

Der Einfluss von Dopamin auf neuronale Aktivitätsmuster während emotionaler Reizverarbeitung im Nucleus subthalamicus bei Parkinsonpatienten¹

Einleitung

Morbus Parkinson (MP) ist eine neuropsychiatrische Erkrankung, die durch motorische Symptome wie Tremor, Rigor und Bradykinese aber auch durch *nicht*-motorische kognitive und affektive Störungen gekennzeichnet ist. Dem Auftreten von motorischen und nicht-motorischen Symptomen liegt eine Degeneration dopaminerger Neurone zu Grunde. Die neurodegenerativen Veränderungen zeigen sich am deutlichsten in der Substantia nigra pars compacta (SNc) und führen zu einem Verlust dopaminerger nigrostriatarer Projektionen, wodurch es letztendlich zu motorischen Defiziten kommt. Aber auch weitere dopaminerge Projektionen, wie z.B. der mesokortikolimbische Trakt, der von der Area tegmentalis ventralis (VTA) ausgeht und das ventrale Striatum und den präfrontalen Kortex innerviert, sind im Verlauf maßgeblich von der Degeneration betroffen [1]. Die Degeneration zuletzt genannter Bahnen ist wahrscheinlich für das Auftreten von affektiven Störungen bei MP mit verantwortlich [2]. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Dopaminersatztherapie (DET) gleicht einer U-Kurve, wobei sich der optimale Bereich zur Behandlung motorischer und affektiver Symptome deutlich unterscheiden kann. Hierdurch kann es z.B. trotz guter motorischer Symptomkontrolle zu einer Über- oder Unterstimulation der limbischen Bahnen kommen, was sich klinisch in gehobener Stimmung oder Apathie widerspiegeln kann [3].

Die neuronalen Mechanismen dieser Verhaltensänderungen können bei MP-Patienten erforscht werden, die sich einer tiefen Hirnstimulation (THS) unterziehen. Bei diesen Patienten kann in einem kurzen postoperativen Intervall die neu-

ronale Aktivität direkt über die zur THS implantierten Elektroden aus den Basalganglien (BG) abgeleitet werden. Auf diese Weise konnten in den letzten 10 Jahren neue Einblicke in die neuronalen Grundlagen der dopaminabhängigen motorischen Symptome gewonnen werden [4]. Hier spielen vor allem pathologisch synchrone Oszillationen im Beta-Frequenzband (13–30Hz) in Kortex-Basalganglien-Schleifen eine Rolle. Die Verbesserung motorischer Symptome durch eine THS im Nucleus subthalamicus (STN) oder durch eine DET spiegelt sich in einer Reduktion dieser pathologisch erhöhten Beta-Synchronizität wider [5,6]. Im Gegensatz dazu ist über die neuronalen Grundlagen von den klinisch ebenso bedeutsamen dopamin-sensitiven affektiven Fluktuationen weitaus weniger bekannt. In vorausgehenden Studien konnten wir Alpha-Oszillationen als neuronales Korrelat emotionaler Verarbeitung im STN bei MP identifizieren [7]. Das Ausmaß der Modulation im Alpha-Band korrelierte hier zum einen mit der emotionalen Bewertung der dargebotenen Stimuli [8] und wurde zum anderen von der Ausprägung depressiver Symptome beeinflusst [9]. Diese Studien wurden bei Patienten nach Einnahme von L-Dopa durchgeführt, um einen möglichst physiologischen Zustand zu imitieren. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, den Einfluss von Dopamin auf neuronale Korrelate emotionaler Verarbeitung bei MP zu untersuchen.

Material und Methoden

Patienten und Implantation von THS-Elektroden

Wir haben bei 28 IPS-Patienten (Alter: 62 ± 7), die sich einer Operation zur THS im STN unterzogen haben, lokale Feldpotenziale aus dem STN abgeleitet während die Pat. an einer visuellen emotionalen Aufgabe teilnahmen. Die Pat. wurden entweder in der Neurochirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin (N=26) oder der Neurochirurgischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses in Wien (N=2) operiert (● Tab. 1).

Dabei wurden während einer stereotaktischen Operation Elektroden zur THS (Modell 3389, Fa. Medtronic, Minneapolis, USA) bilateral in den STN implantiert. Der Zielpunkt wurde anhand eines T2-gewichteten MRTs, das mit einem stereotaktischen CT fusioniert wurde, berechnet [9]. Die Zielfindung wurde darüber hinaus durch intraoperative Mikroelektroden-Ableitungen und durch ein postoperativ durchgeführtes cMRT (Berlin) oder cCT (Wien) bestätigt. Belegend für eine korrekte Elektrodenlage ist ferner die Wirksamkeit der THS, die sich in einer Reduktion der motorischen Symptome – gemessen an der Unified Parkinson's Disease Rating Scale – part III (UPDRS-III [10]) – widerspiegelte (OFF THS 35,7 vs. ON THS 15,6; $p \leq 0,001$).

Stimuli und Paradigma

Die verwendeten Stimuli stammten aus dem International Affective Picture System (IAPS) [11]. Das IAPS ist ein Datensatz normativer Fotos, die in den emotionalen Dimensionen Valenz und Arousal bewertet sind. Die Valenz erstreckt sich über ein qualitatives Kontinuum von ‚unangenehm‘ (Wert 1) über ‚neutral‘ (5) bis hin zu ‚angenehm‘ (9). Arousal ist dagegen eher ein quantitatives Maß, das sich von ‚ruhig‘ (1) bis ‚aufregend‘ (9) erstreckt. Wir haben jeweils 27 Stimuli mit angenehmer, neutraler und unangenehmer Valenz ausgewählt und daraus 3 Datensätze mit jeweils 9 Bildern jeder Valenz gebildet. Die angenehmen und unangenehmen Bilder hatten ähnliche Arousal-Werte. Neutrale Bilder haben für gewöhnlich ein niedrigeres Arousal als emotionale Bilder.

Die Bilder wurden für jeweils 2s in pseudo-randomisierter Reihenfolge mit einem 5–8 sekündigen Interstimulus-Intervall auf einem Laptop in ca. 60 cm Entfernung zum Patienten angezeigt. In jedes Set fügten wir ein neutrales Kontrollbild ein, nach dessen Erscheinen die Patienten einen Knopf drücken sollten, um so die Aufmerksamkeit zu kontrollieren. Die Patienten saßen in einem bequemen Lehnstuhl und wurden instruiert, die Bilder anzuschauen, aber nicht zu kommentieren. Nach jedem Datensatz wurde eine kurze Pause eingehalten.

Aufzeichnung subthalamischer Feldpotenziale

Die Ableitungen subthalamischer lokaler Feldpotenziale (LFP) erfolgte 3–5 Tage

¹Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden erstmals publiziert als: Huebl J, Spitzer B, Brücke C, Schönecker T, Kupsch A, Alesch F, Schneider GH, Kühn AA. Oscillatory subthalamic nucleus activity is modulated by dopamine during emotional processing in Parkinson's disease. *Cortex* 2014 Mar 6. pii: S0010-9452 (14) 00071-9. doi:10.1016/j.cortex.2014.02.019. Die vorliegende Kurzfassung wurde durch Elsevier genehmigt.

Tab. 1 Individuelle demografische und klinische Angaben sowie Gruppenzugehörigkeit der Patienten.

Fall/ Geschlecht	OP Zentrum	Gruppe	Alter	Krankheits- dauer	UPDRS- III OFF	UPDRS- III ON	LEDD	BDI	Sonstige Medikation	LEDD nach 3 Monaten	UPDRS-III OFF THS nach 3 Monaten	UPDRS-III ON THS nach 3 Monaten	Ausgewählte Kontaktpaare basierend auf probabilisti- scher MRT Analyse	Aktive Kontakte der kontinuierlichen STN THS
01/m	Berlin	ON	56	10	58	35	600	11	—	400	39	19	L12 R01	L: -2; -3 R: -0; -1
02/m	Berlin	OFF	65	3	32	19	400	21	Quetiapin 25 mg	50	30	13	L01 R01	L: -2 R: -2
03/m	Berlin	ON	63	8	36	8	790	17	Quetiapin 25 mg	650	21	13	L23 R01	L: -1 R: -1
04/m	Berlin	ON	67	7	27	20	150	17	—	150	27	14	L23 R12	L: -1 R: -0
05/m	Berlin	ON	71	16	25	8	810	8	—	400	32	18	L12 R01	L: -1; +3 R: -1
06/w	Berlin	ON	63	7	35	14	1914	9	—	1342	42	10	L01 R01	L: -1 R: -1
07/m	Berlin	ON	67	14	23	2	1400	1	—	600	34	14	L01 R12	L: -1 R: -1
08/m	Berlin	ON	70	11	34	14	900	17	—	300	30	13	L01 R12	L: -1 R: -1
09/m	Berlin	OFF	68	12	58	15	1450	8	—	240	30	7	L01 R01	L: -1; -3 R: -1; -3
10/w	Berlin	ON	49	8	86	16	2000	9	—	100	70	33	L12 R12	L: -2 R: -2
11/m	Berlin	ON	69	10	20	8	1400	4	—	0	30	8	L01 R01	L: -1 R: -1
12/w	Berlin	ON	50	6	57	29	1175	5	—	600	40	13	L12 R01	L: -1; +2 R: -1; +2
13/m	Wien	OFF	68	11	k.A.	k.A.	450	17	—	200	k.A.	k.A.	L12 R01	k.A.
14/m	Berlin	OFF	54	20	35	14	1260	15	—	400	56	16	L12 R12	L: -1 R: -1
15/w	Berlin	OFF	69	14	36	19	1080	17	—	140	28	18	L01 R12	L: -1 R: -1
16/m	Berlin	OFF	60	7	26	19	800	1	—	800	23	19	L12 R12	L: -1 R: -1
17/w	Berlin	OFF	63	5	20	14	300	4	Citalopram 20 mg	150	k.A.	5	L01 R01	L: -3 R: -3
18/w	Wien	OFF	69	8	86	18	k.A.	5	—	k.A.	k.A.	k.A.	L23 R12	k.A.
19/m	Berlin	OFF	60	13	42	3	1150	18	—	0	34	11	L01 R01	L: -1 R: -1
20/m	Berlin	ON	55	15	31	9	750	14	—	300	44	11	L01 R12	L: -2; +3 R: -1
21/w	Berlin	ON	64	20	52	9	980	7	—	480	57	22	L01 R12	L: -1; -2 R: -1; -2
22/w	Berlin	OFF	59	16	26	9	1150	14	—	26	24	14	L12 R12	L: -1 R: -1
23/m	Berlin	OFF	50	7	29	22	490	3	—	400	k.A.	12*	L01 R12	L: -1 R: -2
24/w	Berlin	OFF	66	10	k.A.	15	970	8	—	700	k.A.	31	L01 R01	L: -2 R: -2
25/m	Berlin	ON	72	13	28	15	500	3	—	400	35	20	L12 R01	L: -0; -1 R: -0
26/m	Berlin	OFF	47	5	32	20	1100	2	—	600	30	14	L12 R12	L: -1 R: -1
27/m	Berlin	ON	70	10	23	15	3400	8	—	650	24	9	L01 Kanal defekt	L: -1 R: -1
28/m	Berlin	ON	61	16	59	21	800	1	—	200	42	29	L01 R01	L: -1 R: -1
MW ± SD	Berlin 26	ON 15	62	10,78	39,07	15,19	1043,3	9,43		380,67	35,74	15,76		
	Wien 2	OFF 13	±7	±4,45	±18,34	±7,23	±650,62	±6,18		±301,87	±12,04	±7,11		

ON: nach Gabe von L-Dopa; OFF: nach L-Dopa Entzug; UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Part III Motor Examination; LEDD: Levodopa Äquivalenztagesdosis; BDI: Beck Depression Inventory; * bei diesem Patienten wurde der UPDRS-III im medikamentösen ON erhoben

Tab. 2 Statistischer Gruppenvergleich. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf demografische und klinische Daten (ungepaarter t-Test).

	ON	OFF	p-Wert
Gruppe (N)	15	13	–
Alter (Jahre)	63±7,5	61±7,3	0,53
Krankheitsdauer (Jahre)	11±4,1	10±4,9	0,44
UPDRS-III OFF	39,6±18,7	38,4±18,7	0,87
UPDRS-III ON	14,9±8,7	15,3±7,6	0,90
LEDD (mg)	1 171,3±794,3	883,3±384,0	0,26
BDI	8,7±5,6	10,2±7,0	0,53
LEDD nach 3 Monaten (mg)	371,5±321,8	392,2±271,1	0,28
UPDRS-III OFF DBS nach 3 Monaten	36,4±9,4	34,8±10,4	0,41
UPDRS-III ON DBS nach 3 Monaten	14,9±5,8	16,8±7,3	0,76

ON: nach Gabe von L-Dopa; OFF: nach L-Dopa Entzug; UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Part III Motor Examination; LEDD: Levodopa Äquivalenztagesdosis; BDI: Beck Depressionsinventar

nach der Implantation der THS-Elektroden. In diesem Intervall waren die Elektroden noch zur klinischen Teststimulation ausgeleitet und somit für die Aufzeichnung von LFPs verfügbar. Die Patienten nahmen entweder nach Einnahme von 100–200 mg L-Dopa (ON, N=15) oder nach Entzug über Nacht (OFF, N=13) teil. Der jeweilige Zustand wurde durch einen Neurologen mit Spezialisierung in Bewegungsstörungen (CB oder JH) vor Beginn der Aufnahme mittels UPDRS-III dokumentiert. Zwischen den Gruppen bestanden weder klinische oder demografische signifikante Unterschiede (● **Tab. 2**).

Die Ableitungen erfolgten in bipolarer Montage über die jeweils benachbarten Elektrodenkontakte (0–1, 1–2, 2–3., wobei 0–1 das distale Kontaktpaar ist) mit 50000-facher Verstärkung und einer Abtastrate von 1 kHz. Durch die bipolare Ableitung sollten Störfaktoren wie Volumenleitung von entfernten (kortikalen) Strukturen minimiert werden. Die Filter-Einstellungen während der Aufnahme betrugten 0,5–250 Hz. In einzelnen Fällen (Nr. 1, 13, 18) wurde ein mobiles Setup verwendet (100000-fache Verstärkung und 1,5 kHz Abtastrate). Die Ableitungen wurden zur weiteren offline-Analyse über Spike2 (CED, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) auf einem Computer gespeichert.

Datenanalyse

Nachdem alle Ableitungen auf eine gemeinsame Abtastrate von 1 kHz transformiert wurden, erfolgte eine visuelle Artefakt-detektion und -rejektion. Die weitere Analyse führten wir mithilfe von MATLAB (The Mathworks, Natick, MA, USA) und der SPM8 Toolbox (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) durch. Die artefakt-bereinigten LFP Daten wurden mit einem Bandpass über 0,5–150 Hz gefiltert. Anschlie-

ßend wurden die Trials über einen Zeitbereich von –1250 ms bis 2250 ms um die Stimuli ausgeschnitten. Für die Zeitfrequenz-Analyse (engl. *time-frequency*, TF) von 2–100 Hz verwendeten wir die *multitaper*-Methode [12] mit einer gleitenden Gauß'schen Fensterfunktion, die auf der schnellen Fourier-Transformation (*fast Fourier Transformation*, FFT) beruht. Die Länge der Fensterfunktion wurde für den Frequenzbereich von 2–34 Hz auf 500 ms und für den höheren Frequenzbereich (36–100 Hz) auf 250 ms angepasst. Die so ermittelten TF-Repräsentationen der einzelnen Trials wurden über die Bedingung (,Valenz') gemittelt und mit einer Baseline (1000–250 ms vor Stimulusbeginn) normalisiert. Die Normalisierung erfolgte logarithmisch. Die Leistung (*power*) des Signals wird entsprechend in Dezibel (dB) wiedergegeben.

Statistische Auswertung

In die Analyse wurden ausschließlich Kontaktpaare mit mindestens einem Kontakt im Zielgebiet eingeschlossen (probabilistische Analyse [13], ● **Abb. 1**). Zunächst untersuchten wir die Modulation im gesamten Frequenzbereich unabhängig von Valenz und Gruppe. Abnahmen im Powerspektrum wurden als ereigniskorrelierte Desynchronisation (*event-related desynchronization*, ERD) und Zunahmen als Synchronisation (*event-related synchronization*, ERS) gewertet [14]. Die statistische Analyse wurde für eine optimierte Sensitivität in einen unteren (2–34 Hz) und einen oberen (36–100 Hz) Frequenzbereich eingeteilt. Die über die Valenz gemittelten und baseline-korrigierten TF-Repräsentationen wurden in ein Allgemeines Lineares Modell (*general linear model*, GLM) in SPM8 implementiert. Als nächstes wurden die gemittelten TF-Daten mit einem

Gauß'schen Filter mit angepasster Halbwertsbreite (2 Hz und 400 ms für untere Frequenzen, 8 Hz und 100 ms für obere Frequenzen) geglättet (Details siehe [15]). Die geglätteten TF-Daten wurden in einem GLM mit einem faktoriellen 3×2 Design mit dem Hauptfaktor VALENZ (,angenehm', ,neutral' und ,unangenehm') und dem Gruppenfaktor DOPAMIN (,ON' vs. ,OFF') analysiert. Aus dem GLM lassen sich anschließend *Kontraste* berechnen, die auf einer T-Statistik beruhen. Aus den Kontrasten lassen sich wiederum Zeitfrequenz-Bereiche (*cluster*), die sich signifikant von der baseline bzw. zwischen den Haupt- und Gruppenfaktoren unterscheiden, identifizieren. Das Signifikanzniveau der Cluster wurde basierend auf der *Random Field Theory* berechnet (RFT, [16, 17]) und unter Berücksichtigung multipler Vergleiche mit der *family-wise error* (FWE) Korrektur wiedergegeben (für Details der Analyse [15]). 2 Kontraste waren hier von Interesse: 1. der globale Kontrast, der die mittlere Modulation aller Stimuli über beide Gruppen reflektierte und 2. der Gruppenvergleich (ON vs. OFF). Die so identifizierten Cluster untersuchten wir weiter im Detail. Hierfür führten wir in den identifizierten Frequenzbereichen (Theta, Alpha, Beta und Gamma) eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (Hauptfaktor VALENZ, Gruppenfaktor DOPAMIN) durch. Da Alpha-Modulationen durch das Ausmaß depressiver Symptome beeinflusst werden, führten wir basierend auf Voruntersuchungen [9] im Alpha-Band eine Subgruppenanalyse (N=21; 12 ON, 9 OFF) ohne depressive Patienten durch (BDI <17, [18]) und schlossen den Beck-Depressions-Inventar Wert als Kovariate in der Analyse mit ein. Post-hoc Tests wurden mit der Bonferroni-Methode für multiple Vergleiche korrigiert. Für Korrelationsanalysen zwischen individuellen Power-Veränderungen und Valenz- und Arousalwerten der Stimuli verwendeten wir den Pearson-Korrelationskoeffizient. Korrigierte p-Werte <0,05 wurden als signifikant gewertet.

Ergebnisse

▼ Ereignis-korrelierte Aktivität <35 Hz

In der Gesamtanalyse unter Berücksichtigung aller Stimuli zeigte sich ein großer Cluster mit einer ERD im Alpha (8–12 Hz)- und Betabereich (13–30 Hz; $p_{\text{cluster}} < 0,001$; FWE, ● **Abb. 2, blau**). Die ERD zeigte sich

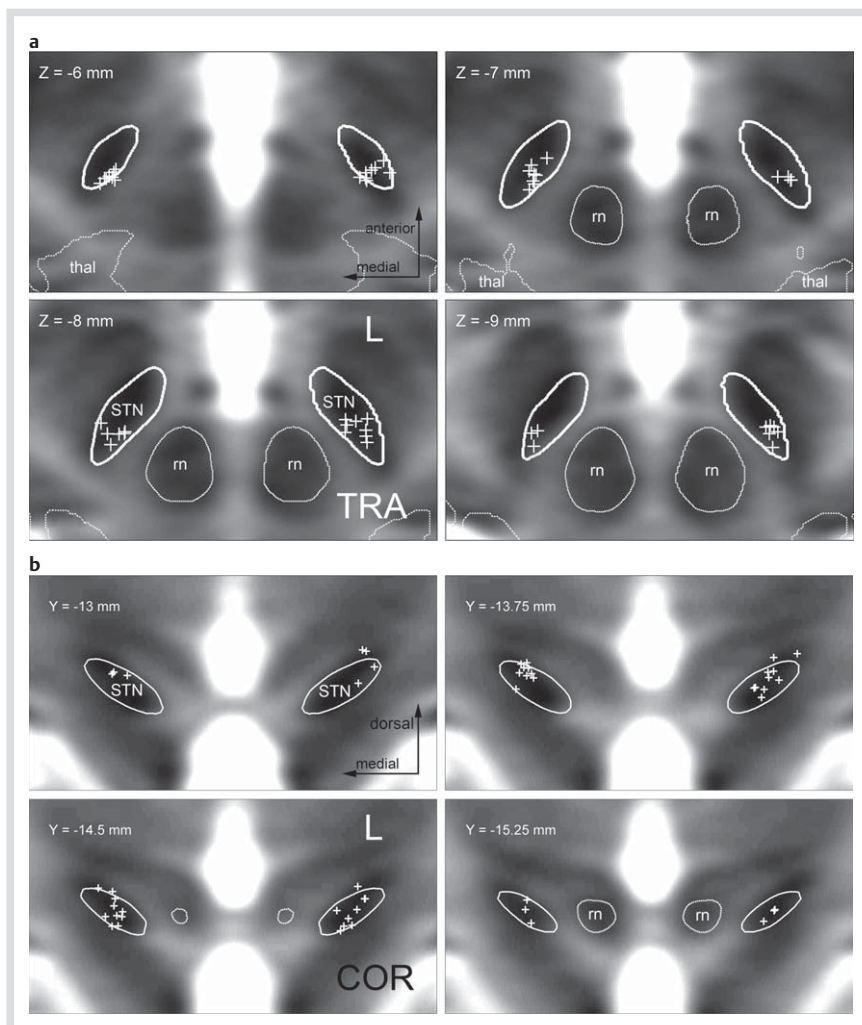


Abb. 1 Anatomische Lokalisation der ausgewählten Kontaktpaare. Die + Symbole markieren den geometrischen Mittelpunkt der ausgewählten Kontaktpaare, über die in bipolarer Montage die LFP abgeleitet wurden. Abgebildet sind transversale **a** und koronare **b** Ebenen der MRT-Bildgebung nach probabilistischer Analyse [13] und Transformation in den Montreal-Neurological-Institute (MNI) Brain Atlas. Der MNI-Atlas wurde mit dem histologischen Morel-Atlas kombiniert und zeigt hier die Konturen des Nucleus subthalamicus (STN), Nucleus ruber (rn) und des Thalamus (thal). Die einzelnen Bilder zeigen Schnitte in verschiedenen Höhen (**1a**, z-Achse) und in dorso-ventraler Ausrichtung (**1b**, y-Achse). (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

zuerst im Betabereich und setzte sich dann ähnlich zu Voruntersuchungen [7] im Alphabereich bis zu 2 s nach Stimuluspräsentation fort. Zusätzlich zeigte sich ein weiterer Cluster mit einer ERS im 2–8 Hz Bereich, der um den Stimulusbeginn herum auftrat (0–750 ms, $p_{\text{cluster}} < 0,001$; FWE, **Abb. 2, rot**). In der ANOVA wurden diese Cluster näher untersucht. Im Alpha-Band fanden wir eine Interaktion zwischen VALENZ und DOPAMIN ($F=9,2$; $p < 0,001$). Post-hoc Tests zeigten eine stärker ausgeprägte Alpha-ERD nach angenehmen Stimuli in der ON-Gruppe im Vergleich zur OFF-Gruppe (ON $-0,51 \text{ dB} \pm 0,12$; OFF $0,04 \text{ dB} \pm 0,16$; $p=0,018$, **Abb. 3**). Ein umgekehrtes Muster fanden wir bei unangenehmen Stimuli. Diese lösten in der OFF-Gruppe

eine signifikant stärkere Alpha-ERD als in der ON-Gruppe aus (ON $-0,01 \text{ dB} \pm 0,16$; OFF $-0,48 \text{ dB} \pm 0,14$, $p=0,039$; **Abb. 3b**). Innerhalb der ON-Gruppe war die Alpha-ERD nach angenehmen Stimuli ($-0,51 \text{ dB} \pm 0,12$) signifikant stärker als nach neutralen ($-0,00 \text{ dB} \pm 0,11$; $p=0,015$) oder unangenehmen ($-0,01 \text{ dB} \pm 0,16$; $p=0,045$) Stimuli. Im Gegensatz dazu war innerhalb der OFF-Gruppe die Alpha-ERD nach unangenehmen Stimuli ($-0,48 \text{ dB} \pm 0,14$) signifikant stärker als nach angenehmen ($0,04 \text{ dB} \pm 0,16$; $p=0,042$). Die Ergebnisse spiegeln die Analyse der Subgruppe ($N=21$) ohne depressive Patienten wider. In dem gesamten Patientenkollektiv ($N=28$) zeigte sich ebenfalls eine signifikante Interaktion zwischen VALENZ und DOPAMIN ($F=6,32$; $p=0,003$)

mit signifikant stärkerer Alpha-ERD bei angenehmen Stimuli in der ON-Gruppe ($-0,49 \text{ dB} \pm 0,11$) im Vergleich zur OFF-Gruppe ($0,02 \text{ dB} \pm 0,14$; $p=0,015$). Unangenehme Stimuli zeigten eine stärkere Alpha-ERD im OFF ($-0,43 \text{ dB} \pm 0,12$) als im ON ($-0,14 \text{ dB} \pm 0,14$; $p=0,12$), jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus. Der Unterschied zwischen dem Gesamtkollektiv und der Subgruppe ohne depressive Patienten war vornehmlich durch eine abgeschwächte Alpha-ERD bei unangenehmen Stimuli in der ON-Gruppe bedingt (BDI < 17 : $-0,01 \text{ dB} \pm 0,16$; BDI ≥ 17 : $-0,65 \text{ dB} \pm 0,24$; $p=0,041$; Wilcoxon Rangsummen Test). Die Valenz- und Dopaminabhängige Modulation war selektiv im Alpha-Band zu finden. Im Beta- und Thetaband zeigten sich keine signifikanten Haupt- oder Gruppeneffekte.

Oberer Frequenzbereich (gamma)

Im oberen Frequenzbereich ($> 35 \text{ Hz}$) zeigte sich ein großer Cluster mit einer ERS im Gamma-Bereich (56–100 Hz, 25–925 ms, $p_{\text{cluster}} < 0,001$, FWE, **Abb. 4a**). Hier zeigte der Gruppen-Kontrast (ON vs. OFF) einen signifikanten Cluster im oberen Gammabereich von 325–725 ms nach Stimulusbeginn (56–80 Hz, $p_{\text{cluster}} = 0,002$; FWE, **Abb. 4b**). Dieser Cluster wurde weiter durch eine ANOVA analysiert. Wir fanden sowohl einen signifikanten Haupteffekt ($F=4,942$, $df=2$; $p=0,009$) als auch einen Gruppeneffekt ($F=7,437$, $p=0,009$), aber keine Interaktion. Die Gamma-Synchronisation gemittelt über alle Valenzen war in der ON-Gruppe signifikant höher als in der OFF-Gruppe (ON $0,19 \pm 0,05$; OFF $0,002 \pm 0,04$; $p=0,002$; **Abb. 5a**). Unangenehme Stimuli erreichten hier eine signifikant höhere Gamma-ERS ($0,22 \text{ dB} \pm 0,05$) als neutrale ($0,04 \text{ dB} \pm 0,05$; $p=0,014$) oder angenehme ($0,05 \text{ dB} \pm 0,05$; $p=0,016$) Stimuli.

In bisherigen EEG-Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Intensität der Gamma-Power über posterioren Ableitpunkten und der Arousal-Komponente von aversiven Stimuli festgestellt [19, 20]. Um dies in unserem Kollektiv zu überprüfen, führten wir eine Korrelationsanalyse zwischen der gemittelten Gamma-Band-Antwort jedes unangenehmen Stimulus und dem zugehörigen Stimulus-Arousalwert durch. Wir fanden eine positive Korrelation zwischen Gamma-Power und Stimulus-Arousal ($r=0,607$, $p=0,028$, **Abb. 6**). Kein Zusammenhang zeigte sich indes zwischen

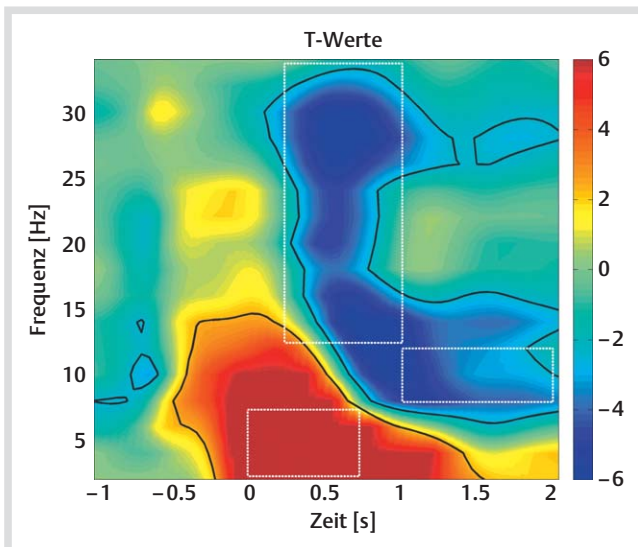


Abb. 2 SPM-Abbildung des globalen Kontrasts über alle gezeigten Stimuli in der ON- und OFF-Gruppe. Die Abbildung zeigt Poweränderungen im Vergleich zur Baseline (1000–250 ms vor Stimulus). Farbkodiert sind die Ergebnisse der T-Statistik. T-Werte, die $\pm 2,37$ (entspricht $p=0,01$) überschreiten, sind schwarz umrandet. Es zeigen sich 2 große Cluster (jeweils $p_{\text{Cluster}} < 0,001$ FWE-korrigiert). Einer davon zeigt eine Desynchronisation (blau) und umfasst den Alpha- und den Betabereich. Ein zweiter Cluster zeigt eine Synchronisation (rot) im Thetabereich. Die gestrichelten weißen Linien zeigen den Analysebereich für die konventionelle ANOVA (siehe Text). (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

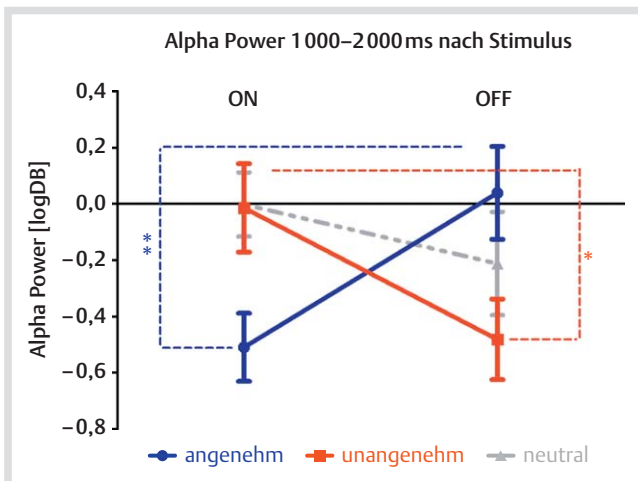


Abb. 3 Das Ergebnis der ANOVA zeigt eine Interaktion zwischen VALENZ und DOPAMIN. Die Alpha-ERD bei angenehmen Stimuli (blau) war signifikant stärker (negativer) in der ON-Gruppe als in der OFF-Gruppe ($p < 0,01$). Umgekehrt war die Alpha-ERD bei unangenehmen Stimuli (rot) in der OFF-Gruppe signifikant größer als in der ON-Gruppe ($p < 0,05$). (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

Gamma-Power und Stimulus-Valenz ($r = -0,02$; $p = 0,95$).

Diskussion

Dopaminerge Modulation der Alpha-Aktivität

In unserer Studie zeigen wir erstmals einen signifikanten Effekt von Dopamin auf oszillatorische Alpha- und Gamma-Aktivität im STN während der emotionalen Verarbeitung visueller Stimuli bei MP. Ähnlich wie in unseren bisherigen Studien [7–9]

zeigte sich eine signifikante Alpha-ERD etwa 1–2s nach emotionalen Stimuli, die man als Korrelat der aktiven Informationsverarbeitung interpretieren kann [21]. Es zeigte sich darüber hinaus eine doppelte Dissoziation zwischen Valenz und Dopamin in der ANOVA. In der ON-Gruppe wurden angenehme Reize signifikant stärker verarbeitet als in der OFF-Gruppe, während bei unangenehmen Reizen eine stärkere Alpha-ERD im OFF auftrat. Zunahmen der Alpha-Aktivität (Alpha-Synchronisation, ERS) stehen in Zusammenhang mit Inhibition und Unterdrückung

aufgabenirrelevanter Informationen [21]. Alpha-Desynchronisationen werden hingegen mit Exzitation und aktiver Informationsverarbeitung bei motorischen wie nicht-motorischen Aufgaben verbunden [14,21]. Konkret wurden z.B. Alpha-ERD bei Erinnerung von Gedächtnisinhalten sowie beim Abgleich mit semantischen Informationen, die im Gedächtnis gespeichert ist, gefunden [22]. Die relativ spät einsetzende Alpha-ERD im STN spiegelt daher möglicherweise einen aktivierten Zustand im Kortex-BG-Netzwerk wider, währenddessen die emotionale Bedeutung des Stimulus ausgelesen und abgeglichen wird. In einem ähnlichen Zeitfenster wurde auch bei EEG-Ableitungen eine Alpha-ERD während der Präsentation emotionaler Bilder festgestellt [23,24]. Die subjektive Bewertung der emotionalen Valenz der Bilder korrelierte zudem mit dem Ausmaß der Alpha-ERD [8]. In den letzten Jahren mehrten sich die Hinweise, dass die Modulation niedrig-frequenter Aktivität ($< 12\text{Hz}$) bei nicht-motorischen Prozessen eine Rolle spielt und daher auch als Marker nicht-motorischer Symptome bei MP dienen könnte. Hierzu zählen z.B. Erfassung inkongruenter Stimuli (sog. Konfliktwahrnehmung) [25], pathologisches Spielen [26], impulsives Verhalten [27], aber auch depressive Symptome [9].

Dem STN kommt durch seine Verschaltung eine zentrale Bedeutung bei der Informationsverarbeitung in den BG zu. Er weist eine funktionelle Unterteilung in motorische, kognitive und limbische Subareale auf, die durch die kortikalen und subkortikalen Afferenzen definiert sind [28]. Der STN empfängt durch den hyperdirekten Pfad direkte Einflüsse von kortikaler Ebene und moduliert mit exzitatorischen Projektionen die Aktivität im Globus pallidus internus, der Ausgangsstation der BG. Der limbische Anteil des STN ist mit weiteren limbischen Strukturen auf kortikaler und subkortikaler Ebene verbunden [29]. Hierzu zählen auch reziproke Verbindungen mit der VTA, die dopaminerge Projektionen über den Nucleus accumbens in den orbitofrontalen Kortex entsendet [30]. Bei motorischer Verarbeitung wird angenommen, dass der STN eine wichtige Rolle bei der Auswahl von Handlungen und gleichzeitiger Unterdrückung interferierender Handlungsimpulse spielt [31,32]. In Analogie dazu könnte man vermuten, dass der STN auch bei der emotionalen Verarbeitung eine selektierende Funktion einnimmt und auf der einen Seite bestimmte emotionale Muster fördert, die kongruent zu aktuellen (z.B.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

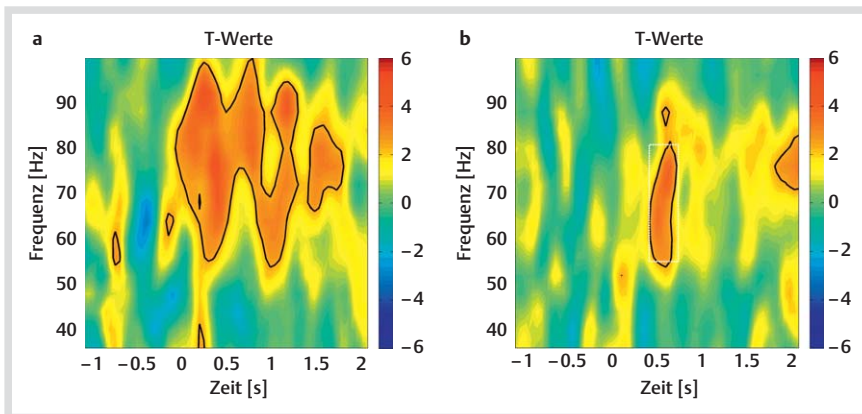


Abb. 4 (a) SPM-Abbildung der globalen Kontraste aller gezeigten Stimuli in der ON- und OFF-Gruppe sowie der (b) Gruppenvergleich ON vs. OFF. Gezeigt sind Poweränderungen im Vergleich zur Baseline (1000–250 ms vor Stimulus). Farbkodiert sind die Ergebnisse der T-Statistik. T-Werte, die $\pm 2,37$ (entspricht $p=0,01$) überschreiten, sind schwarz umrandet. (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

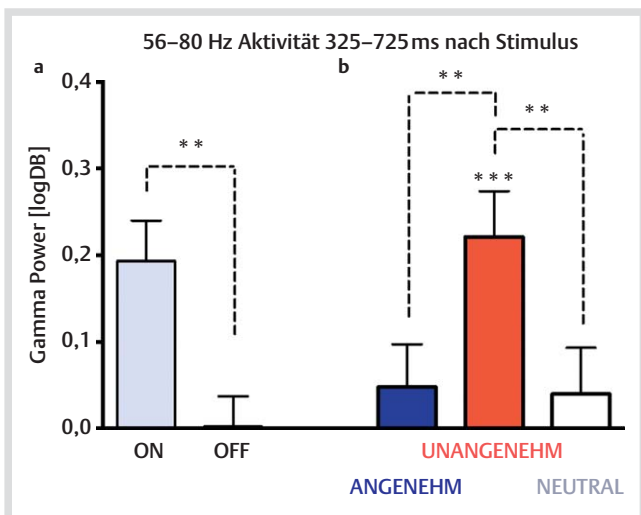


Abb. 5 (a) Gruppeneffekt der ANOVA im identifizierten TF-Bereich (56–80 Hz, 325–725 ms). Die Gamma-Power gemittelt über alle Valenzkategorien war in der ON-Gruppe signifikant stärker ausgeprägt als in der OFF-Gruppe. (b) In der Posthoc-Analyse zeigten nur die unangenehmen Stimuli eine signifikante Powerzunahme ($p<0,001$) im Vergleich zur Baseline. Die Gamma-Power bei unangenehmen Stimuli war zudem signifikant größer als bei neutralen oder angenehmen Stimuli (jeweils $p<0,01$). (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

sozialen) Gegebenheiten sind und auf der anderen Seite dabei zur gleichen Zeit inadäquate emotionale Muster hemmt [33]. Auf Netzwerk-Ebene werden diese Vorgänge möglicherweise durch Synchronisation und Desynchronisation im Alpha-Bereich umgesetzt, sodass eine erhöhte Alpha-Desynchronisation das Verarbeiten von emotionaler Information und Abgleich mit kontextueller semantischer Information ermöglicht. Auf unsere Studie bezogen würde das bedeuten, dass angenehme Reize und positive Assoziationen durch Einnahme von Dopamin verstärkt verarbeitet werden, weil der Zugriff zu positiven Assoziationen durch die Alpha-ERD gebahnt ist. Umgekehrt scheint durch die erniedrigte Alpha-ERD die Verarbeitung von positiven Emotionen in der OFF-

Gruppe vermindert, dafür aber die Verarbeitung negativer Inhalte erleichtert. Die Ergebnisse können in Analogie zu den bisher bekannten dopaminergen Effekten auf die motorische Verarbeitung bei MP gesehen werden. Hier bewirkt die Gabe von L-Dopa eine Zunahme der Beta-ERD im STN bei gleichzeitiger Verbesserung der Bewegungsausführungen [34]. Unsere Ergebnisse zeigen mögliche neuronale Mechanismen, die der u-förmigen Dosis-Wirkungs-Beziehung von Dopamin und Verhalten zugrundeliegen könnten, die im motorischen Bereich ein Kontinuum zwischen Bradykinese und Hyperkinese und im affektiven Bereich zwischen Depression und Manie beschreibt [3].

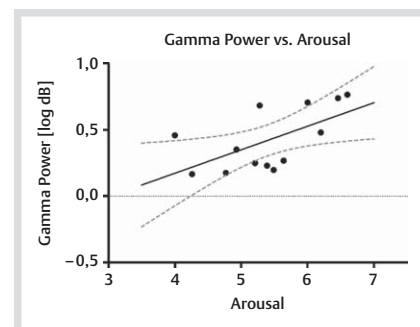


Abb. 6 Pearson'sche Korrelation zwischen Gamma-Power (y-Achse) und stimuluspezifischer Arousalwerte (x-Achse; $r=0,61$; $p=0,028$). Die LFP Powerdaten und Arousalwerte wurden zur Glättung über jeweils 2 benachbarte Arousalwerte gemittelt. Höhere Arousalwerte der Stimuli induzierten eine höhere Gamma-Power. Die Analyse beschränkte sich auf die ON-Gruppe, da sich in anderen Valenzkategorien und in der OFF-Gruppe keine signifikante Zunahme der Gammawater zeigte. (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

Gamma-Aktivität und Arousal

Emotionen lassen sich nach einer weit verbreiteten Theorie nach mindestens 2 Dimensionen charakterisieren: Valenz und Arousal [35]. In bisherigen EEG-Studien zu emotionaler Verarbeitung wurde zunehmende Gamma-Power bei steigendem Arousal beobachtet. Dies war bei unangenehmen Stimuli bzw. negativen Emotionen konsistent nachweisbar [36, 37]. Auch in unserer Studie lösten unangenehme Stimuli eine höhere Gamma-Synchronisation als neutrale oder angenehme Stimuli aus und zwar in einem frühen Zeitfenster. Dies kann somit als Beleg für die Beteiligung der Basalganglien an der frühen emotionalen Verarbeitung gedeutet werden. Die Gamma-ERS korrelierte zudem mit dem Stimulus-Arousal und war nach Dopamin-Entzug nicht mehr nachweisbar. Bei der Verarbeitung von Arousal spielt wahrscheinlich die Amygdala eine entscheidende Rolle, wie sich aus Untersuchungen bei Patienten mit Amygdala-Läsion vermuten lässt [38, 39]. Auch bei MP-Patienten zeigte sich eine verminderte Aktivierung der Amygdala nach Dopamin-Entzug während einer emotionalen Aufgabe [40]. Die Amygdala hat wahrscheinlich über die ausgeprägten Verbindungen zum ventralen Striatum und ventralen Pallidum Einfluss auf den STN [41]. Die fehlende Gamma-Antwort im dopaminergen OFF könnte auf Parallelen zu dem bei MP-Patienten beobachteten abgeschwächten Blinzelreflex während einer Schreckreaktion hindeuten [42]. Die Ur-

sache liegt hier möglicherweise in einer durch Dopaminmangel verstärkten Inhibition der Amygdala, wodurch eine normale Schreckreaktion beeinträchtigt wird. Ein klinischer Zusammenhang dieses Defizits könnte in der emotionalen Minderaktivierung (engl. *emotional blunting*) gesehen werden, wie sie bei MP oft beschrieben ist [43].

Gamma-Oszillationen sind in den BG unter anderem mit dem globalen Aktivierungszustand assoziiert [44], wie sich z.B. bei Zunahmen der Gamma-Power während einer Schreckreaktion, während des REM-Schlafs [45] oder bei der Verarbeitung komplexer kognitiver Stimuli [46] zeigt. Nach einer Hypothese von Donner und Siegel kodieren Gamma-Oszillationen auf lokaler Ebene vor allem die Stimulus-Intensität während langsamer Oszillationen die Interaktion mit entfernten Hirnarealen ermöglichen [47]. Bei motorischer Verarbeitung in den BG kodieren Gamma-Oszillationen z.B. quantitative Parameter wie Ausmaß der Bewegungsgeschwindigkeit und -amplitude [48]. In unserer Studie nahm die Gamma-Power mit Intensität des Stimulus-Arousal zu. Emotionale Stimuli und insbesondere unangenehme Stimuli binden die Aufmerksamkeit, sodass die erhöhte Gamma-ERS möglicherweise auch Korrelat einer stärkeren Aufmerksamkeitsbindung sein könnte. Bei intrakraniellen Ableitungen aus dem Gyrus fusiformis bei Epilepsiepatienten zeigte sich ebenfalls zunehmende Gamma-Power mit erhöhter Aufmerksamkeit während einer visuellen Aufmerksamkeitsprüfung [49].

Zusammenfassend zeigen wir einen dopaminabhängigen Effekt auf neuronale Korrelate der emotionalen Verarbeitung im STN bei MP. Angenehme Stimuli wurden nach Gabe von Dopamin verstärkt verarbeitet, wie sich in der spät auftretenden erhöhten Alpha-Desynchronisation zeigte. Umgekehrt wurden nach Dopamin-Entzug unangenehme Stimuli stärker verarbeitet. Möglicherweise liegen dopaminabhängige Modulationen im Alpha-Band den klinisch oft beobachteten affektiven Schwankungen zwischen OFF und ON-Zustand bei MP-Patienten zugrunde. Die früh auftretende Gamma-Synchronisation reflektiert wahrscheinlich lokale aufmerksamskeits-abhängige Stimulusverarbeitung. Die fehlende Gamma-Antwort im OFF hingegen könnte ein Korrelat der emotionalen Minderaktivierung sein.

Zusammenfassung



Dopamin ebenso wie die tiefe Hirnstimulation (THS) im Nucleus subthalamicus (STN) beeinflussen bei Patienten mit Morbus Parkinson (MP) nicht nur motorische Symptome sondern auch Affekt und Exekutivfunktionen. Hierbei kann eine zu geringe Dosis zu nicht-motorischen Symptomen wie Depression, Motivationsverlust und Anhedonie führen, deren neuronale Grundlagen bisher wenig erforscht sind.

In unserer Studie haben wir bei 28 MP-Patienten nach THS die Möglichkeit genutzt, neuronale Aktivität direkt über die implantierten Elektroden im STN abzuleiten. Parallel dazu wurden den Patienten emotionale (angenehme und unangenehme) und neutrale Bildreize im dopaminergen ON und OFF Zustand präsentiert, um den Effekt von Dopamin auf neuronale Korrelate der emotionalen Verarbeitung zu untersuchen.

Wir fanden eine doppelte Dissoziation im Alpha-Frequenzbereich (8–12 Hz) zwischen der Valenz der Stimuli und dem dopaminergen Zustand mit einer signifikant stärkeren Alpha-Desynchronisation in der ON-Gruppe gegenüber der OFF-Gruppe für angenehme Reize und einem gegensätzlichen Muster für unangenehme Stimuli. Darüber hinaus führten unangenehme Stimuli in der ON-Gruppe zu einer Gamma-Synchronisation, die mit der Intensität des Stimulus-Arousal korrelierte. Unsere Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Dopamin die Verarbeitung von appetitiven Reizen fördert, wohingegen aversive Reize nicht primär dopaminabhängig verarbeitet werden. Die Gamma-Synchronisation scheint mit einer gesteigerten Aufmerksamkeit assoziiert, die durch negative Reize mit erhöhtem Arousal induziert wird.

Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Braak H, Del Tredici K, Rub U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211
- 2 Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464–474
- 3 Volkman J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 487–498
- 4 Jenkinson N, Brown P. New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends in neurosciences* 2011; 34: 611–618

- 5 Kühn AA, Kempf F, Brücke C et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci* 2008; 28: 6165–6173
- 6 Kühn AA, Kupsch A, Schneider GH et al. Reduction in subthalamic 8–35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience* 2006; 23: 1956–1960
- 7 Kühn AA, Hariz MI, Silberstein P et al. Activation of the subthalamic region during emotional processing in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 707–713
- 8 Brücke C, Kupsch A, Schneider GH et al. The subthalamic region is activated during valence-related emotional processing in patients with Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience* 2007; 26: 767–774
- 9 Huebl J, Schoenecker T, Siebert S et al. Modulation of subthalamic alpha activity to emotional stimuli correlates with depressive symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 477–483
- 10 *Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease*. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003; 18: 738–750
- 11 Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. In: Gainsville, University of Florida 2008
- 12 Percival DB, Walden AT. Spectral analysis for physical applications: multitaper and conventional univariate techniques. Cambridge u.a.: Univ. Press; 1993 XXVI, 583S
- 13 Schönecker T, Kupsch A, Kuhn AA et al. Automated optimization of subcortical cerebral MR imaging-atlas coregistration for improved postoperative electrode localization in deep brain stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1914–1921
- 14 Pfuurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1842–1857
- 15 Huebl J, Spitzer B, Brücke C et al. Oscillatory subthalamic nucleus activity is modulated by dopamine during emotional processing in Parkinson's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 2014, in press doi:10.1016/j.cortex.2014.02.019
- 16 Kilner JM, Kiebel SJ, Friston KJ. Applications of random field theory to electrophysiology. *Neuroscience letters* 2005; 374: 174–178
- 17 Litvak V, Mattout J, Kiebel S et al. EEG and MEG data analysis in SPM8. *Comput Intell Neurosci* 2011; 2011: 852961
- 18 Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ et al. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 1221–1224
- 19 Balconi M, Lucchiari C. Consciousness and arousal effects on emotional face processing as revealed by brain oscillations. A gamma band analysis. *Int J Psychophysiol* 2008; 67: 41–46
- 20 Keil A, Muller MM, Gruber T et al. Effects of emotional arousal in the cerebral hemispheres: a study of oscillatory brain activity and event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2057–2068

- 21 Klimesch W, Fellinger R, Freunberger R. Alpha oscillations and early stages of visual encoding. *Frontiers in psychology* 2011; 2: 118
- 22 Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research* 1999; 29: 169–195
- 23 Aftanas L, Varlamov A, Pavlov S et al. Event-related synchronization and desynchronization during affective processing: emergence of valence-related time-dependent hemispheric asymmetries in theta and upper alpha band. *The International journal of neuroscience* 2001; 110: 197–219
- 24 Popov T, Steffen A, Weisz N et al. Cross-frequency dynamics of neuromagnetic oscillatory activity: two mechanisms of emotion regulation. *Psychophysiology* 2012; 49: 1545–1557
- 25 Fumagalli M, Giannicola G, Rosa M et al. Conflict-dependent dynamic of subthalamic nucleus oscillations during moral decisions. *Social neuroscience* 2011; 6: 243–256
- 26 Rosa M, Fumagalli M, Giannicola G et al. Pathological gambling in Parkinson's disease: Subthalamic oscillations during economic decisions. *Mov Disord* 2013
- 27 Rodriguez-Oroz MC, Lopez-Azcarate J, Garcia-Garcia D et al. Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain* 2011; 134: 36–49
- 28 Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z et al. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage* 2012; 60: 83–94
- 29 Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain research* 1995; 20: 128–154
- 30 Haegelen C, Rouaud T, Darnault P et al. The subthalamic nucleus is a key-structure of limbic basal ganglia functions. *Med Hypotheses* 2009
- 31 Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology* 1996; 50: 381–425
- 32 Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience research* 2002; 43: 111–117
- 33 Peron J, Fruhholz S, Verin M et al. Subthalamic nucleus: A key structure for emotional component synchronization in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 358–373
- 34 Doyle LM, Kuhn AA, Hariz M et al. Levodopa-induced modulation of subthalamic beta oscillations during self-paced movements in patients with Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience* 2005; 21: 1403–1412
- 35 Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM et al. Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 1993; 30: 261–273
- 36 Balconi M, Pozzoli U. Arousal effect on emotional face comprehension: frequency band changes in different time intervals. *Physiol Behav* 2009; 97: 455–462
- 37 Oathes DJ, Ray WJ, Yamasaki AS et al. Worry, generalized anxiety disorder, and emotion: evidence from the EEG gamma band. *Biol Psychol* 2008; 79: 165–170
- 38 Bechara A, Tranel D, Damasio H et al. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science New York, NY*: 1995; 269: 1115–1118
- 39 Glascher J, Adolphs R. Processing of the arousal of subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. *J Neurosci* 2003; 23: 10274–10282
- 40 Tessitore A, Hariri AR, Fera F et al. Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2002; 22: 9099–9103
- 41 Amaral DG, Insausti R. Retrograde transport of D-[3H]-aspartate injected into the monkey amygdaloid complex. *Exp Brain Res* 1992; 88: 375–388
- 42 Bowers D, Miller K, Mikos A et al. Startling facts about emotion in Parkinson's disease: blunted reactivity to aversive stimuli. *Brain* 2006; 129: 3356–3365
- 43 Dujardin K, Sockeel P, Devos D et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 778–784
- 44 Jenkinson N, Kühn AA, Brown P. Gamma oscillations in the human basal ganglia. *Experimental neurology* 2012
- 45 Kempf F, Brücke C, Salih F et al. Gamma activity and reactivity in human thalamic local field potentials. *The European journal of neuroscience* 2009; 29: 943–953
- 46 Anzak A, Gaynor L, Beigi M et al. Subthalamic nucleus gamma oscillations mediate a switch from automatic to controlled processing: A study of random number generation in Parkinson's disease. *NeuroImage* 2013; 64: 284–289
- 47 Donner TH, Siegel M. A framework for local cortical oscillation patterns. *Trends in cognitive sciences* 2011; 15: 191–199
- 48 Brücke C, Huebl J, Schonecker T et al. Scaling of movement is related to pallidal gamma oscillations in patients with dystonia. *J Neurosci* 2012; 32: 1008–1019
- 49 Engell AD, McCarthy G. Selective attention modulates face-specific induced gamma oscillations recorded from ventral occipitotemporal cortex. *J Neurosci* 2010; 30: 8780–8786

Dopaminergic Influence on Neuronal Activity during Emotional Processing in the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson's Disease

Autoren

J. Hübl¹, B. Spitzer², C. Brücke¹, T. Schönecker¹, A. Kupsch^{1,3}, F. Alesch⁴, G.-H. Schneider⁵, A. A. Kühn^{1,6,7}

Institute

- ¹ Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Berlin
- ² Dahlem Institute for Neuroimaging of Emotion, Freie Universität Berlin, Berlin
- ³ Klinik für Neurologie und Stereotaxie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg
- ⁴ Klinik für Neurochirurgie, Allgemeines Krankenhaus Wien, Wien
- ⁵ Klinik für Neurochirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Berlin
- ⁶ NeuroCure, Exzellenzcluster, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- ⁷ Berlin School of Mind and Brain, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin

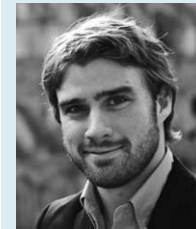
Schlüsselwörter

- Emotionsverarbeitung
- Dopamin
- lokale Feldpotenziale
- Morbus Parkinson
- Alpha- und Gamma-Oszillationen

Key words

- emotional processing
- dopamine
- local field potentials
- Parkinson's disease
- alpha and gamma oscillations

Zur Person



Dr. med. Julius Hübl Aufbauend auf seiner Promotionsarbeit über neuronale Korrelate der emotionalen Verarbeitung bei Parkinsonpatienten

arbeitet Dr. Hübl zurzeit als Postdoc in der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe 247 (KFO 247, Leitung: Prof. Andrea Kühn) an der neurologischen Klinik der Charité. Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen von Projekt 5 der KFO 247 (www.kfo247.de/projekt5).

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1384571>
 Online-Publikation: 27.8.2014
 Klin Neurophysiol 2015; 46: 39–46
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 1434-0275

Korrespondenzadresse

Dr. med. Julius Hübl
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Campus Virchow Klinikum/Klinik für Neurologie
 AG Bewegungsstörungen/Klinische
 Forschergruppe 247
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin
 Julius.Huebl@charite.de