]. In weiter fortgeschrittenen Stadien kann ebenfalls die Bottom-up-Verarbeitung gestört sein. Als Ursache der Defizite der Top-down-Prozesse werden Störungen im striatal-frontalen System vermutet[58]. Peròn u. a. stellten die Annahme auf, dass sowohl die dopaminergen Bahnen als auch die Basalganglien in den Prozessen der Emotionsverarbeitung enthalten sind und aus diesem Grund eine verminderte Emotionsverarbeitung bei Morbus-Parkinson-Patienten besteht[57]. Darüber hinaus existiert ein genereller Unterschied zwischen Morbus-Parkinson-Patienten und älteren gesunden Menschen bezüglich der Top-down-Verarbeitung. Während Morbus-Parkinson-Patienten – wie oben beschrieben – Defizite[58, 59] und eine Veränderung in der Top-down-Verarbeitung[138] vorweisen, besteht bei älteren gesunden Menschen ein Defizit in der Suppression von Top-down-Prozessen[141]. Demzufolge könnte man vermuten, dass die älteren gesunden Probanden weniger in der Lage waren, die Top-down-Prozesse, die durch das Sehen der emotionalen Bilder abliefen, zu unterdrücken. Dies könnte zu einem deutlichen Einfluss dieser Prozesse auf die nachfolgende Aufgabe geführt haben. Bei den Morbus-Parkinson-Patienten könnte dieser Effekt durch die Defizite der Top-down-Verarbeitung der emotionalen Gesichtsausdrücke geringer ausgefallen sein, was wiederum dazu geführt haben könnte, dass der Einfluss des emotionalen Distraktors auf die rechtshemisphäralen frontotemporalen Areale geringer ausfiel als in der Kontrollgruppe.

Der zweite signifikante Interaktionseffekt ist die durch den emotionalen Distraktor verminderte Aktivierung des linksseitigen primären Motorkortex bei Morbus-Parkinson-Patienten. Beim strukturellen Vergleich des primären Motorkortex zwischen Morbus-Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen fallen allgemein nur selten Unterschiede auf, die in den meisten Fällen mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium oder zusätzlicher kognitiver Defizite verbunden sind. Hingegen sind funktionelle Veränderungen durch die Erkrankung häufig zu finden[142]. Beispielweise wurden eine verringerte Neurotransmitter-Innervation des primären Motorkortex aus dem Hirnstamm[143] und eine abnormale Synchronisation zwischen dem primären Motorkortex mit den Basalganglien gesehen[142]. Letztere abnormale Synchronisation stellt sich in einer reduzierten Konnektivität zwischen dem Putamen und dem primären Motorkortex [144, 145] sowie einer erhöhten Konnektivität zwischen dem Nucleus subthalamicus und dem primären Motorkortex dar[146]. Der direkte Einfluss eines emotionalen Distraktors auf den primären Motorkortex bei Morbus-Parkinson-Patienten ist jedoch kaum untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie weisen jedoch darauf hin, dass der linke primäre Motorkortex bei Morbus-

Parkinson-Patienten deutlich vulnerabler auf einen emotionalen Distraktor reagiert als bei gesunden Kontrollen.

Zusammenfassend kann die durch die Morbus-Parkinson-Erkrankung geringer ausfallende Beeinflussung der rechtshemisphären frontotemporalen Sprachnetzwerkareale durch benötigte Kompensationsareale für die Emotionsverarbeitung im Sinne des rechten dorsomedialen präfrontalen Kortex erklärt werden. Weitere Ursachen dürften in verminderten Dual-Task-Fähigkeiten verbunden mit der funktionellen Priorisierung auf die Sprachproduktion und in einem schlechteren Top-Down-Processing liegen. Dadurch findet die Stufe der bewussten Wahrnehmung des emotionalen Distraktors auf einem geringeren Niveau statt, wird nicht erreicht oder später fortgeführt. Der bei der Morbus-Parkinson-Gruppe verstärkte Einfluss des emotionalen Distraktors auf den linkshemisphären primären Motorkortex, der mit einer deutlichen verringerten Aktivierung bei der Sprachproduktion einherging, lässt dessen erhöhte Vulnerabilität auf negative Emotionen durch den Morbus Parkinson vermuten. Dieser Einfluss des emotionalen Distraktors auf das motorische Sprachnetzwerk spiegelte sich als behaviorales Korrelat im Sinne der verlängerten Antwortlatenzzeit in der Stimme wider.

4.4 Sprachproduktion unter emotionalem Einfluss

In diesem Abschnitt wird der laut den Ergebnissen bestehende deutliche Einfluss von Emotionen auf die Sprachproduktion auf Alltagssituationen übertragen. Dabei wird explizit auf die Fähigkeit der zwischenmenschlichen Kommunikation von Morbus-Parkinson-Patienten und anschließend kurz auf die des Menschen allgemein eingegangen.

Zwischenmenschliche Kommunikationsfähigkeit von Morbus-Parkinson-Patienten

Die erhöhte Vulnerabilität des primären Motorkortex auf Emotionen sowie die im Rahmen des Dual-Task Paradigmas vermutlich bestehenden Schwierigkeiten der Emotionsverarbeitung lassen eine Beeinträchtigung der zwischenmenschlichen Kommunikation von Morbus-Parkinson-Patienten vermuten, da eine jede Nachricht aus Inhalt und emotionalen Inhalt besteht[147]. Demnach würde die zwischenmenschliche Kommunikation, welche aus Emotionsverarbeitung und Sprachproduktion besteht, für Morbus-Parkinson-Patienten erschwert sein und könnte zu Verständigungsproblemen führen[147]. Dennoch weisen die Ergebnisse daraufhin, dass Morbus-Parkinson-Patienten in niedrigeren Krankheitsstadien in der Lage sind, sich sprachlich unter Einfluss eines emotionalen Distraktors auf ähnlich gutem Niveau wie unter einem neutralen Distraktor auszudrücken. Auch das separate bewusste Verarbeiten von emotionalen Gesichtsausdrücken scheint bei ihnen intakt zu sein, wenn ihnen die Zeit frei zur Verfügung steht.

Aufgrund der vermuteten Beeinträchtigung der zwischenmenschlichen Kommunikation durch den Morbus Parkinson sollten die sie umgebenden Menschen versuchen, ihre Kommunikation und ihr Verhalten beim Gespräch mit Morbus-Parkinson-Patienten anzupassen. Unter Anpassung ist eine Verminderung der Sprachgeschwindigkeit, ein Zulassen von Pausen und das Erläutern von emotionalen Inhalten einer Nachricht zu verstehen. Denn auf diese Weise könnte man die Verarbeitung der Emotionen und die der Sprachproduktion zeitlich voneinander trennen, wodurch die kognitive Interferenz zwischen diesen Aufgaben verringert werden würde. Zudem ist eine Verzögerung der Zunahme der zwischenmenschlichen Kommunikationsschwierigkeiten durch ein gezieltes Multitasking-Training vorstellbar.

Sprechen unter emotionalem Einfluss beim Menschen

Überträgt man die Ergebnisse dieser Studie auf die Menschheit, kann davon ausgegangen werden, dass die Verarbeitung von Emotionen während des Sprechens Ressourcen aus dem Sprachnetzwerk abzieht. Je nach zur Verfügung stehender Gesamtkapazität und der Höhe der benötigten Ressourcen kann die Vermutung aufgestellt werden, dass die Sprachproduktion unter emotionaler Verarbeitung leiden kann. Dieser Effekt ist auf behavioraler Ebene bei Menschen mit Sprechangst deutlich zu erkennen. Müssen diese beispielsweise vor einem Publikum sprechen, beginnen sie zu schwitzen und ihre Herzfrequenz steigt an[148]. Durch diese starke emotionale Reaktion bekommen sie Sprachprobleme, wie zum Beispiel in Form von Wortfindungsstörungen oder Stottern[149]. Ein hierfür bestehender Therapieansatz ist die kognitive Verhaltenstherapie.

4.5 Stärken und Limitationen der durchgeführten Studie

Im folgenden Abschnitt wird auf die Stärken und Limitationen dieser Studie eingegangen und eine Vorschau auf weitere Forschung gegeben.

Stärken

Die Auswahl der Probanden erfolgte anhand klarer Ein- und Ausschlusskriterien. Zudem fand eine sehr detaillierte Klassifizierung der Probanden statt. Mit der zusätzlichen Akquisition der behavioralen Daten war es möglich Verhaltensveränderungen durch die stattgefundenen Veränderungen im Gehirn festzustellen sowie den vom Paradigma gewünschten Effekt des emotionalen Einflusses auf das Sprechen in beiden Probandengruppen zu überprüfen.

Im verwendeten fMRT-Paradigma ist auf zwei verschiedene allgemein anerkannte und oft verwendete Aufgaben zurückgegriffen worden. Auf der einen Seite sind visuelle Stimuli zur Emotionserzeugung eingesetzt worden. Dafür wurden Fotografien emotionaler Gesichtsausdrücke verwendet, die in vielen fMRT-Studien über emotionale Verarbeitung benutzt wurden[49, 78, 150]. Ein Vorteil beim Gebrauch von Gesichtsausdrücken ist der eindeutig durchführbare Vergleich zwischen einem emotionalen und einem neutralen Gesichtsausdruck, da es sich jeweils um das gleiche Gesicht handelt. Hierdurch ist sichergestellt, dass sich rein der emotionale Impact des Bildes verändert. Auf der anderen Seite wurde für die Sprachproduktion auf eine Bilderbenennungsaufgabe zurückgegriffen. Auch diese Aufgabe ist in der fMRT-Forschung stark verbreitet[31, 151]. Die Auswahl der zu benennenden Bilder beschränkte sich auf gängige nicht-lebendige und nicht-essbare Alltagsgegenstände. Die Anzeigedauer der Stimuli wurde so gewählt, dass in Studien mit separater Emotionsverarbeitung oder Bilderbenennung klare Ergebnisse gewonnen werden konnten[84]. Neu am verwendeten Paradigma war das serielle Zusammenführen beider Aufgaben. Die beiden in diesem Paradigma verwendeten Konditionen zielen deutlich auf die Fragestellung der Studie ab, inwiefern ein negativ-emotionaler Distraktor Einfluss auf die Sprachnetzwerkareale beim Sprechen hat.

In der Auswertung der fMRT-Daten sind nur Events eingeschlossen worden, in denen die Probanden den Alltagsgegenstand korrekt mit einem Wort benannt haben. Auch das jeweilige vergleichende Event, das den entgegengesetzten emotionalen Inhalt trug, wurde herausgenommen, um keine Verfälschung der Ergebnisse zu erhalten. Bei der weiteren Analyse wurde sich auf die in der Fragestellung bezogenen Gehirnareale im Sinne von ROI-Analysen konzentriert. Die dafür genutzten ROIs wurden a priori auf Basis wissenschaftlicher Grundlage festgelegt. Für die Datenauswertung wurde auf die zwei in FSL möglichen und weit verbreiteten ROI-Auswertungsmethoden zurückgegriffen. Während die erste der Visualisierung und deskriptiven Beschreibung diente, war es mit der zweiten möglich, die erhaltenen Ergebnisse statistisch auf Signifikanz zu überprüfen.

Limitationen und Vorschau auf weitere Forschung

Neben den aufgeführten Stärken sind in dieser Studie einige Limitationen zu vermerken. Zunächst ist die Stichprobenanzahl von 17 in der Morbus-Parkinson-Gruppe und 24 bei der Kontrollgruppe zu nennen. In fMRT-Studien ist es aufgrund des Aufwands, der Kosten und der vielen bestehenden Ein- und Ausschlusskriterien schwierig, große Probandengruppen zu rekrutieren und zu untersuchen. Insbesondere gestaltet sich die Rekrutierung von Patienten schwierig, da diese oft aufgrund anderer Erkrankungen oder erfolgten Operationen nicht mit der Methode des fMRT untersucht werden können. Die Studie lieferte zwar signifikante Ergebnisse,

doch aufgrund der Probandenzahl kann die statistische Power der Effekte als verhältnismäßig gering eingeschätzt werden.

Zwischen den Konditionen bestand aufgrund des Slow-Event-related Studiendesigns mit 8,7 Sekunden ein langes Inter-Stimulus-Intervall. Innerhalb dieses Intervalls sahen die Probanden einen weißen Hintergrund. Auf diesem war kein Fixationskreuz abgebildet, wodurch die Probanden möglicherweise dazu neigten, ihre Augen umherschweifen zu lassen. Das Nutzen eines Fixationskreuzes ist ein oft angewandtes Verfahren in fMRT-Studien[64].

Außerdem bestand eine Unklarheit über das Stadium der bewussten Verarbeitung des Gesichtsausdruckes innerhalb des Dual-Task-Paradigmas. Denn in diesem existierte diesbezüglich keine Kontrolle in Form einer Aufgabe oder eines anschließenden Fragebogens bezüglich der präsentierten Gesichtsausdrücke. Auch die behavioralen Daten geben keine Auskunft über das Stadium der bewussten Verarbeitung innerhalb eines Dual-Task-Paradigmas, denn sowohl in der Vorstudie als auch in der Bewertungsaufgabe der emotionalen Gesichter wurden die Bilder alleine und nicht in Kombination mit einer zweiten Aufgabe gezeigt. Eine mögliche Option, um sicherzustellen, dass in beiden Gruppen eine Top-down-Verarbeitung der emotionalen Gesichtsausdrücke stattfindet, wäre eine Verlängerung der Anzeigedauer der emotionalen Gesichtsausdrücke. Zum einen würde in beiden Gruppen die Aufmerksamkeit in Richtung des ersten Stimulus verschoben werden und zum anderen hätten die Morbus-Parkinson-Patienten mehr Zeit, die Gesichter separat zu verarbeiten, bis die Bilderbenennungsaufgabe beginnt.

Für eine generelle Überprüfung des erhaltenen Haupteffekts wäre die Durchführung eines ähnlichen Paradigmas mit dem Unterschied von auditiven neutralen und negativ-emotionalen Distraktoren während der Sprachproduktion denkbar. Ein Vorteil bestünde in der Möglichkeit, beide Stimuli gleichzeitig abzuspielen, sodass man sicher von einem Dual-Task-Paradigma ausgehen kann.

Um Veränderungen der Interaktionen zwischen den einzelnen Arealen des Sprachnetzwerkes durch einen negativ-emotionalen Distraktor zu erhalten und diese intergruppal zu vergleichen, wäre eine Netzwerkanalyse dieser Daten möglich. In dieser würde die zeitliche Komponente der Aktivierungen zusätzlich untersucht und geprüft werden, welche Areale zum selben Zeitpunkt aktiviert werden. Über diese zeitliche Komponente könnten Rückschlüsse auf Interaktionen geschlossen werden. Auch eine Suche nach einem bestehenden Modulator, der durch den emotionalen Distraktor aktiviert wurde und daraufhin Areale des Sprachnetzwerkes deaktivierte, wäre sinnvoll.

5 Schlussfolgerung

Sowohl bei Morbus-Parkinson-Patienten als auch bei gesunden Kontrollprobanden bestand eine verminderte Gehirnaktivität in den Sprachnetzwerkarealen beim Sprechen nach einem negativ-emotionalen Distraktor. Bei der Morbus-Parkinson-Gruppe war dieser Effekt insbesondere in den linksseitigen kortikalen und subkortikalen motorischen Systemen des Sprachnetzwerkes zu finden. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte diesen Haupteffekt hingegen verstärkt im rechtshemisphärenalen frontotemporalen Sprachnetzwerk. Im Gruppenvergleich bestand dieser Effekt in der Morbus-Parkinson-Gruppe signifikant stärker im linksseitigen primären Motorkortex und signifikant vermindert im rechtsseitigen Gyrus temporalis superior.

Als Erklärung für die generelle Verminderung der Gehirnaktivität im Sprachnetzwerk beim Sprechen nach einem negativ-emotionalen Distraktor wird eine entstehende Interferenz zwischen emotionaler Verarbeitung und Sprachproduktion sowie eine daraus folgende Kapazitätsverteilung auf emotionale und sprachliche Zentren vermutet. Nach dieser Theorie würde die emotionale Verarbeitung Ressourcen aus dem Sprachnetzwerk abziehen. Als Erklärung für die zwischen beiden Gruppen unterschiedlich betroffenen Systeme des Sprachnetzwerkes wird eine erhöhte Vulnerabilität des primären Motorkortex auf Emotionen sowie eine geringere, abgebrochene oder zeitlich verzögerte bewusste Emotionswahrnehmung innerhalb der Dual-Task-Aufgabe durch die Morbus-Parkinson-Erkrankung vermutet. Die zweite Hypothese basiert auf beschriebenen Dual-Task-Schwierigkeiten[139] und einem verminderten Top-Down-Processing bei Morbus-Parkinson-Patienten[58, 59]. Gesunde ältere Menschen weisen hingegen eine verminderte Supprimierung von Top-Down-Prozessen auf[141]. Als Erklärungsmodell wurden folgende Annahmen aufgestellt:

- Die vorbewusste (Bottom-up-)Verarbeitung des negativ-emotionalen Distraktors, die in der Amygdala initiiert wird, zieht in beiden Gruppen Ressourcen aus dem subkortikalen motorischen System des Sprachnetzwerkes ab. Eine direkte Korrelation wird mit dem Thalamus vermutet.
- Die unterschwellige Verarbeitung des negativ-emotionalen Distraktors in den sensomotorischen Arealen zieht in beiden Gruppen Ressourcen aus dem kortikalen motorischen System des Sprachnetzwerkes ab, wobei der linksseitige primäre Motorkortex der Morbus-Parkinson-Gruppe vulnerabler ist und stärker beeinflusst wird.
- Eine bewusste (Top-down-)Verarbeitung des negativ-emotionalen Distraktors in den rechtsseitigen frontalen und parietalen Arealen führt zu einem Ressourcenabzug aus dem rechtsseitigen frontotemporalen System des Sprachnetzwerkes. Da dieser Einfluss

bei den Morbus-Parkinson-Patienten geringer ausfällt, wird eine – wie oben beschrieben – durch die Erkrankung veränderte, abgebrochene oder zeitlich verschobene bewusste Verarbeitung vermutet.

Diese Hypothesen, die in weiteren Studien zu untersuchen sind, lassen eine Beeinträchtigung der zwischenmenschlichen Kommunikationsfähigkeit von Morbus-Parkinson-Patienten vermuten. Um dem entgegenzuwirken, wird in der Kommunikation mit Morbus-Parkinson-Patienten eine Anpassung des eigenen Sprachstils sowie ein Multitasking-Training für die Erkrankten empfohlen.

6 Zusammenfassung

Deutsch

Morbus-Parkinson-Patienten leiden neben den klassischen motorischen zusätzlich an nicht-motorischen Symptomen, worunter Defizite in Sprachproduktion und der Emotionsdeutung gezählt werden. Da beide Prozesse während einer zwischenmenschlichen Konversation stattfinden, kann von einer deutlichen Einschränkung ausgegangen werden. Daher war das Ziel dieser Studie, den direkten Einfluss eines negativ-emotionalen Distraktors auf die Sprachnetzwerkareale während des Sprechens bei Morbus-Parkinson-Patienten zu untersuchen.

Dafür wurde eine fMRT-Studie mit 17 nicht-dementen und nicht-depressiven Morbus-Parkinson-Patienten und 24 gesunden Kontrollprobanden in ähnlichem Alter durchgeführt. Das Studienparadigma enthielt zwei Konditionen mit gleichem Aufbau. In diesen wurde zunächst entweder ein neutraler oder ein angewiderter Gesichtsausdruck für 300 Millisekunden gezeigt. Direkt im Anschluss erfolgte die Präsentation eines Alltagsgegenstandes (1 Sekunde), der laut benannt werden musste. Die fMRT-Daten sind ROI-basiert in FSL ausgewertet worden. Dafür sind a priori 7 ROIs aus dem Sprachnetzwerk festgelegt worden (M1, SMA, Thalamus, Putamen, Cerebellum, G. frontalis inf., G. temporalis sup., G. cinguli).

In beiden Probandengruppen verminderte sich durch den negativ-emotionalen Distraktor die Gehirnaktivität im Sprachnetzwerk. Innerhalb der gesunden Kontrollgruppe bestand dieser Effekt im motorischen (M1, Thalamus) sowie verstärkt im kompensatorischen rechtshemisphären extramotorischen System (G. frontalis inf., G. temporalis sup.). Im Vergleich hierzu war dieser Effekt in der Morbus-Parkinson-Gruppe im linkshemisphären M1 signifikant stärker und es bestanden keine signifikanten Veränderungen im extramotorischen System. Zur Erklärung des Haupteffektes wird eine Ressourcenverteilung der Gesamtkapazität auf emotionale Zentren und das Sprachnetzwerk vermutet. Zur Erklärung des bei den Morbus-Parkinson-Gruppe nicht vorhandenen Effekts im rechtshemisphären frontotemporalen System wird vermutet, dass eine verminderte, abgebrochene oder zeitlich verschobene Top-down-Verarbeitung des emotionalen Distraktors oder Dual-Task-Schwierigkeiten ursächlich sein könnten. Der stärkere emotionale Einfluss auf den linksseitigen M1 in der Morbus-Parkinson-Gruppe weist auf dessen möglicherweise bestehende stärkere Vulnerabilität hin. Als Ursache wird die funktionelle Veränderung des M1 durch die Erkrankung vermutet. Diese Hypothesen, die in weiteren Studien differenzierter zu untersuchen sind, lassen eine Beeinträchtigung der zwischenmenschlichen Kommunikationsfähigkeit durch den Morbus Parkinson vermuten.

English

Parkinson's disease (PD) patients suffer from the classic motor symptoms and additionally from non-motor symptoms which include deficits in speech production and the interpretation of emotions. Since both processes take place during an interpersonal conversation, a significant reduction in the quality of conversation can be assumed. Therefore, the purpose of this study was to investigate the direct impact of a negative emotional distractor on the speech network areas while speaking in PD patients.

For this purpose, an fMRI study was carried out with 17 non-demented and non-depressive PD patients and 24 healthy control subjects of a similar age. The study paradigm contained two conditions with the same structure. Initially, either a neutral or a disgusted facial expression was shown for 300 milliseconds, followed by an everyday object (1 second), which had to be named aloud. The fMRI data were analyzed ROI-based in FSL. To this end, 7 ROIs of the speech network were selected a priori (M1, SMA, Thalamus, Putamen, Cerebellum, G. frontalis inf., G. temporalis sup., G. cinguli).

In both groups, the negative emotional distractor reduced brain activity in the speech network. Within the healthy control group, this effect was found in the motor system (M1, thalamus) and, to a greater extent, in the compensatory right hemispherical extramotor system (G. frontalis inf., G. temporalis sup.). In comparison, in the PD group this effect was significantly stronger in the left hemispherical M1 and there were no significant changes in the extramotor system. Explaining the main effect, the total brain capacity is assumed to be distributed among the emotional and the voice network. A reduced, interrupted or postponed top-down processing of the emotional distractor or dual-task difficulties could explain the non-existent effect in the right hemispherical frontotemporal system in the PD group. The stronger emotional influence on the left hemispherical M1 in the PD group indicates a higher vulnerability. A reason might be the functional change in M1 due to the disease. These assumptions, which have to be investigated in more detail in future studies, suggest that PD interferes with interpersonal communication skills.

7 Literaturverzeichnis

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2002;14(2):223-36.
2. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. Annals of Neurology. 2008;64 Suppl 2:65-80.
3. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, Gupta A, Keri S, Polner B, Frank MJ, Jahanshahi M. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2016;68:727-40.
4. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. Neurodegenerative Disease Management. 2017;7(6):365-76.
5. Jost W. Nichtmotorische Symptome beim Morbus Parkinson. Der Nervenarzt. 2017;88(8):874-87.
6. Argaud S, Vérin M, Sauleau P, Grandjean D. Facial emotion recognition in Parkinson's disease: A review and new hypotheses. Movement Disorders. 2018;33(4):554-67.
7. Watzlawick P, Beavin JH, Jackson DD. Menschliche Kommunikation: Formen, Störungen, Paradoxien. 13 ed. Bern: Hogrefe Verlag; 1969.
8. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, Ansha MG, Brayne C, Choi J-YJ, Collado-Mateo D. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. The Lancet Neurology. 2018;17(11):939-53.
9. Bender A, Rémi J, Feddersen B, Fesl G. Neurologie. 1 ed. München: Urban & Fischer; 2013.
10. Gao Y, Nie K, Huang B, Mei M, Guo M, Xie S, Huang Z, Wang L, Zhao J, Zhang Y. Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. Neuroscience Letters. 2017;658:121-32.
11. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Steur ENJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of Aging. 2003;24(2):197-211.
12. Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of α -synuclein pathology in Lewy body disorders. Biochimica et Biophysica Acta -Molecular Basis of Disease. 2009;1792(7):730-40.
13. Schneider E. Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson. 2 ed. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2017.
14. DGN. S3-Leitlinie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom - Langfassung [AWMF-Leitlinie]. Marburg: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); 2016 [updated 01.01.2016; cited 2019 01.06.]. 2:[Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-010.html>].
15. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Movement Disorders. 2015;30(12):1591-601.
16. WHO. World Report on Ageing and Health. 1 ed. Luxemburg: World Health Organization; 2015.
17. Glisky EL. Changes in Cognitive Function in Human Aging. In: R. RD, editor. Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms. 1 ed. Boca Raton: CRC Press; 2007. p. 3-20.
18. DeCarli C, Massaro J, Harvey D, Hald J, Tullberg M, Au R, Beiser A, D'Agostino R, Wolf PA. Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal. Neurobiology of Aging. 2005;26(4):491-510.
19. Wilson RS, Beckett LA, Bennett DA, Albert MS, Evans DA. Change in cognitive function in older persons from a community population: relation to age and Alzheimer disease. Archives of Neurology. 1999;56(10):1274-9.

20. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*. 2010;21(3):187-222.
21. Keightley ML, Chiew KS, Winocur G, Grady CL. Age-related differences in brain activity underlying identification of emotional expressions in faces. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2007;2(4):292-302.
22. Sörös P, Bose A, Sokoloff LG, Graham SJ, Stuss DT. Age-related changes in the functional neuroanatomy of overt speech production. *Neurobiology of Aging*. 2011;32(8):1505-13.
23. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*. 2002;17(3):1394-402.
24. Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Que PASA? The posterior–anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*. 2007;18(5):1201-9.
25. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*. 2009;60:173-96.
26. Reuter-Lorenz PA, Park DC. How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychology Review*. 2014;24(3):355-70.
27. Reuter-Lorenz PA, Cappell KA. Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*. 2008;17(3):177-82.
28. Simonyan K, Ackermann H, Chang EF, Greenlee JD. New developments in understanding the complexity of human speech production. *Journal of Neuroscience*. 2016;36(45):11440-8.
29. Levelt WJM. *Speaking: from intention to articulation*. London: A Bradford Book; 1989.
30. Sörös P, Sokoloff LG, Bose A, McIntosh AR, Graham SJ, Stuss DT. Clustered functional MRI of overt speech production. *NeuroImage*. 2006;32(1):376-87.
31. Péran P, Cardebat D, Cherubini A, Piras F, Luccichenti G, Peppe A, Caltagirone C, Rascol O, Démonet J-F, Sabatini U. Object naming and action-verb generation in Parkinson's disease: a fMRI study. *Cortex*. 2009;45(8):960-71.
32. Huppelsberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch Physiologie*. 4 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
33. Fuertinger S, Horwitz B, Simonyan K. The functional connectome of speech control. *PLOS Biology*. 2015;13(7):e1002209.
34. Simonyan K, Horwitz B. Laryngeal motor cortex and control of speech in humans. *The Neuroscientist*. 2011;17(2):197-208.
35. Simonyan K, Fuertinger S. Speech networks at rest and in action: interactions between functional brain networks controlling speech production. *Journal of Neurophysiology*. 2015;113(7):2967-78.
36. Price CJ. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*. 2012;62(2):816-47.
37. Nebel A, Deuschl G. *Dysarthrie und Dysphagie bei Morbus Parkinson*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
38. Skodda S. Die Dysarthrie des Morbus Parkinson: Klinische Präsentation, pathophysiologische und diagnostische Aspekte. *Sprache· Stimme· Gehör*. 2015;39(04):182-6.
39. Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Zanetti M, Arévalo A, Cappa S, Padovani A. Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *European Journal of Neurology*. 2007;14(6):632-7.
40. Walsh B, Smith A. Linguistic complexity, speech production, and comprehension in Parkinson's disease: behavioral and physiological indices. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2011;54(3):787-803.

41. Katsuki F, Constantinidis C. Bottom-up and top-down attention: different processes and overlapping neural systems. *The Neuroscientist*. 2014;20(5):509-21.
42. Dehaene S, Changeux JP, Naccache L, Sackur J, Sergent C. Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends in Cognitive Science* 2006;10(5):204-11.
43. Vaitl D. Blick ins Gehirn: Wie Emotionen entstehen. *Giessener Universitätsblätter*. 2006;39:17-24.
44. Assogna F, Cravello L, Orfei MD, Cellupica N, Caltagirone C, Spalletta G. Alexithymia in Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016;28:1-11.
45. Beauregard M, Levesque J, Bourgouin P. Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(18):165-70.
46. Kohn N, Eickhoff SB, Scheller M, Laird AR, Fox PT, Habel U. Neural network of cognitive emotion regulation - an ALE meta-analysis and MACM analysis. *NeuroImage*. 2014;87:345-55.
47. Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JD. Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2002;14(8):1215-29.
48. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*. 2002;16(2):331-48.
49. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, Benedetti F, Abbamonte M, Gasparotti R, Barale F, Perez J, McGuire P, Politi P. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2009;34(6):418-32.
50. Gerdes AB, Wieser MJ, Alpers GW. Emotional pictures and sounds: a review of multimodal interactions of emotion cues in multiple domains. *Frontiers in Psychology*. 2014;5:e01351.
51. McDowell CL, Harrison DW, Demaree HA. Is right hemisphere decline in the perception of emotion a function of aging? *International Journal of Neuroscience*. 1994;79(1-2):1-11.
52. Calder AJ, Keane J, Manly T, Sprengelmeyer R, Scott S, Nimmo-Smith I, Young AW. Facial expression recognition across the adult life span. *Neuropsychologia*. 2003;41(2):195-202.
53. Keightley ML, Winocur G, Burianova H, Hongwanishkul D, Grady CL. Age effects on social cognition: faces tell a different story. *Psychology and Aging*. 2006;21(3):558-72.
54. Iidaka T, Okada T, Murata T, Omori M, Kosaka H, Sadato N, Yonekura Y. Age- related differences in the medial temporal lobe responses to emotional faces as revealed by fMRI. *Hippocampus*. 2002;12(3):352-62.
55. Gunning-Dixon FM, Gur RC, Perkins AC, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, Chan RM, Loughhead JW, Alsop DC, Maldjian J. Age-related differences in brain activation during emotional face processing. *Neurobiology of Aging*. 2003;24(2):285-95.
56. Bologna M, Fabbri G, Marsili L, Defazio G, Thompson PD, Berardelli A. Facial bradykinesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2013;84(6):681-5.
57. Péron J, Dondaine T, Le Jeune F, Grandjean D, Vèrin M. Emotional processing in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders*. 2012;27(2):186-99.
58. Flowers KA, Robertson C. Perceptual abnormalities in Parkinson's disease: top-down or bottom-up processes? *Perception*. 1995;24(10):1201-21.
59. Yoo HB, de la Concha EO, De Ridder D, Pickut BA, Vanneste S. The Functional Alterations in Top-Down Attention Streams of Parkinson's disease Measured by EEG. *Scientific Reports*. 2018;8(1):e10609.
60. Gray HM, Tickle-Degnen L. A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2010;24(2):176.
61. Ariatti A, Benuzzi F, Nichelli P. Recognition of emotions from visual and prosodic cues in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2008;29(4):219-27.

62. Benzagmout M, Boujraf S, Alami B, Amadou HA, El Hamdaoui H, Bennani A, Jaafari M, Rammouz I, Maaroufi M, Magoul R. Emotion processing in Parkinson's disease: a blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging study. *Neural Regeneration Research*. 2019;14(4):666-72.
63. Wabnegger A, Ille R, Schwingenschuh P, Katschnig-Winter P, Kögl-Wallner M, Wenzel K, Schienle A. Facial emotion recognition in Parkinson's disease: an fMRI investigation. *PLOS ONE* 2015;10(8):e0136110.
64. Dolcos F, McCarthy G. Brain systems mediating cognitive interference by emotional distraction. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(7):2072-9.
65. Poldrack RA, Farah MJ. Progress and challenges in probing the human brain. *Nature*. 2015;526(7573):371-9.
66. Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. 2008;453(7197):869-78.
67. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Radiologie*. 3 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
68. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?: eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 7 ed. Heidelberg: Springer; 2009.
69. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, McKinstry RC, Li T. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *RadioGraphics*. 2001;21(3):767-79.
70. Deichmann R. Principles of MRI and Functional MRI. In: Filippi M, editor. *fMRI Techniques and Protocols*. 2 ed. Totowa: Humana Press; 2009. p. 3-29.
71. Schöpf V. *Ein mathematisches Verfahren zur Detektion a priori unbekannter Signalverläufe in der funktionellen Magnetresonanztomographie [Dissertation]*. München: LMU München; 2008.
72. Zhong J, Kennan RP, Fulbright RK, Gore JC. Quantification of intravascular and extravascular contributions to BOLD effects induced by alteration in oxygenation or intravascular contrast agents. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1998;40(4):526-36.
73. Goebel R. Localization of Brain Activity using Functional Magnetic Resonance Imaging. In: Stippich C, editor. *Clinical Functional MRI*. 1 ed. Heidelberg: Springer; 2007. p. 9-51.
74. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Experimental design. In: Huettel SA, Song AW, McCarthy G, editors. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. 2 ed. Sunderland: Sinauer Associates; 2009. p. 293-329.
75. Oertel WH, Deuschl G, Poewe W, Oertel W. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. 1 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
76. DGAUM. S1-Leitlinie: Händigkeit – Bedeutung und Untersuchung [AWMF-Leitlinie]. Frankfurt am Main: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin; 2014 [updated 21.11.2014; cited 2019 21.06.]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/002-017.html>.
77. Kensinger EA, Schacter DL. Processing emotional pictures and words: effects of valence and arousal. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2006;6(2):110-26.
78. Langner O, Dotsch R, Bijlstra G, Wigboldus DHJ. Presentation and validation of the Radboud Faces Database. *Cognition and Emotion*. 2010;24(8):1377-88.
79. Lang S. *The influence of visual exposure to disgusted facial expression on speech production [Masterthesis]*. Groningen: University of Groningen; 2017.
80. Brodeur MB, Guérard K, Bouras M. Bank of standardized stimuli (BOSS) phase II: 930 new normative photos. *PLOS ONE* 2014;9(9):e106953.
81. Filliter JH, McMullen PA, Westwood D. Manipulability and living/non-living category effects on object identification. *Brain and Cognition*. 2005;57(1):61-5.
82. Leube DT, Erb M, Grodd W, Bartels M, Kircher TT. Activation of right fronto-temporal cortex characterizes the 'living' category in semantic processing. *Cognitive Brain Research*. 2001;12(3):425-30.

83. Williams LM, Liddell BJ, Rathjen J, Brown KJ, Gray J, Phillips M, Young A, Gordon E. Mapping the time course of nonconscious and conscious perception of fear: an integration of central and peripheral measures. *Human Brain Mapping*. 2004;21(2):64-74.
84. Thorpe S, Fize D, Marlot C. Speed of processing in the human visual system. *Nature*. 1996;381(6582):520-2.
85. Payne BK, Hall DL, Cameron CD, Bishara AJ. A process model of affect misattribution. *Personality and Social Psychology Bulletin*. 2010;36(10):1397-408.
86. Poldrack RA, Fletcher PC, Henson RN, Worsley KJ, Brett M, Nichols TE. Guidelines for reporting an fMRI study. *NeuroImage*. 2008;40(2):409-14.
87. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010;25(15):2649-53.
88. García-Batista ZE, Guerra-Peña K, Cano-Vindel A, Herrera-Martínez SX, Medrano LA. Validity and reliability of the Beck Depression Inventory (BDI-II) in general and hospital population of Dominican Republic. *PLOS ONE*. 2018;13(6):e0199750.
89. Herzberg P, Goldschmidt S, Heinrichs N. Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision. Report Psychologie. 2008;33(6):301-2.
90. Köllner V, Schauenburg H. Psychotherapie im Dialog-Diagnostik und Evaluation. 1 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
91. Robinson J. Edinburgh handedness inventory. In: Volkmar FR, editor. *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. New York: Springer; 2013. p. 1051-4.
92. Veale JF. Edinburgh handedness inventory–short form: a revised version based on confirmatory factor analysis. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*. 2014;19(2):164-77.
93. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-9.
94. Dalrymple-Alford J, MacAskill M, Nakas C, Livingston L, Graham C, Crucian G, Melzer T, Kirwan J, Keenan R, Wells S. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(19):1717-25.
95. Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. 2. New Jersey 1987. p. 153-63.
96. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez- Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R. Movement Disorder Society- sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS- UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*. 2008;23(15):2129-70.
97. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
98. Marchewka A, Zurawski L, Jednorog K, Grabowska A. The Nencki Affective Picture System (NAPS): introduction to a novel, standardized, wide-range, high-quality, realistic picture database. *Behavior Research Methods*. 2014;46(2):596-610.
99. Schneider F, Fink GR. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2 ed. Heidelberg: Springer; 2013.
100. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Signal, noise, and preprocessing of fMRI data. In: Huettel SA, Song AW, McCarthy G, editors. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. 2 ed. Sunderland: Sinauer Associates; 2009. p. 243-91.
101. Mayer J. Praat-Stimmprofil. In: lingphon.net, editor. 07/2019. p. 50.

102. Poldrack RA, Mumford JA, Nichols TE. Handbook of functional MRI data analysis. 1 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
103. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23 Suppl 1:208-19.
104. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*. 2002;17(3):143-55.
105. Caballero-Gaudes C, Reynolds RC. Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *NeuroImage*. 2017;154:128-49.
106. Sörös P, Hoxhaj E, Borel P, Sadohara C, Feige B, Matthies S, Müller HH, Bachmann K, Schulze M, Philipsen A. Hyperactivity/restlessness is associated with increased functional connectivity in adults with ADHD: a dimensional analysis of resting state fMRI. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):e43.
107. Pruim RH, Mennes M, Buitelaar JK, Beckmann CF. Evaluation of ICA-AROMA and alternative strategies for motion artifact removal in resting state fMRI. *NeuroImage*. 2015;112:278-87.
108. Pruim RH, Mennes M, van Rooij D, Llera A, Buitelaar JK, Beckmann CF. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage*. 2015;112:267-77.
109. Miller KL, Tijssen RH, Stikov N, Okell TW. Steady-state MRI: methods for neuroimaging. *Imaging in Medicine*. 2011;3(1):93-105.
110. Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. General multilevel linear modeling for group analysis in FMRI. *NeuroImage*. 2003;20(2):1052-63.
111. Woolrich MW, Behrens TE, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *NeuroImage*. 2004;21(4):1732-47.
112. Woolrich M. Robust group analysis using outlier inference. *NeuroImage*. 2008;41(2):286-301.
113. Worsley KJ. Statistical analysis of activation images. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, editors. *Functional MRI: an introduction to methods*. 1 ed. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 251-70.
114. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Statistical analysis: basic analyses. In: Huettel SA, Song AW, McCarthy G, editors. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. 2 ed. Sunderland: Sinauer Associates; 2009. p. 321-75.
115. Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, Fox PT, Evans AC, Toga AW, Mazziotta JC. Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Human Brain Mapping*. 1997;5(4):238-42.
116. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*. 2000;10(3):120-31.
117. Poldrack RA. Region of interest analysis for fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2007;2(1):67-70.
118. Eickhoff SB, Heim S, Zilles K, Amunts K. A systems perspective on the effective connectivity of overt speech production. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2009;367(1896):2399-421.
119. Koch I, Poljac E, Müller H, Kiesel A. Cognitive structure, flexibility, and plasticity in human multitasking - An integrative review of dual-task and task-switching research. *Psychological Bulletin*. 2018;144(6):557-83.
120. Calvo MG, Lundqvist D. Facial expressions of emotion (KDEF): Identification under different display-duration conditions. *Behavior Research Methods*. 2008;40(1):109-15.

121. Townsend JT, Fifić M. Parallel versus serial processing and individual differences in high-speed search in human memory. *Perception & Psychophysics*. 2004;66(6):953-62.
122. Fischer R, Plessow F. Efficient multitasking: parallel versus serial processing of multiple tasks. *Frontiers in Psychology*. 2015;6:e01366.
123. Strobach T, Torsten S. Mechanisms of practice-related reductions of dual-task interference with simple tasks: data and theory. *Advances in Cognitive Psychology*. 2017;13(1):28-41.
124. Poljac E, Kiesel A, Koch I, Müller H. New perspectives on human multitasking. *Psychological Research*. 2018;82(1):1-3.
125. Abernethy B. Dual-task methodology and motor skills research: some applications and methodological constraints. *Journal of Human Movement Studies*. 1988;14(3):101-32.
126. Vuilleumier P. Facial expression and selective attention. *Current Opinion in Psychiatry*. 2002;15(3):291-300.
127. Tulving E, Schacter DL. Priming and human memory systems. *Science*. 1990;247(4940):301-6.
128. Weiller C, Isensee C, Rijntjes M, Huber W, Müller S, Bier D, Dutschka K, Woods RP, Noth J, Diener HC. Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Annals of Neurology*. 1995;37(6):723-32.
129. Hartikainen K, Ogawa K, Knight R. Transient interference of right hemispheric function due to automatic emotional processing. *Neuropsychologia*. 2000;38(12):1576-80.
130. Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition*. 2001;79(1-2):1-37.
131. Pessoa L. A network model of the emotional brain. *Trends in Cognitive Sciences*. 2017;21(5):357-71.
132. Dujardin K, Blairy S, Defebvre L, Duhem S, Noël Y, Hess U, Destée A. Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2004;42(2):239-50.
133. Herrera E, Cueto F, Rodríguez-Ferreiro J. Emotion recognition impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;310(1-2):237-40.
134. Cohen H, Gagné M-H, Hess U, Pourcher E. Emotion and object processing in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*. 2010;72(3):457-63.
135. Pell MD, Leonard CL. Facial expression decoding in early Parkinson's disease. *Cognitive Brain Research*. 2005;23(2-3):327-40.
136. Assogna F, Pontieri FE, Cravello L, Peppe A, Pierantozzi M, Stefani A, Stanzione P, Pellicano C, Caltagirone C, Spalletta G. Intensity-dependent facial emotion recognition and cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2010;16(5):867-76.
137. Kalampokini S, Lyros E, Luley M, Schöpe J, Spiegel J, Bürmann J, Dillmann U, Fassbender K, Unger M. Facial emotion recognition in Parkinson's disease: association with age and olfaction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2018;40(3):274-84.
138. Moonen AJ, Weiss PH, Wiesing M, Weidner R, Fink GR, Reijnders JS, Weber WM, Leentjens AF. An fMRI study into emotional processing in Parkinson's disease: Does increased medial prefrontal activation compensate for striatal dysfunction? *PLOS ONE* 2017;12(5):e0177085.
139. Wu T, Hallett M. Dual task interference in Parkinson's disease. *US Neurology*. 2009;5(1):30-3.
140. Pinto S, Mancini L, Jahanshahi M, Thornton JS, Tripoliti E, Yousry TA, Limousin P. Functional magnetic resonance imaging exploration of combined hand and speech movements in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011;26(12):2212-9.
141. Gazzaley A, D'esposito M. Top- down modulation and normal aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1097(1):67-83.

142. Burciu RG, Vaillancourt DE. Imaging of motor cortex physiology in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2018;33(11):1688-99.
143. Lindenbach D, Bishop C. Critical involvement of the motor cortex in the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013;37(10):2737-50.
144. Helmich RC, Derikx LC, Bakker M, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cerebral Cortex*. 2010;20(5):1175-86.
145. Luo C, Song W, Chen Q, Zheng Z, Chen K, Cao B, Yang J, Li J, Huang X, Gong Q. Reduced functional connectivity in early-stage drug-naïve Parkinson's disease: a resting-state fMRI study. *Neurobiology of Aging*. 2014;35(2):431-41.
146. Baudrexel S, Witte T, Seifried C, von Wegner F, Beissner F, Klein JC, Steinmetz H, Deichmann R, Roeper J, Hilker R. Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus–motor cortex connectivity in Parkinson's disease. *NeuroImage*. 2011;55(4):1728-38.
147. Schuller BW, Batliner AM. *Computational Paralinguistics: Emotion, Affect and Personality in Speech and Language Processing*. 1 ed. Chichester: Wiley; 2013. 345 p.
148. Moscovitch DA, Suvak MK, Hofmann SG. Emotional response patterns during social threat in individuals with generalized social anxiety disorder and non-anxious controls. *Journal of Anxiety Disorders*. 2010;24(7):785-91.
149. Craig A, Tran Y. Fear of speaking: chronic anxiety and stammering. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2006;12(1):63-8.
150. Andersson F, Glaser B, Spiridon M, Debbané M, Vuilleumier P, Eliez S. Impaired activation of face processing networks revealed by functional magnetic resonance imaging in 22q11.2 deletion syndrome. *Biological Psychiatry*. 2008;63(1):49-57.
151. Cueto F, Gonzalez-Nosti M, Martínez C. The picture-naming task in the analysis of cognitive deterioration in Alzheimer's disease. *Aphasiology*. 2005;19(6):545-57.
152. Van Den Heuvel MP, Pol HEH. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*. 2010;20(8):519-34.

8 Anhang

8.1 Ausführliches Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	- 4 -
1.1	STAND DER FORSCHUNG.....	- 5 -
1.1.1	<i>Morbus Parkinson.....</i>	- 5 -
1.1.2	<i>Gesundes Altern (healthy aging).....</i>	- 8 -
1.1.3	<i>Sprachproduktion.....</i>	- 9 -
1.1.4	<i>Verarbeitung von Emotionen.....</i>	- 11 -
1.1.5	<i>Einfluss eines emotionalen Distraktors auf die Sprachproduktion.....</i>	- 14 -
1.2	METHODIK DER FUNKTIONELLEN MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE.....	- 14 -
1.2.1	<i>Magnetresonanztomographie.....</i>	- 15 -
1.2.2	<i>Gewichtungen und Echo-Planar-Imaging-Sequenz.....</i>	- 16 -
1.2.3	<i>BOLD-Effekt.....</i>	- 16 -
1.2.4	<i>Möglichkeiten des Studiendesigns.....</i>	- 18 -
1.2.5	<i>Studienparadigma.....</i>	- 19 -
1.3	FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN.....	- 19 -
2	METHODEN.....	- 21 -
2.1	ETHIKVOTUM UND REGISTRIERUNG.....	- 21 -
2.2	STUDIENDESIGN.....	- 21 -
2.2.1	<i>Strukturelle Rahmenbedingungen.....</i>	- 21 -
2.2.2	<i>Experimentelle Rahmenbedingungen.....</i>	- 23 -
2.3	DATENAKQUISITION.....	- 28 -
2.3.1	<i>Genereller Studienablauf.....</i>	- 28 -
2.3.2	<i>Fragebögen.....</i>	- 30 -
2.3.3	<i>Screening-Tests.....</i>	- 31 -
2.3.4	<i>Bewertung der emotionalen Gesichtsausdrücke.....</i>	- 32 -
2.3.5	<i>Audioaufnahmen und verwendete Mikrofone.....</i>	- 32 -
2.3.6	<i>Magnetresonanztomographie.....</i>	- 33 -
2.4	DATENANALYSE.....	- 35 -
2.4.1	<i>Vorgehensweise bei der statistischen Auswertung.....</i>	- 35 -
2.4.2	<i>Analyse der Fragebögen und Screening-Tests.....</i>	- 35 -
2.4.3	<i>Analyse der Bewertungen der Gesichtsausdrücke.....</i>	- 36 -
2.4.4	<i>Audioanalyse.....</i>	- 36 -
2.4.5	<i>Analyse der MRT- und fMRT-Datensätze.....</i>	- 38 -
3	ERGEBNISSE.....	- 49 -
3.1	PROBANDENPROFILE.....	- 49 -
3.2	BEHAVIORALE DATEN.....	- 50 -
3.2.1	<i>Bewertung der emotionalen Gesichtsausdrücke.....</i>	- 50 -
3.2.2	<i>Audioaufnahmen.....</i>	- 51 -
3.2.3	<i>Kopfbewegung.....</i>	- 52 -
3.3	fMRT-DATEN.....	- 52 -
3.3.1	<i>Gruppenanalyse über das gesamte Gehirn.....</i>	- 52 -
3.3.2	<i>Ergebnisse der ROI-Analysen.....</i>	- 55 -
4	DISKUSSION.....	- 61 -
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE UND DER ERGEBNISSE.....	- 61 -
4.2	KRITISCHE AUSEINANDERSETZUNG MIT DEM PARADIGMA.....	- 63 -

4.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	- 67 -
4.3.1	<i>Behaviorale Daten</i>	- 67 -
4.3.2	<i>fMRT-Daten</i>	- 68 -
4.4	SPRACHPRODUKTION UNTER EMOTIONALEM EINFLUSS	- 76 -
4.5	STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER DURCHGEFÜHRTEN STUDIE	- 77 -
5	SCHLUSSFOLGERUNG	- 80 -
6	ZUSAMMENFASSUNG	- 82 -
7	LITERATURVERZEICHNIS	- 84 -
8	ANHANG	- 92 -
8.1	AUSFÜHRLICHES INHALTSVERZEICHNIS	- 92 -
8.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	- 94 -
8.3	TABELLENVERZEICHNIS.....	- 94 -
8.4	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 95 -
8.5	EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	- 96 -
8.6	DANKSAGUNG	- 97 -
8.7	ERGÄNZENDES MATERIAL	- 98 -
8.7.1	<i>Koordinaten für die ROI-Analyse mit anschließendem statistischen Vergleich</i>	- 98 -
8.7.2	<i>Gruppenanalysen über das gesamte Gehirn</i>	- 99 -
8.7.3	<i>ROI-Gruppenanalysen über das Sprachnetzwerk (Kontrast n-e)</i>	- 102 -
8.7.4	<i>ROI-Gruppenanalysen über die emotionalen Zentren in Kontrast e-n</i>	- 104 -

8.2 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: BOLD-EFFEKT	- 17 -
ABBILDUNG 2: MÖGLICHKEITEN DES STUDIENDESIGNS	- 18 -
ABBILDUNG 3: AUSSCHNITT EINES FUNKTIONELLEN MRT-DURCHLAUFES	- 26 -
ABBILDUNG 4: BEISPIELE DER ERSTELLTEN BILDER.....	- 27 -
ABBILDUNG 5: ABFOLGE DER VERSCHIEDENEN MRT-SEQUENZEN	- 33 -
ABBILDUNG 6: BEISPIEL EINER AUDIOAUFNAHME UND DER BESTIMMTEN PARAMETER.....	- 37 -
ABBILDUNG 7: BEISPIELBILDER VOR UND NACH VORVERARBEITUNG DER T1-GEWICHTETEN STRUKTURELLEN AUFNAHMEN	- 39 -
ABBILDUNG 8: BEISPIELBILD DER FIELDMAP.....	- 39 -
ABBILDUNG 9: BEISPIELBILDER VOR UND NACH VORVERARBEITUNG DER T2*-GEWICHTETEN FUNKTIONELLEN AUFNAHMEN	- 40 -
ABBILDUNG 10: MASKE ÜBER AREALE DES SPRACHNETZWERKES.....	- 46 -
ABBILDUNG 11: BEISPIELE DER ERSTELLTEN MASKEN FÜR DIE ROI-ANALYSE	- 47 -
ABBILDUNG 12: GEHIRNAKTIVITÄT WÄHREND DES SPRECHENS NACH EINEM NEUTRALEN UND NACH EINEM NEGATIV-EMOTIONALEN DISTRAKTOR BEI MORBUS-PARKINSON-PATIENTEN	- 54 -
ABBILDUNG 13: GEHIRNAKTIVITÄT WÄHREND DES SPRECHENS NACH EINEM NEUTRALEN UND NACH EINEM NEGATIV-EMOTIONALEN DISTRAKTOR IN DER GESUNDEN KONTROLLGRUPPE.....	- 54 -
ABBILDUNG 14: GEHIRNAKTIVITÄT WÄHREND DES SPRECHENS NACH EINEM NEUTRALEN UND NACH EINEM NEGATIV-EMOTIONALEN DISTRAKTOR IN DEN AREALEN DES SPRACHNETZWERKES BEI DEN MORBUS-PARKINSON-PATIENTEN	- 55 -
ABBILDUNG 15: GEHIRNAKTIVITÄT WÄHREND DES SPRECHENS NACH EINEM NEUTRALEN UND NACH EINEM NEGATIV-EMOTIONALEN DISTRAKTOR IN DEN AREALEN DES SPRACHNETZWERKES IN DER GESUNDEN KONTROLLGRUPPE	- 55 -
ABBILDUNG 16: GEHIRNAKTIVITÄT IN AREALEN DES SPRACHNETZWERKES IN KONTRAST N-E BEI DEN MORBUS-PARKINSON-PATIENTEN	- 56 -
ABBILDUNG 17: GEHIRNAKTIVITÄT IN AREALEN DES SPRACHNETZWERKES IN KONTRAST N-E IN DER KONTROLLGRUPPE.....	- 57 -

8.3 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: VERWENDETE MRT- UND FMRT-PARAMETER.....	- 34 -
TABELLE 2: LISTEN DER ERKLÄRUNGSVARIABLEN.....	- 42 -
TABELLE 3: KONDITIONEN UND KONTRASTE INNERHALB DER GRUPPEN.....	- 43 -
TABELLE 4: PROBANDENPROFILE	- 49 -
TABELLE 5: ERGEBNISSE DER QUALITATIV HOCHWERTIGEN AUDIOAUFNAHMEN	- 51 -
TABELLE 6: GEHIRNREGIONEN DER AKTIVITÄTSMAXIMA VON KO-N UND KO-E BEIDER PROBANDENGRUPPEN	- 53 -
TABELLE 7: MITTELWERTE DER DURCHSCHNITTlichen AKTIVIERUNGEN DER ROIS	- 58 -
TABELLE 8: ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG DER ROIS	- 59 -

8.4 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse
BDI-II	Beck Depression Inventar – II
BOLD	blood-oxygenation-level-dependent
BOSS	Bank of Standardized Stimuli
CRUNCH	compensation-rated utilization of neural circuit hypothesis
DRKS	deutsches Register klinischer Studien
EPI	Echo-Planar-Imaging
EV	Erklärungsvariable
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FM	fieldmap
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSL	FMRIBs Software Library
G.	Gyrus
HAROLD	hemispheric asymmetry reduction in older adults
HB	Hintergrundbild
inf.	inferior
L-Dopa	Levodopamin
KO-E	Kondition E (angewidelter Gesichtsausdruck + Sprachproduktion)
KO-N	Kondition N (neutraler Gesichtsausdruck + Sprachproduktion)
M	Mittelwert
M.	Morbus
M1	primärer Motorkortex
MNI	Montreal Neurological Institute
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MP	Morbus Parkinson Gruppe
MP RAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
PASA	posterior-anterior shift in aging
PC	Computer
R	Spanne
ROI	Region von Interesse
SD	Standardabweichung
SMA	Supplementär-motorisches Areal
STAC	Scaffolding Theory of Aging an Cognition
sup.	superior
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
KG	Kontrollgruppe
Z-Wert	Maßangabe der Signalstärke eines Voxels

8.5 Eigenständigkeitserklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die allgemeinen Prinzipien wissenschaftlicher Arbeit und Veröffentlichungen, wie sie in den Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg festgelegt sind, befolgt habe.

Oldenburg, den 01. Mai 2020

Simon Lang

8.6 Danksagung

Diese im Rahmen meiner Dissertation durchgeführte fMRT-Studie hätte ohne die Unterstützung zahlreicher Personen in dieser Form nicht realisiert werden können. Deswegen möchte ich mich an dieser Stelle für die vielfältig erfahrene Hilfe herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Witt, der stets ansprechbar war und meine Arbeit mit viel Verständnis unterstützte. Alleine durch seine sehr hohen wissenschaftlichen Kenntnisse und Ansprüche sowie durch seine konstruktiven Anregungen konnte ich diese Promotionsarbeit auf einem solch hohen wissenschaftliche Level durchführen. Ebenso danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. Peter Sörös, der mich seit über drei Jahren wissenschaftlich begleitet, für seine inhaltlichen Anregungen und seine sehr gute Unterstützung hinsichtlich der methodischen Durchführung dieser fMRT-Studie.

Für die tägliche Zusammenarbeit danke ich besonders meinem ehemaligen Kommilitonen und nun ärztlichen Kollegen sowie sehr guten Freund Maximilian Corsten. Er war mit seiner Zuverlässigkeit und Motivation der perfekte Partner zur Durchführung dieser sehr umfangreichen Studie. Zusammen konnten wir viele Probleme und Fragen lösen, an denen man alleine verzweifelt wäre.

Für die Bedienung des MRTs und den netten Gesprächen während der MRT-Messtage danke ich den Medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Gülsen Yanc und Frau Katharina Grothe. Außerordentlich positiv sind mir die verpflegerischen Maßnahmen von Frau Gülsen Yanc in Erinnerung geblieben. Dafür gilt ihr ein besonderer Dank.

Für die formellen Hinweise zum Verfassen von wissenschaftlichen Arbeiten und die grammatikalischen Korrekturen meiner Promotionsarbeit danke ich vielmals meinem Freund Robin Janzik.

Zuletzt danke ich meinen Eltern Eva Lang und Christian Deterding sowie meiner Schwester Johanna Lang für ihr großes Engagement und ihre stetige Unterstützung seit Anfang des Studiums. Ohne ihre sowohl finanzielle als auch seelische Unterstützung wäre das Studium und die Promotion nicht möglich gewesen.

8.7 Ergänzendes Material

8.7.1 Koordinaten für die ROI-Analyse mit anschließendem statistischen Vergleich

Morbus-Parkinson-Gruppe				MNI-Koordinaten		
Region	x	y	z	X	Y	Z
Cerebellum Lobus VI links	-18	-68	-14	54	29	29
Cerebellum Lobus VI rechts	28	-60	-24	31	33	24
Gyrus cinguli anterior links	-8	12	34	49	69	53
Gyrus cinguli anterior rechts	6	2	50	42	64	61
Gyrus cinguli posterior links	-12	-66	8	51	30	40
Gyrus cinguli posterior rechts	24	-58	8	33	34	40
Gyrus frontalis inferior pars opercularis links	-50	10	-4	70	68	34
Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	50	10	4	20	68	38
Gyrus frontalis inferior pars triangularis links	-52	12	-4	71	69	34
Gyrus frontalis inferior pars triangularis rechts	34	20	8	28	73	40
Putamen links	-18	6	4	54	66	38
Putamen rechts	18	4	4	36	65	38
Primärer Motorcortex anterior links	-50	-4	52	70	61	62
Primärer Motorcortex anterior rechts	56	0	40	17	63	56
Primärer Motorcortex posterior links	-60	-8	32	75	59	52
Primärer Motorcortex posterior rechts	56	0	38	17	63	55
Thalamus links	-18	-24	-6	54	51	33
Thalamus rechts	10	-22	-4	40	52	34
Gyrus temporalis superior anterior links	-54	8	-6	72	67	33
Gyrus temporalis superior anterior rechts	66	6	-4	12	66	34
Gyrus temporalis superior posterior links	-46	-34	16	68	46	44
Gyrus temporalis superior posterior rechts	54	-32	6	18	47	39
Supplementärer Motorcortex links	0	0	64	45	63	68
Supplementärer Motorcortex rechts	10	0	72	40	63	72

Kontrollgruppe				MNI-Koordinaten		
Region	x	y	z	X	Y	Z
Cerebellum Lobus VI links	-34	-50	-20	62	38	26
Cerebellum Lobus VI rechts	26	-60	-18	32	33	27
Gyrus cinguli anterior links	-4	4	52	47	65	62
Gyrus cinguli anterior rechts	8	22	42	41	74	57
Gyrus cinguli posterior links	-4	-18	26	47	54	49
Gyrus cinguli posterior rechts	6	-26	24	42	50	48
Gyrus frontalis inferior pars opercularis links	-46	8	18	68	67	45
Gyrus frontalis inferior pars opercularis rechts	54	8	-4	18	67	34
Gyrus frontalis inferior pars triangularis links	-30	24	6	60	75	39
Gyrus frontalis inferior pars triangularis rechts	32	26	2	29	76	37
Putamen links	-28	16	6	59	71	39
Putamen rechts	28	18	6	31	72	39
Primärer Motorcortex anterior links	-58	2	28	74	64	50
Primärer Motorcortex anterior rechts	52	-10	40	19	58	58
Primärer Motorcortex posterior links	-58	2	26	74	64	49
Primärer Motorcortex posterior rechts	52	-10	40	19	58	56
Thalamus links	-12	-14	0	51	56	36
Thalamus rechts	12	-18	0	39	54	36
Gyrus temporalis superior anterior links	-56	-2	0	73	62	36
Gyrus temporalis superior anterior rechts	66	-16	6	12	55	39
Gyrus temporalis superior posterior links	-52	-26	2	71	50	37
Gyrus temporalis superior posterior rechts	66	-22	6	12	52	39
Supplementärer Motorcortex links	-6	0	62	48	63	67
Supplementärer Motorcortex rechts	8	2	66	41	64	69

8.7.2 Gruppenanalysen über das gesamte Gehirn

8.7.2.1 Morbus Parkinson Gruppenanalysen über das gesamte Gehirn

KO-N (neutraler Gesichtsausdruck + Sprachproduktion)

Cluster-basierte Analyse, $Z = 3,1$, $P = 0,01$

Aktiviertes Areal	Seite	x	y	z	Z-Wert	Cluster	Voxelanzahl
Cerebellum, Lobus anterior	L	-46	-52	-22	7,35	10	4631
Cerebellum, Lobus posterior	R	16	-62	-12	6,76	10	4631
Cerebellum, Lobus posterior	L	-42	-66	-22	6,61	10	4631
Cerebellum, Lobus posterior	R	14	-72	-18	6,61	10	4631
Gyrus fusiformis	L	-50	-70	-12	6,5	10	4631
Cerebellum, Lobus anterior	R	38	-44	-22	6,5	10	4631
Gyrus praecentralis	L	-58	4	8	6,96	9	3369
Gyrus praecentralis	L	-58	6	26	6,71	9	3369
Gyrus inferior frontalis	L	-56	18	-2	6,46	9	3369
Gyrus praecentralis	L	-46	-10	44	6,32	9	3369
Inselrinde	L	-44	12	-2	5,65	9	3369
Gyrus inferior frontalis	L	-58	12	0	5,43	9	3369
Gyrus frontalis superior	L	-12	-8	72	5,81	8	2324
Gyrus frontalis superior	R	14	4	74	5,79	8	2324
Gyrus frontalis superior	L	-4	18	50	5,57	8	2324
Gyrus frontalis medius	R	2	14	44	5,46	8	2324
Gyrus frontalis medius	L	0	0	64	5,37	8	2324
Gyrus frontalis superior	L	-14	-6	68	5,16	8	2324
Gyrus praecentralis	R	66	6	4	7,75	7	2040
Gyrus praecentralis	R	60	4	2	7,28	7	2040
Lobus temporalis	R	60	12	-2	7,15	7	2040
Gyrus praecentralis	R	60	10	10	7,01	7	2040
Inselrinde	R	52	14	0	5,19	7	2040
Inselrinde	R	42	2	2	5,12	7	2040
Lobus occipitalis, Cuneus	L	-14	-84	40	5,46	6	763
Lobus occipitalis, Cuneus	L	-4	-88	42	5,41	6	763
Lobus occipitalis, Cuneus	L	-8	-96	28	4,56	6	763
Gyrus occipitalis medius	L	-30	-90	26	4,12	6	763
Lobus occipitalis, Cuneus	L	-12	-98	28	4,03	6	763
Lobus occipitalis, Cuneus	L	-6	-88	34	3,93	6	763
Gyrus occipitalis medius	R	42	-84	18	5,63	5	451
Gyrus occipitalis medius	R	48	-84	10	4,96	5	451
Gyrus occipitalis inferior	R	50	-86	-2	4,56	5	451
Gyrus occipitalis medius	R	54	-82	-2	4,43	5	451
Gyrus occipitalis medius	R	56	-70	-10	4,37	5	451
Gyrus occipitalis medius	R	58	-74	-8	4,17	5	451
Cerebellum, Lobus posterior	R	12	-72	-48	5,35	4	277
Cerebellum, Lobus posterior	R	18	-74	-50	5,13	4	277
Cerebellum, Lobus posterior	R	20	-64	-46	4,64	4	277
Cerebellum, Lobus posterior	R	10	-66	-48	4,42	4	277
Cerebellum, Lobus posterior	R	10	-86	-48	4,42	4	277
Cerebellum, Lobus posterior	R	14	-64	-48	4,35	4	277
Inselrinde	L	-38	18	4	5,54	3	238
Inselrinde	L	-36	22	4	4,99	3	238
Lobus frontalis	L	-28	20	12	4,49	3	238
Lobus frontalis	L	-34	30	2	4,4	3	238
Lobus frontalis	L	-34	28	-6	4,32	3	238
Inselrinde	L	-32	22	4	4,3	3	238
Cerebellum, Lobus posterior	L	-16	-64	-46	5,03	2	233
Cerebellum, Lobus posterior	L	-30	-52	-48	4,61	2	233
Cerebellum, Lobus posterior	L	-8	-68	-50	4,29	2	233
Cerebellum, Lobus posterior	L	-22	-62	-46	4,24	2	233
Cerebellum, Lobus posterior	L	-18	-64	-50	4,17	2	233
Cerebellum, Lobus posterior	L	-36	-54	-48	3,99	2	233
Gyrus parahippocampalis	L	-32	-18	-24	4,73	1	232
Gyrus parahippocampalis	L	-32	-14	-26	4,64	1	232
Lobus temporalis	L	-30	-4	-30	4,5	1	232

Anhang

Lobus temporalis	L	-34	-2	-32	4,31	1	232
Lobus temporalis	L	-38	-16	-24	4,28	1	232
Lobus temporalis	L	-36	-14	-30	4,19	1	232

KO-E (angewidelter Gesichtsausdruck + Sprachproduktion) Cluster-basierte Analyse, $Z = 3,1$, $P = 0,01$

Aktiviertes Areal	Seite	x	y	z	Z-Wert	Cluster	Voxelanzahl
Gyrus temporalis superior	L	-66	-22	8	6,51	6	2803
Inselrinde	L	-36	-10	16	5,73	6	2803
Gyrus frontalis inferior	L	-54	16	-2	5,7	6	2803
Gyrus temporalis superior	L	-52	-34	14	5,63	6	2803
Gyrus praecentralis	L	-64	4	26	5,56	6	2803
Gyrus postcentralis	L	-46	-20	44	5,55	6	2803
Gyrus fusiformis	L	-46	-62	-14	7,02	5	2630
Gyrus occipitalis medius	L	-46	-66	-4	6,79	5	2630
Cerebellum, Lobus anterior	L	-20	-60	-24	6,23	5	2630
Gyrus fusiformis	L	-46	-58	-14	6,15	5	2630
Cerebellum, Lobus posterior	L	-18	-64	-18	6,09	5	2630
Gyrus temporalis inferior	L	-44	-66	2	5,93	5	2630
Gyrus frontalis medius	L	-4	-12	70	5,75	4	1944
Gyrus frontalis superior	R	2	18	56	5,48	4	1944
Gyrus cinguli	R	6	6	42	5	4	1944
Gyrus frontalis superior	L	-14	2	74	4,99	4	1944
Gyrus cinguli	L	-4	16	38	4,82	4	1944
Gyrus frontalis medius	R	12	2	56	4,78	4	1944
Gyrus praecentralis	R	62	6	2	7,64	3	1589
Gyrus praecentralis	R	52	2	58	6,06	3	1589
Inselrinde	R	40	2	2	5,89	3	1589
Gyrus frontalis inferior	R	62	12	26	4,81	3	1589
Gyrus temporalis superior	R	66	0	-4	4,8	3	1589
Inselrinde	R	36	2	6	4,74	3	1589
Lobus occipitalis, Cuneus	L	-8	-86	42	4,28	2	381
Lobus parietalis, Precuneus	L	-22	-78	40	4,1	2	381
Gyrus occipitalis medius	L	-32	-92	12	4,09	2	381
Gyrus occipitalis medius	L	-28	-90	26	4,07	2	381
Lobus occipitalis, Cuneus	L	-4	-82	42	3,97	2	381
Lobus occipitalis, Cuneus	L	-4	-82	36	3,95	2	381
Gyrus parahippocampalis	R	36	-28	-26	5,53	1	268
Lobus temporalis	R	42	-22	-26	4,89	1	268
Gyrus parahippocampalis	R	40	-28	-22	4,74	1	268
Gyrus parahippocampalis	R	36	-18	-30	4,72	1	268
Gyrus parahippocampalis	R	40	-26	-30	4,52	1	268
Gyrus parahippocampalis	R	42	-26	-26	4,33	1	268

Kontrast n-e (KO-N – KO-E) Cluster-basierte Analyse, $Z = 2,3$, $P = 0,05$

Aktiviertes Areal	Seite	x	y	z	Z-Wert	Cluster	Voxelanzahl
Lobus occipitalis, Cuneus	L	-12	-100	16	3,38	1	816
Gyrus occipitalis medius	R	38	-88	18	3,22	1	816
Lobus occipitalis, Cuneus	R	14	-86	12	3,2	1	816
Gyrus occipitalis medius	R	38	-80	10	3,11	1	816
Gyrus occipitalis medius	R	18	-88	18	3	1	816
Gyrus occipitalis medius	R	12	-94	18	2,99	1	816

8.7.2.2 Gruppenanalysen der gesunden Kontrollgruppe über das gesamte Gehirn

KO-N (neutraler Gesichtsausdruck + Sprachproduktion)

Cluster-basierte Analyse, $Z = 3,1$, $P = 0,01$

Region	Seite	x	y	z	Z-Wert	Cluster	Voxelanzahl
Cerebellum, Lobus anterior	R	14	-62	-24	8,01	8	14570
Gyrus temporalis inferior	L	-52	-64	-8	7,94	8	14570
Cerebellum, Lobus posterior	R	32	-72	-22	7,87	8	14570
Gyrus occipitalis medius	R	50	-63	-6	7,85	8	14570
Gyrus fusiformis	R	52	-68	-14	7,75	8	14570
Lobus parietalis, Precuneus	L	-16	-84	48	7,69	8	14570
Gyrus frontalis inferior	L	-56	16	-5	9,56	7	8829
Gyrus temporalis superior	L	-56	10	-1	8,84	7	8829
Gyrus praecentralis	L	-52	8	48	7,95	7	8829
Gyrus frontalis inferior	L	-46	24	2	7,83	7	8829
Gyrus praecentralis	L	-48	4	52	7,5	7	8829
Gyrus frontalis medius	L	-52	12	36	6,98	7	8829
Gyrus frontalis inferior	R	49	12	22	8,91	6	4250
Gyrus praecentralis	R	54	8	2	6,8	6	4250
Gyrus frontalis inferior	R	42	26	-2	6,51	6	4250
Gyrus frontalis inferior	R	38	32	2	5,79	6	4250
Gyrus praecentralis	R	70	-10	34	5,78	6	4250
Gyrus praecentralis	R	41	-16	32	5,45	6	4250
Gyrus frontalis medius	L	-6	0	62	5,5	5	3531
Gyrus frontalis medius	L	-8	-6	60	5,41	5	3531
Gyrus frontalis medius	R	12	16	46	5,33	5	3531
Gyrus frontalis medius	L	-4	4	52	5,26	5	3531
Gyrus cinguli	L	0	26	30	5,23	5	3531
Gyrus cinguli	L	-6	18	42	5,19	5	3531
Thalamus	L	-10	-22	0	5,1	4	380
Thalamus	L	-6	-18	0	5,04	4	380
Hirnstamm	L	-6	-20	-10	4,8	4	380
Thalamus	L	-12	-14	0	4,7	4	380
Hirnstamm	L	-4	-24	-8	4,55	4	380
Hirnstamm	L	-4	-26	-4	4,47	4	380
Cerebellum, Lobus posterior	R	6	-80	-36	5,45	3	375
Cerebellum, Lobus posterior	R	14	-64	-52	4,89	3	375
Cerebellum, Lobus posterior	R	24	-74	-50	4,82	3	375
Cerebellum, Lobus posterior	R	26	-58	-50	4,73	3	375
Cerebellum, Lobus posterior	R	10	-68	-48	4,73	3	375
Cerebellum, Lobus posterior	R	22	-66	-50	4,73	3	375
Thalamus	R	8	-18	2	5,35	2	305
Globus pallidus	R	30	-18	2	4,68	2	305
Thalamus	R	16	-16	2	4,55	2	305
Thalamus	R	12	-14	0	4,42	2	305
Hirnstamm	R	14	-20	-4	4,37	2	305
Globus pallidus	R	34	-14	-2	4,33	2	305
Cerebellum, Lobus posterior	L	-14	-72	-52	4,73	1	225
Cerebellum, Lobus posterior	L	-24	-64	-46	4,56	1	225
Cerebellum, Lobus posterior	L	-16	-60	-52	4,45	1	225
Cerebellum, Lobus posterior	L	-10	-68	-52	4,41	1	225
Cerebellum, Lobus posterior	L	-16	-68	-44	4,25	1	225
Cerebellum, Lobus posterior	L	-20	-60	-52	4,16	1	225

KO-E (angewidelter Gesichtsausdruck + Sprachproduktion)

Cluster-basierte Analyse, $Z = 3,1$, $P = 0,01$

Region	Seite	x	y	z	Z-Wert	Cluster	Voxelanzahl
Cerebellum, Lobus posterior	R	34	-78	-16	9,69	6	12976
Cerebellum, Lobus posterior	R	16	-64	-22	6,99	6	12976
Gyrus fusiformis	L	-54	-64	-12	6,28	6	12976
Cerebellum, Lobus posterior	R	44	-76	-18	6,2	6	12976
Cerebellum, Lobus posterior	R	36	-72	-20	6,05	6	12976

Anhang

Cerebellum, Lobus posterior	L	-26	-70	-18	6,04	6	12976
Gyrus frontalis inferior	L	-54	18	-2	7,65	5	7991
Gyrus frontalis medius	L	-50	30	24	6,88	5	7991
Gyrus frontalis medius	L	-44	30	26	6,82	5	7991
Gyrus praecentralis	L	-52	16	6	6,38	5	7991
Gyrus praecentralis	L	-64	4	18	6,37	5	7991
Gyrus frontalis inferior	L	-36	8	22	6,1	5	7991
Gyrus cinguli	R	2	6	32	6,37	4	3463
Gyrus cinguli	R	4	24	30	6,26	4	3463
Gyrus frontalis medius	L	-12	4	60	5,99	4	3463
Gyrus frontalis medius	R	12	14	44	5,8	4	3463
Gyrus cinguli	L	-4	30	22	5,77	4	3463
Gyrus frontalis medius	R	56	6	42	8,65	3	2568
Gyrus temporalis	R	54	-18	8	6,62	3	2568
Gyrus temporalis superior	R	64	-22	6	6,41	3	2568
Inselrinde	R	52	12	-5	5,68	3	2568
Gyrus frontalis medius	R	60	12	40	5,11	3	2568
Inselrinde	R	46	-10	18	5,06	3	2568
Inselrinde	R	42	20	-4	6,46	2	685
Inselrinde	R	38	16	2	5,49	2	685
Putamen	R	18	8	-2	5,3	2	685
Clastrum	R	30	20	6	5,09	2	685
Inselrinde	R	32	24	-2	4,94	2	685
Clastrum	R	29	20	4	4,93	2	685
Cerebellum, Lobus posterior	R	10	-70	-52	4,91	1	334
Cerebellum, Lobus posterior	R	24	-66	-50	4,8	1	334
Cerebellum, Lobus posterior	R	10	-70	-42	4,46	1	334
Cerebellum, Lobus posterior	R	4	-74	-52	4,34	1	334
Cerebellum, Lobus posterior	R	28	-60	-48	4,19	1	334

8.7.3 ROI-Gruppenanalysen über das Sprachnetzwerk (Kontrast n-e)

Morbus-Parkinson-Gruppe (unkorrigierte Analyse, $p = 0,01$)

Aktiviertes Areal	Seite	x	y	z	Z-Wert	Cluster	Voxelanzahl
primärer Motorkortex posterior	L	-60	-8	32	3,29	63	198
primärer Motorkortex posterior	L	-48	-14	36	3,04	63	198
primärer Motorkortex posterior	L	-42	-18	34	2,94	63	198
primärer Motorkortex posterior	L	-54	-8	38	2,91	63	198
primärer Motorkortex posterior	R	42	-10	32	3,5	62	152
primärer Motorkortex posterior	R	46	-10	30	3,3	62	152
primärer Motorkortex anterior	R	54	-6	40	2,63	62	152
primärer Motorkortex anterior	R	58	-2	36	2,42	62	152
primärer Motorkortex posterior	R	24	-24	72	3,77	61	111
primärer Motorkortex posterior	R	24	-24	58	2,89	61	111
primärer Motorkortex posterior	R	34	-24	68	2,57	61	111
Gyrus cinguli posterior	L	-8	-50	2	3,54	60	104
Gyrus cinguli posterior	L	-2	-56	2	2,82	60	104
Gyrus cinguli posterior	L	-4	-44	6	2,72	60	104
Gyrus temporalis superior posterior	L	-54	-40	26	3,18	59	99
Gyrus temporalis superior posterior	L	-70	-40	26	3,07	59	99
Gyrus temporalis superior posterior	L	-60	-34	20	3,03	59	99
Thalamus	R	12	-22	4	3,16	58	94
Thalamus	R	6	-26	-4	3,05	58	94
Gyrus cinguli posterior	R	4	-20	36	2,95	57	63
Gyrus cinguli anterior	R	0	-14	32	2,63	57	63
Gyrus cinguli posterior	R	8	-24	44	2,53	57	63
Gyrus cinguli anterior	R	6	46	18	3,29	56	56
Gyrus cinguli anterior	R	10	42	20	2,94	56	56
Cerebellum Lobus VI	R	4	-80	-16	3,28	55	54
Cerebellum Lobus VI	R	12	-72	-12	3,12	55	54
primärer Motorkortex anterior	L	-46	-4	50	3,22	54	45
primärer Motorkortex anterior	L	-40	-8	52	2,58	54	45
Gyrus temporalis superior posterior	R	64	-36	34	3,03	53	38

Anhang

Gyrus cinguli posterior	L	-18	-48	22	3,63	52	37
Gyrus cinguli posterior	L	-10	-46	18	2,89	52	37
Gyrus cinguli posterior	L	-6	-44	16	2,58	52	37
Cerebellum Lobus VI	R	32	-66	-18	2,92	51	36
Cerebellum Lobus VI	R	30	-44	-32	2,87	50	30
Gyrus cinguli anterior	R	4	42	-14	2,98	49	25
Gyrus temporalis superior posterior	R	68	-36	22	2,94	48	23
Cerebellum Lobus VI	L	-42	-46	-46	3,26	47	22
Cerebellum Lobus VI	L	-44	-42	-46	2,97	47	22
Gyrus temporalis superior posterior	R	4	-60	26	2,66	46	22
Cerebellum Lobus VI	R	24	-74	-16	3,1	45	21
Cerebellum Lobus VI	L	-8	-74	-10	2,8	44	21
Cerebellum Lobus VI	L	-8	-82	-16	2,68	44	21
Cerebellum Lobus VI	L	-2	-66	-20	2,91	43	21
Supplementär motorisches Areal	L	-4	2	72	2,78	42	17
Cerebellum Lobus VI	L	-30	-38	-26	3,03	41	16
Gyrus cinguli posterior	L	-26	-50	8	2,89	40	15
Gyrus cinguli posterior	L	-26	-50	4	2,7	40	15
Gyrus cinguli posterior	L	-28	-54	-2	2,35	40	15
primärer Motorkortex posterior	L	-54	-8	20	2,71	39	13
Gyrus cinguli posterior	L	-16	-62	8	2,63	38	12
Cerebellum Lobus VI	L	-22	-70	-32	2,68	37	12
Gyrus cinguli anterior	L	-10	30	-12	2,74	36	10
primärer Motorkortex posterior	R	54	-2	26	2,46	35	10
primärer Motorkortex anterior	R	56	0	30	2,4	35	10
Cerebellum Lobus VI	L	-32	-62	-36	2,97	34	10

Gesunde Kontrollgruppe (unkorrigierte Analyse, $p = 0,01$)

Region	Seite	x	y	z	Z-Wert	Cluster	Voxelanzahl
Cerebellum Lobus VI	L	-40	-62	-26	3,77	58	134
Cerebellum Lobus VI	L	-36	-56	-30	3,17	58	134
Cerebellum Lobus VI	L	-26	-60	-24	2,91	58	134
Cerebellum Lobus VI	L	-26	-54	-22	2,53	58	134
Cerebellum Lobus VI	R	22	-62	-20	2,92	57	82
Cerebellum Lobus VI	R	24	-52	-30	2,86	57	82
Cerebellum Lobus VI	R	14	-54	-28	2,85	57	82
Cerebellum Lobus VI	R	20	-54	-28	2,76	57	82
Cerebellum Lobus VI	R	24	-68	-22	2,39	57	82
primärer Motorkortex posterior	R	18	-32	56	3,06	56	77
primärer Motorkortex anterior	R	14	-30	46	3,03	56	77
primärer Motorkortex posterior	R	16	-30	50	2,92	56	77
primärer Motorkortex anterior	R	8	-34	46	2,61	56	77
primärer Motorkortex anterior	R	8	-38	48	2,56	56	77
primärer Motorkortex anterior	R	4	-40	48	2,56	56	77
Gyrus cinguli anterior	R	14	8	38	3,14	55	61
Gyrus cinguli anterior	R	8	-6	40	2,72	55	61
Gyrus cinguli anterior	R	10	-4	32	2,47	55	61
primärer Motorkortex anterior	R	48	-4	40	3,05	54	33
Gyrus temporalis superior posterior	R	54	-12	-12	2,88	53	33
Gyrus temporalis superior posterior	R	54	-14	-2	2,67	53	33
Gyrus temporalis superior posterior	R	54	-14	-6	2,50	53	33
Gyrus temporalis superior anterior	R	58	-12	2	2,39	53	33
Gyrus temporalis superior anterior	R	54	-2	2	2,92	52	31
Gyrus frontalis inferior, pars opercularis	R	52	2	10	2,75	52	31
Gyrus frontalis inferior, pars opercularis	R	52	4	6	2,62	52	31
primärer Motorkortex posterior	L	-38	-24	38	3,06	51	29
Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	R	38	34	0	2,96	50	27
Cerebellum Lobus VI	L	-26	-40	-22	2,96	49	25
Gyrus temporalis superior posterior	R	68	-22	8	2,78	48	23
Supplementär motorisches Areal	L	-8	-6	62	2,74	47	20
Putamen	L	-26	12	12	3,66	46	17
primärer Motorkortex anterior	L	-64	-12	20	2,86	45	16

Anhang

primärer Motorkortex anterior	L	-62	-12	26	2,54	45	16
Gyrus temporalis superior posterior	L	-58	-32	10	2,66	44	16
Gyrus temporalis superior posterior	L	-70	-38	18	2,71	43	14
Gyrus temporalis superior posterior	L	-70	-36	24	2,53	43	14
Gyrus temporalis superior posterior	L	-72	-26	8	3,09	42	14
Gyrus temporalis superior posterior	R	66	-10	6	2,75	41	13
primärer Motorkortex anterior	L	-42	-18	58	2,61	40	11
Gyrus cinguli anterior	L	-14	4	40	2,69	39	11
Cerebellum Lobus VI	R	38	-54	-30	2,53	38	10
Cerebellum Lobus VI	R	36	-54	-34	2,51	38	10
Putamen	R	30	-14	0	2,58	37	10
Gyrus temporalis superior posterior	L	-40	-30	10	2,65	36	10
Gyrus temporalis superior posterior	L	-40	-34	8	2,54	36	10

8.7.4 ROI-Gruppenanalysen über die emotionalen Zentren in Kontrast e-n

Morbus-Parkinson-Gruppe (unkorrigierte Analyse, $p = 0,01$)

Region	Seite	x	y	z	Z-Wert
Amygdala	R	34	-12	-16	2,69
Amygdala	R	32	-16	-12	2,59
Amygdala	R	34	-8	-18	2,54

Gesunde Kontrollgruppe (unkorrigierte Analyse $p = 0,01$)

Region	Seite	x	y	z	Z-Wert
Amygdala	L	-18	-6	-20	2,93