

**AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS WÜRZBURG
DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. JENS VOLKMANN**

**Zeitwahrnehmung in der Musik bei Morbus
Parkinson:
Eine psychophysische Studie**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

Daniel Bellinger

aus Würzburg

September 2014



Referent:

Prof. Dr. med. Jens Volkmann

Korreferent:

Prof. Dr. med. Eckart Altenmüller

Dekan:

Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Januar 2020

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

Abkürzungsverzeichnis

aSSR	Auditory steady-state response
BA	Brodmann Areal
DBS	Deep Brain Stimulation
ERP	Event related potential
ERAN	Early right anterior negativity
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
GPI/e	Globus pallidus internus/externus
H&Y	Hoehn und Yahr Stadium
H-BAT	Harvard Beat Assessment Test
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
KG	Kontrollgruppe
LEDD	Levodopa Equivalent Daily Dosage
MBEA	Montreal Battery of Evaluation of Amusia
M.M.	Mälzel's Metronom
MMN	Mismatch Negativity
NMT	Neurologische Musiktherapie
OMSI	Ollen Musical Sophistication Index
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PMC	Prämotorischer Cortex
PD	Parkinson's Disease
RAS	Rhythmic Auditory Stimulation
SD	Standard Deviation
SMA	Supplementär motorisches Areal
SNr/SNc	Substantia nigra pars reticularis/pars compacta
STG	Gyrus temporalis superior
STN	Nucleus subthalamicus
T.	Takt
TP	Time processing

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Die Parkinson Erkrankung	1
1.1.1. Allgemeines	1
1.1.2. Neuroanatomie: Die Basalganglien	2
1.1.3. Parkinsonsyndrome	3
1.1.4. Epidemiologie	4
1.1.5. Ätiologie und Pathophysiologie	5
1.1.6. Symptomatik und Diagnosekriterien	7
1.1.6.1. Haupt- und Nebensymptome des IPS	7
1.1.6.2. Nicht-motorische Symptome der Parkinson Krankheit	8
1.1.6.2.1. Sensorische Symptome	9
1.1.6.2.2. Störung sensomotorischer Integration und der Zeitwahrnehmung	9
1.1.6.2.3. Störung der Rhythmusperzeption	11
1.1.7. Therapie	11
1.1.7.1. Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten	12
1.1.7.2. Stereotaktische Therapie: Die tiefe Hirnstimulation	13
1.1.7.3. Additive Heilmethoden	14
1.1.7.3.1. Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie	14
1.1.7.3.2. Musiktherapie und <i>Rhythmic Auditory Stimulation (RAS)</i>	14
1.2. Theoretische Grundlagen	17
1.2.1. Psychophysik und sensorische Physiologie	17
1.2.2. Musikpsychologische Grundlagen	19
1.2.2.1. Zeitwahrnehmung	20
1.2.2.2. Rhythmuswahrnehmung	22
1.2.2.3. Musikwahrnehmung	26
1.2.2.3.1. Verarbeitung musikalischer Syntax	29
1.3. Fragestellung und Zielsetzung der Studie	34
2. STUDIENKOLLEKTIV, MATERIAL UND METHODEN	36
2.1. Untersuchungsdesign und Ein- und Ausschlusskriterien	36

2.2. Vertraulichkeit und Pseudonymisierung der Daten.....	37
2.3. Klinische Parameter und verwendete Skalen.....	38
2.3.1. Anamnese.....	38
2.3.2. Neuropsychologische Testung, UPDRS III und Audiometrie.....	39
2.3.3. Score zur Erfassung des Musikverständnisses.....	40
2.4. Begriffsdefinitionen	41
2.5. Psychophysisches Experiment: Inhalt, Versuchsaufbau und Versuchsablauf	43
2.6. Technische Hilfsmittel	45
2.7. Musikpsychologische Überlegungen zum Stimulus	47
2.7.1. Anforderungen an den Stimulus.....	47
2.7.2. Musikpsychologische Überlegungen zum BEETHOVEN Stimulus	48
2.8. Statistische Auswertung.....	53
2.8.1. Lineare Regression und Extrapolation zur Ermittlung der Unterschiedsschwelle.....	53
3. ERGEBNISSE.....	56
3.1. Allgemeine und spezielle Daten von Patienten und Probanden	56
3.2. Patientenbezogene Daten	59
3.3. Experimentelle Daten	60
3.3.1. Intervallvergleich zwischen Patienten und Probanden in drei separaten Zeitfenstern	60
3.3.1.1. Zeitfenster und Parkinson-Typus.....	65
3.3.1.2. Zeitfenster und Krankheitsschwere.....	66
3.3.1.3. Zeitfenster und Musikverständnis	69
3.3.2. Ermittlung der individuellen sensorischen Unterschiedsschwelle	72
3.3.2.1. Vergleich der Unterschiedsschwelle (JND) zwischen Patienten im ON MED und Probanden	73
3.3.2.2. JND und PD-Typus	74
3.3.2.3. Nebenbericht: OFF Patienten	75
3.3.2.4. Nebenbericht: DBS Patienten.....	77
3.3.2.5. Beziehung zwischen JND und Krankheitsstadium	78

3.3.2.6. JND und Freezing	80
3.3.2.7. Abhängigkeit der Unterschiedsschwelle vom Alter	80
3.3.2.8. Beziehung zwischen JND und Musikverständnis	81
3.3.3. Verständnis für das Experiment und Musikverständnis	84
3.3.4. Einfluss rhythmischer Musik auf Motorik	85

4. DISKUSSION 86

4.1. Patientenbezogene Daten 86

4.2. Experimentelle Daten 87

4.2.1. Allgemeiner Vergleich zwischen Patienten und Probanden: Defizite im höheren Intervallbereich	87
4.2.2. JND: Vergleich zwischen Patienten im ON MED und Probanden	91
4.2.2.1. Erklärungsansatz: Vorschlag eines Kompensationsmodells	91
4.2.3. Messungen im medikamentösen OFF-Stadium	95
4.2.4. DBS - Patienten	95
4.2.5. Abhängigkeit vom Krankheitsstadium	97
4.2.6. Freezing	98
4.2.7. Alter	98
4.2.8. Musikverständnis und JND	99
4.2.9. Verständnis für das Experiment	102
4.2.10. Einfluss rhythmischer Musik auf motorische Defizite	103

4.3. Kritik am Experiment 105

4.4. Erstes Fazit, Konsequenzen und weitere Studienansätze 106

5. ZUSAMMENFASSUNG 109

ANHANG 113

LITERATURVERZEICHNIS 119

1. Einleitung

1.1. Die Parkinson Erkrankung

1.1.1. Allgemeines

Der Morbus Parkinson (*Parkinson's Disease, PD*) ist eine neurodegenerative Erkrankung der Basalganglien, insbesondere des nigrostriatalen Systems und gehört in die Gruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Erkrankungen der Basalganglien gehen immer mit Beeinträchtigungen des motorischen Systems einher, entweder in Form eines Plus an Bewegung (Hyperkinese) oder einer Minussymptomatik, also mit einem Defizit und einer Reduktion an Bewegung (Hypokinese). Die Hauptsymptomatik des PD kennzeichnet eine Minussymptomatik und einen progressiven, chronisch progredienten Verlauf. Dies hat zwangsläufig ein Kompromittieren der Bewegungsintegrität und Einschränkung der Autonomie der betroffenen Patienten im alltäglichen Leben zur Folge.

Die Erkrankung ist seit fast 200 Jahren bekannt und seit den Anfängen des 20. Jahrhunderts kontinuierlicher Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Von dem englischen Arzt JAMES PARKINSON (1755-1824) in seinem Essay 1817 als „*Shaking palsy*“ oder *Paralysis agitans*, die Zitterlähmung, beschrieben, fehlte es damals jedoch an den technischen Mitteln wie bildgebenden Verfahren, der Erkrankung kausal auf die Schliche zu kommen und effektiv zu behandeln (Kempster, Hurwitz, & Lees, 2007; Parkinson, 2002). Dennoch brachte PARKINSON jene Besonderheit der Erkrankung, nämlich deren Ambivalenz, zum Ausdruck: eine motorische Überbewegung bei gleichzeitiger Bewegungsstarre. Von dem französischen Neurologen JEAN-MARTIN CHARCOT (1825-1893) wurde die Erkrankung erstmals als *Maladie de Parkinson* bezeichnet. 1919 erkannte der russische Neuropathologe KONSTANTIN TRETIAKOFF (1892–1958) schließlich deren Pathologie, nämlich der Untergang dopaminerger Neurone in

der Substantia nigra im Mittelhirn. Ausgehend von den intensiven Forschungen über den Neurotransmitter Dopamin des schwedischen Pharmakologen ARVID CARLSSON¹ (geb. 1923) in den 1950er Jahren konnte L-Dopa 1961 erstmals bei Parkinson Patienten therapeutisch eingesetzt werden und schaffte somit einen Meilenstein in der Behandlung (Birkmayer & Hornykiewicz, 2001).

Heute gilt der M. Parkinson längst als gut behandelbare Erkrankung, deren etablierte Behandlungsschemata auf solide wissenschaftliche Erkenntnisse zurückgreifen können und in Kliniken weltweit Eingang gefunden haben. Neue stereotaktische Möglichkeiten wie die tiefe Hirnstimulation haben seit den frühen 1990er Jahren die Behandlung gravierender Krankheitsverläufe weiter revolutioniert (Breit, Schulz, & Benabid, 2004).

1.1.2. Neuroanatomie: Die Basalganglien

Im Großhirn (Telencephalon) existieren außerhalb des Cortex zahlreiche subcortikal gelegene Kerngebiete (Nuclei basales), die mit verschiedenen kortikalen Arealen mittels funktioneller Schleifen in Beziehung stehen. Der Nucleus caudatus besitzt brückenartige Verbindungen zum Putamen, weswegen sie zum Striatum (*lat. Schweifenkörper*) zusammengefasst werden. Der ventrorostrale Teil des Striatums wird auch als Ncl. accumbens bezeichnet und unterhält Faserverbindungen zum limbischen System. Zusammen mit dem Globus pallidus externus (GPe) und internus (GPi), der Substantia nigra (SN, im ventralen Mesencephalon lokalisiert) und dem Nucleus subthalamicus (STN, Teil des Diencephalons) zählen sie zu den Basalganglien (BG). GPe und GPi werden im klinischen Alltag auch als das Pallidum (*lat. Mantel*) bezeichnet und Putamen und Pallidum terminologisch wiederum als Ncl. lentiformis definiert. Das Striatum, welches aufgrund der Capsula interna anatomisch in Nucleus caudatus und das Putamen geteilt wird, ist die Haupteingangsstation der BG. Es erhält seine Afferenzen vom zerebralen Cortex, Hirnstamm und Thalamus und schickt weitere Efferenzen zur SN und zum GPi (E. R. Kandel, Schwartz, Jessell, Siegelbaum, &

¹ Im Jahre 2000 erhielt ARVID CARLSSON zusammen mit ERIC KANDEL und PAUL GREENGARD den Nobelpreis für Medizin/ Physiologie "...for their discoveries concerning signal transduction in the nervous system".

Hudspeth, 2013, S.982). Innerhalb dieses neuronalen Schaltkreises können zwei Wege unterschieden werden, die vom Cortex cerebri über das Striatum entweder direkt in den Pallidum mediale Komplex (GPi und Substantia nigra, Pars reticularis) projizieren oder über den GPe und STN einen Umweg nehmen (vgl. Abb. 1.1-1 im Anhang). Von hier aus projizieren sie über diverse, auf die Funktion hin spezialisierte Kerngebiete des Thalamus (Ncll. ventralis anterior, lateralis, etc.) zurück zum Cortex und nehmen über diese funktionellen Schleifen wesentlichen Einfluss auf motorische, okulomotorische, assoziative und limbische Funktionen. Abb. 1.1-2 stellt den motorischen Basalganglienkreislauf dar. Die SN pars compacta schickt ihre dopaminergen Efferenzen an das Striatum, welche über exzitatorische D1-Rezeptoren und inhibitorische D2-Rezeptoren den indirekten oder direkten Weg modulieren (vgl. Abb. 1.1-1 im Anhang).



Abb. 1.1-2 Motorische BG-Schleife (übernommen und modifiziert nach E. R. Kandel et al., 2013, Figure 43-5, S.987). M1: Primär motorischer Cortex; SMA: supplementär motorisches Areal; PMC: Prämotorischer Cortex; CMA: Motorisches Cingulusareal; VLo: Ncl. ventrolateralis des Thalamus; VLm: Ncl. ventrolateralis des Thalamus, Pars medialis; VApc: Ncl. Ventralis anterior des Thalamus, Pars parvocellularis.

1.1.3. Parkinsonsyndrome

Die klassische Parkinsonerkrankung wird unter dem Terminus des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) zusammengefasst und ist neben der Akinese als obligates Symptom durch einen muskulären Rigor, einen Ruhetremor und einer Störung posturaler Stellreflexe gekennzeichnet. Das IPS macht etwa 75% aller Parkinsonsyndrome aus und findet sich ebenso im Symptomenkomplex innerhalb anderweitiger Erkrankungen (Eggert K; Oertel W, 2012, S.29). Differentialdiagnostisch muss das IPS insbesondere von anderen neurodegenerativen Erkrankungen abgegrenzt werden. Zu den sog. atypischen Parkinsonsyndromen zählen zum einen die Multisystematrophie (MSA-P, MSA-C, Shy-Drager-Syndrom), die u.a. mit erheblich schwerer orthostatischer Dysregulation einhergeht, eine Demenz vom Lewy-Körper-

Typ (DLK), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die kortikobasale Degeneration (CBD). Das IPS, die MSA und die DLK werden wiederum in *Synukleinopathien* und die PSP und CBD als *Tauopathien* klassifiziert (Eggert K; Oertel W, 2012). Genetische Formen machen 5% aller Parkinsonsyndrome aus und werden überwiegend autosomal-dominant vererbt (Oertel, Deuschl, & Poewe, 2012, S.37).

Ein dagegen rein symptomatisches Parkinson Syndrom ist eher selten und wird erst sekundär durch andere Faktoren wie Medikamente, Infekte (postenzephalitisch)² oder Tumoren ausgelöst. Ein kleiner Teil davon ist metabolisch, posttraumatisch oder durch exogene Toxine bedingt. Im Rahmen einer Schizophreniebehandlung mit Neuroleptika kann ebenso ein iatrogenes Parkinsonismus hervorgerufen werden.

1.1.4. Epidemiologie

In Deutschland wird die derzeitige Prävalenz des IPS auf 100-200/100.000 geschätzt (Eggert K; Oertel W, 2012), die Inzidenz liegt bei etwa 16-19/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Twelves, Perkins, & Counsell, 2003). Mit weltweit etwa sechs Mio. Betroffenen ist der M. Parkinson eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen unserer Zeit. Das Lebenszeitrisiko an PD zu erkranken liegt für Männer bei 4,4%, das für Frauen mit 3,7% minimal niedriger (Oertel et al., 2012, S.35). Die Prävalenz steigt mit höherem Lebensalter und liegt bei den über 65 Jährigen bei 1.800/100.000, wobei das Durchschnittsalter bei Einsetzten der Erkrankung bei 60 Jahren liegt (Lees, Hardy, & Revesz, 2009). Treten Symptome zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr auf, so spricht man von *Young Onset Parkinson Disease (YOPD)*. Die Mortalitätsrate von Patienten mit IPS ist im Gegensatz zur Normalbevölkerung nicht erhöht (Herlofson, Lie, Arslan, & Larsen, 2004). Im Zuge der demografischen

² Der britische Neurologe und Schriftsteller OLIVER SACKS schildert in seinem Buch „*Awakenings*“ (1973) die eindrücklichen Erlebnisse um eine Gruppe älterer Menschen, die die Schlafkrankheit-Epidemie (*Enzephalitis lethargica*) zwischen 1916-1927 überlebt hatten und parkinsonähnlichen Symptome aufwiesen. Durch die probatorische Gabe von L-Dopa konnten diese Patienten kurzfristig aus ihrem Jahrzehnte anhaltenden Zustand „innerer Gefangenheit“ befreit werden. Eine virale Genese wurde vermutet.

Entwicklung wird sich die Zahl der Erkrankten für das Jahr 2030 in Deutschland verdoppeln.

1.1.5. Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ursache des IPS ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht ganz geklärt, jedoch existieren verschiedene Modelle, die sowohl intrinsische als auch extrinsische Faktoren für die Entstehung der Erkrankung kausal verantwortlich machen (Wirdefeldt, Adami, Cole, Trichopoulos, & Mandel, 2011). Pestizide (Organophosphate oder Zyanide) werden als wesentlicher Kofaktor diskutiert (Freire & Koifman, 2012), daneben löst nachweislich das Neurotoxin MPTP³ durch selektive Zerstörung der SNc einen Parkinsonismus aus (Gerlach, Reichmann, & Riederer, 2007, S.119-123; Langston, Ballard, Tetrud, & Irwin, 1983). Insgesamt ist ein multifaktorieller Pathomechanismus bestehend aus oxidativem Stress (Stress-Hypothese), mitochondrialer Funktionsstörung, Fehlfaltung und Aggregation von Proteinen und Neuroinflammation anzunehmen (Gerlach et al., 2007, S.137-163; Oertel et al., 2012, S.37). Pathogenetische Mutationen verschiedener Genloci wurden auf sieben Genen identifiziert, die einen klinischen, L-dopa verantwortlichen Parkinsonismus auslösen und als „PARK“ loci bekannt sind (Lees et al., 2009): Parkin, PINK1, DJ-1 und ATP13A2 sind mit loss-of-function-Mutationen und rezessivem Erbgang assoziiert und für einen frühen Krankheitsbeginn (< 40Jahre) verantwortlich, wohingegen Gene, die für α -Synuclein (PARK1/4), LRRK-2 (Leukinreiche Kinase 2, Park8) und GBA (Glucocerebrosidase) kodieren einen autosomal-dominanten Erbgang aufweisen und ein IPS auslösen (ausführliche Darstellung bei Hardy, Lewis, Revesz, Lees, & Paisan-Ruiz, 2009).

Das anatomische Korrelat des PD zeigt sich im Untergang melaninhaltiger dopamingerer Neurone der Substantia nigra (Pars compacta) und des Locus coeruleus

³ MPTP = 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin. Es kann in synthetisch hergestelltem Heroin enthalten sein. Die eigentliche neurotoxische Wirkung wird jedoch durch den Metaboliten MPP⁺ (1-Methyl-4-phenylpyridinium) verursacht.

im Mesencephalon und kann postmortal als Abblassung oder vollständiger Pigmentverlust makroskopisch sichtbar werden. Reaktiv kommt es zu einer Astrogliose der betroffenen Neurone, welche wiederum nachfolgende Schaltprozesse pathologisch beeinflusst bzw. erst gar nicht ermöglicht – ein *circulus vitiosus* entsteht, wobei besonders die nigrostriatalen Kreisläufe betroffen sind.

Auf zellulärer Ebene finden sich charakteristischerweise vermehrt kreisrunde eosinophile Zytoplasmaeinschlüsse, die als pathologisches Aggregat des α -Synukleins, ein in neuronalen Zellen natürlich vorkommendes Transportprotein für Dopamin, zu verstehen sind und als Lewy-Bodies (LB) bezeichnet werden. Diese LBs finden sich daneben auch bei der sog. Lewy Body Demenz (LBD) und können ebenso postmortal mittels Ubiquitin-Immun-Färbung histopathologisch dargestellt werden. Bei allen genetisch bedingten Parkinsonsyndromen finden sich jedoch keine Lewy-Bodies.

Eine aktuelle Studie zeigt in diesem Zusammenhang sogar, dass sich phosphoryliertes α -Synuklein ebenso in peripheren, somatosensorischen und autonomen Nerven wiederfindet und hier zu pathologischen Veränderungen führt, die ein intrinsisches Merkmal der Parkinsonerkrankung darstellen (Doppler et al., 2014). Der Stellenwert innerhalb des diagnostischen Prozederes in Zukunft ist vielversprechend. Eine ebenso jüngst veröffentlichte Metaanalyse mit 3311 Patienten kommt zu dem Ergebnis, dass die Konzentration von α -Synuklein im Liquor cerebros spinalis ebenso ein Biomarker in der Diagnostik der PD darstellen könnte, wenn auch nicht als solitärer (Gao et al., 2014). Die Patienten zeigten signifikant reduziertes α -Synuklein im Liquor im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Auf biochemischer Ebene kommt es zu einem Mangel des Transmitters Dopamin, aber auch anderer Botenstoffe wie Acetylcholin oder Serotonin. Dadurch entsteht ein Ungleichgewicht (Dysbalance) innerhalb des Systems der funktionellen Basalganglienschleife. Der Dopaminmangel führt in der Folge zu einer abnormalen synaptischen Plastizität in den BG (Guatteo, Cucchiaroni, & Mercuri, 2009). Der inhibitorische Einfluss über den direkten und indirekten Weg auf thalamische

Kerngebiete dominiert und Bewegungshemmung wird in der Bilanz in der Peripherie gefördert mit der Folge von Akinese und Rigor (vgl. Abb. 1.1-3 im Anhang).

1.1.6. Symptomatik und Diagnosekriterien

1.1.6.1. Haupt- und Nebensymptome des IPS

Beim IPS unterscheidet man zwischen den *motor-symptoms* und den *non-motor-symptoms*. Neben der Akinese als obligatorisches Kardinalsymptom zählen - wie bereits erwähnt - der Rigor, der Ruhetremor und die Störung posturaler Stellreflexe zu den wesentlichen Diagnosekriterien eines IPS, welche in unterschiedlich starker Ausprägung zu Tage treten können. In der klinischen Praxis werden folgende vier Typen des IPS differenziert, die neben der Akinese das Hauptdefizit betonen: akinetisch-rigider Typ, tremordominanter Typ, Äquivalenztyp und monosymptomatischer Ruhetremor. HUGHES et al. definierten 1992 die wesentlichen Diagnosekriterien in drei Stufen (*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria*) und prognostizierten damit eine Diagnosesicherheit von 82% (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992, vgl. Abb. 1.1-4 im Anhang).

Die Bewegungsarmut (Bradykinese oder Akinese) ist durch ein Dekrement gekennzeichnet, die Amplitude verringert sich bei wiederholenden Bewegungen. Antagonisierende Bewegungen können nur erschwert ausgeführt werden (Brady- bzw. Dysdiadochokinese), die Ganginitiierung ist mitunter unmöglich (Freezing) und kleinschrittig. Auch die Motorik mimischer Muskulatur kann reduziert sein (Hypomimie), bisweilen gar eingefroren wirken (Maskengesicht). Eine Hypophonie beeinträchtigt zusätzlich die soziale Interaktion. Der Rigor betrifft hauptsächlich die Extremitäten, kann aber auch Kopf und Körperstamm (Kamptokormie) involvieren und führt kurzfristig zu Verspannungen, schmerzhafter Muskulatur und langfristig zu Fehlhaltungen wie der typisch gebückten Körperhaltung. Durch spiegelbildliche Aktivierung (FROMENT-Manöver) kann das sog. Zahnradphänomen am Handgelenk oder Ellenbogen ausgelöst werden, bei welchem die passive Bewegung wie Zahnräder ineinander einzurasten scheint und eine flüssige Bewegung, wie etwa das

Mitschwingen der Arme beim Gehen, unmöglich wird. Die Krankheit beginnt meist unilateral, weshalb oftmals eine Seitenasymmetrie der Symptomatik besteht. Der Ruhetremor ist durch eine niedrige Amplitude (4-6Hz) gekennzeichnet und verstärkt sich v.a. durch mentale Tätigkeit oder psychomotorische Affektion. Die posturale Instabilität, die bei Betroffenen zu einem hohen Sturzrisiko im Alltag führt, lässt sich klinisch durch den sog. Pull Test nachweisen. Bei einem kontrollierten Schubsen des aufrecht stehenden Patienten nach hinten werden mehr als drei Ausfallschritte benötigt, um das Gleichgewicht wieder herzustellen.⁴

1.1.6.2. Nicht-motorische Symptome der Parkinson Krankheit

Neben den motorischen Defiziten gibt es eine Reihe fakultativer Symptome, die sog. *non-motor-symptoms*, welche mitunter schon präklinisch vor dem Auftreten erster motorischer Defizite unspezifisch in Erscheinung treten können und zusätzlich zu einer erheblichen Reduzierung der Lebensqualität der Patienten beitragen. Sie sind alle Folge der dopaminergen Dysbalance, die den Körper systemisch affiziert. Hierzu gehören neuropsychiatrische Störungen wie Depression (bis zu 45%), Angststörungen, Apathie oder Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit (Chaudhuri & Schapira, 2009). Von kognitiver Dysfunktion sind bis zu 80% aller PD-Patienten in höheren Stadien betroffen (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, & Kragh-Sorensen, 2003) und können bei besonders jungen Patienten mitunter zur Arbeitsunfähigkeit führen. Die GEPAG Studie hat die Krankheitschwere und das Alter als entscheidende Faktoren der Zunahme kognitiver Beeinträchtigung identifiziert und ist also weniger in der Dauer der Erkrankung zu suchen (Riedel et al., 2008). Schlafstörungen wie eine Insomnie, ein Restless-legs-Syndrom (RLS) oder eine REM Durchschlafstörung (RBD) kennzeichnen eine weitere Gruppe nicht-motorischer Symptomatik. Autonome Symptome in Form von Miktionsstörungen (Detrusorhyperaktivität), orthostatischer Hypotonie, Nykturie,

⁴ Eine Alternative zum Pull Test stellt der ebenso valide Push and Release Test dar, der im ON MED Status dem Pull Test leicht überlegen ist (Valkovic, Brozova, Botzel, Ruzicka, & Benetin, 2008).

erektile Dysfunktion und gastrointestinale Symptome (Obstipation) beeinträchtigen die individuelle Freiheit der Betroffenen zusätzlich. Durch Pflegebedürftigkeit fördern sie dadurch den sozialen Rückzug der Patienten und belasten deren familiäres Umfeld.

Dem gegenüber sind die non-motorischen Symptome abzugrenzen, welche potentiell durch die dopaminerge Therapie selbst ausgelöst werden können. Hierzu gehört Übelkeit, ausgeprägte Tagesmüdigkeit, orthostatische Hypotension, aber auch Halluzinationen (v.a. optische) oder Impulskontrollstörungen.

1.1.6.2.1. Sensorische Symptome

Olfaktorische Störungen können sich mitunter schon mehr als eine Dekade vor dem Auftreten motorischer Symptome äußern (Chaudhuri & Schapira, 2009). GERLACH et al. fordern sogar die Riechstörung als fünftes Kardinalsymptom in die Diagnostik des IPS einzubeziehen (Gerlach et al., 2007, S.27). Schmerzempfindungen unterschiedlichster Qualität (muskuloskeletal, oro-facial, zentral, viszeral) gehören zur sensorischen Gruppe der nicht-motorischen Symptome. Störungen der Schmerzempfindung in Form unerklärlicher Schmerzen werden zu 29% von PD-Patienten berichtet, von 62% wird wenigstens ein chronischer Schmerz angegeben und kann durch den schmerzmodulierenden Effekt des Dopamins auf zentraler Ebene ausgelöst werden (Chaudhuri & Schapira, 2009). Beeinträchtigungen des visuellen Systems äußern sich in Form von Defiziten in der Farb- und Kontrastunterscheidung und können ebenso wie olfaktorische Phänomene prämotorisch in Erscheinung treten. Durch die dopaminerge Innervation der Fovea ist das visuelle System besonders anfällig für einen retinalen Dopaminmangel.

1.1.6.2.2. Störung sensomotorischer Integration und der Zeitwahrnehmung

Beeinträchtigungen der sensomotorischen Integration im Sinne eines defizitären Feedbacks und gestörter Propriozeption finden sich ebenso stark beim M. Parkinson und sind am ehesten auf abnormale, zentrale Verarbeitungsprozesse sensorischer Inputs zurückzuführen (Abbruzzese & Berardelli, 2003). Defizite sensomotorischer

Integration finden sich jedoch auch bei anderen extrapyramidalen Bewegungsstörungen wie der Chorea Huntington, fokalen Dystonien oder dem Tourette Syndrom. Bei PD scheint die sensomotorische Integration im posterioren, parietalen Kortex beeinträchtigt zu sein (Lucas et al., 2013; Teixeira et al., 2013). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam bereits eine fMRI Studie an PD-Patienten, die eine sog. *paced finger tapping* Aufgabe verwendeten (Elsinger et al., 2003). Hier zeigte sich eine abnehmende Aktivität im sensomotorischen Cortex, Cerebellum und medialem, prämotorischen System, die unter Zugabe von Dopamin teilweise normalisiert wurden (SMC, SMA und Putamen). Weitere Untersuchungen zeigen eine Beeinträchtigung sensomotorischer Synchronisation zu musikalischen Stimuli (wie z.B. bei Aufgaben mit *synchronization-continuation paradigm*, vgl. Kap. 1.2.2.2), die Autoren führen dies aber eher auf Defizite in der Bewegungsplanung und -koordination zurück als auf die der Zeitwahrnehmung (Avanzino, Pelosin, Martino, & Abbruzzese, 2013; Laskowska et al., 2006). Im Zusammenhang perzeptueller Abnormalitäten werden jedoch ebenso Defizite von bottom-up und top-down-Prozessen diskutiert, die sich gegenseitig beeinflussen und mit der Schwere der Erkrankung zunehmen (Flowers & Robertson, 1995).

RAMMSAYER war einer der ersten Psychologen, der ausschließlich Versuche zur zeitlichen Diskriminierung an PD-Patienten durchführte und dies als Indikator für die Neurodegeneration der BG vorschlug (Rammsayer & Classen, 1997). Hier waren die Patienten in der Unterscheidung kurzer Zeitintervalle im Bereich von Millisekunden signifikant beeinträchtigt, was auch HARRINGTON et al. bestätigen konnten (Harrington, Haaland, & Hermanowicz, 1998). Interessanterweise zeigt eine Studie an 12 Parkinson Patienten eine Tendenz der Betroffenen, zeitliche Intervalle zu über- oder zu unterschätzen (Dusek et al., 2012). Im fMRI konnte hier eine Aktivitätsänderung im Precuneus nachgewiesen werden, was in diesem Kontext Dopamin die Rolle eines Kompensators zuschreiben könnte, der dadurch die Zeitabschätzung verbessert. Die Beeinträchtigung in der Verarbeitung von Zeit könnte also im Rahmen der Parkinson Erkrankung mit einer nigrostriatalen und mesokortikalen Dysfunktion in Systemen

zusammenhängen, die die zeitliche und nicht-zeitliche Kontrolle modulieren (Lucas et al., 2013).

1.1.6.2.3. Störung der Rhythmusperzeption

PD-Patienten sind ebenso in der Rhythmusdiskriminierung beeinträchtigt. In einer Studie an 26 Parkinson Patienten berichten GRAHN und BRETT, dass Patienten einen Rhythmus, der auf einem simpel-metrischen Grundsatz beruht (sog. *beat-based-rhythm*) schlechter wahrnehmen als einen komplexen Rhythmus (*“Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson’s disease”*, Grahn & Brett, 2009). Dies ist insofern verwunderlich, als dass man erwarten könnte, dass ein vorgegebenes Metrum eine Diskriminierung von zeitlichen Abständen eher erleichtern sollte. Außerdem würde man das Gegenteil erwarten, nämlich, dass eher die Perzeption eines komplexen Rhythmus kompromittiert ist. Eine weitere Studie legt ebenso den Einfluss von Läsionen der BG auf die sensomotorische Synchronisation, das spontane Bewegungstempo und die Detektion von Tempoveränderungen nahe (Schwartz, Keller, Patel, & Kotz, 2011). Interessanterweise zeigt eine andere Studie an 20 PD-Patienten, dass jenseits musikalischer Parameter sogar eine Beeinträchtigung in der Emotionserkennung innerhalb von Musik vorliegt, v.a. für komplexere Emotionen wie Angst und Ärger (van Tricht, Smeding, Speelman, & Schmand, 2010). Darüber hinaus können sogar Schlafstörungen bei PD-Patienten als Ausdruck einer gestörten Homöostase zirkadianer Rhythmik interpretiert werden (Breen et al., 2014).

1.1.7. Therapie

Die Therapie des IPS richtet sich nach dem PD-Typus, dem Schweregrad der Erkrankung und der Symptomdominanz. Sie sollte nicht nur pharmakologische Möglichkeiten miteinbeziehen, sondern multimodal ausgerichtet sein. Individuell angepasste, kombinierte, interdisziplinäre Behandlungsmethoden sind der Schlüssel für eine langandauernde Aufrechterhaltung noch vorhandener motorischer Fähigkeiten und leisten einen wichtigen Beitrag zur Autonomie des Patienten.

1.1.7.1. Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten

Der Einsatz von Dopamin seit den frühen 1960er Jahren trägt der logischen Konsequenz Rechnung, ein bestehendes Transmitterdefizit im Gehirn auszugleichen. HORNYKIEWICZ war 1961 der erste Pharmakologe, der Dopamin bei PD-Patienten anwendete (Birkmayer & Hornykiewicz, 2001). Das Problem der erheblichen peripher-systemischen Nebenwirkungen bei reiner Dopaminsubstitution, wie etwa Motilitätsstörungen in der Magendarmpassage, Schwindel, starke Übelkeit und Darmträgheit, ließ sich dadurch beheben, dass man L-Dopa, die chemische Vorstufe der Aminosäure Dopamin, einsetzte.⁵ L-Dopa wird unter Zusatz eines Decarboxylase Inhibitors erst nach Passieren der Blut-Hirn-Schranke in das therapeutisch wirksame Dopamin umgewandelt und somit erst am Ort des Geschehens, den dopaminergen, nigrostriatalen Neuronen, aktiv. Periphere Nebenwirkungen können somit reduziert werden. Es ist einzigartig, dass Dopamin sowohl zur nahezu sicheren Diagnosestellung (L-Dopa-Test) als auch als bewährtes Therapeutikum des IPS eingesetzt werden kann.

Heutzutage stützt sich die medikamentöse Therapie im Kern auf zwei Medikamentengruppen: Levodopa in fester Kombination mit einem Decarboxylase Inhibitor (Verhältnis 4:1) und die Dopaminagonisten (DA), wobei von dieser Gruppe primär die Non-Ergot Derivate in verschiedenen Applikationsformen eingesetzt werden (orales Pramipexol und Pirebidil, parenterales Apomorphin, transdermales Rotigotin, etc.). Beide können sowohl in der Monotherapie, als auch in Kombination eingesetzt werden, wobei die L-Dopa Monotherapie eine deutliche Überlegenheit zeigt. Ab einem Alter von > 70 Jahren bei Krankheitsbeginn ist der Beginn mit L-Dopa gerechtfertigt. MAO-B Inhibitoren (Rasagilin oder Seleginin), NMDA-Rezeptorantagonisten oder Anticholinergika werden v.a. bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (< 70 Jahre)

⁵ Dopamin ist ein biogenes Amin, welches der menschliche Körper aus der Aminosäure Phenylalanin (Phe) herstellt. Ausgehend vom Tyrosin können gleich mehrere biochemisch aktive Substanzen wie Dopamin und Adrenalin synthetisiert werden. Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin gehören zu der Gruppe der Katecholamine, da sie sich alle aus einem Katechol-Ring (1,2-Dihydroxybenzol) rekrutieren: Phe → Tyrosin → Levodihydroxyphenylalanin (L-Dopa) → Dopamin → Noradrenalin → Adrenalin

eingesetzt. Als Faustregel kann gelten, dass, je jünger der Patient ist, desto eher sollten DA eingesetzt werden, da man Langzeitnebenwirkungen der L-Dopa Therapie wie On-Off-Phasen, Wearing-off/End-of-dose-Phänomene, Freezing und Dyskinesien weit nach hinten hinauszögern möchte. Die medikamentöse Therapie kann die Progression der Erkrankung jedoch nicht aufhalten. Durch den Zugriff auf verschiedene Pharmakongruppen lässt sich die Therapie individuell an die Bedürfnisse des Patienten und den unterschiedlichen Krankheitsstadien anpassen und optimieren (Müller, 2010).

1.1.7.2. Stereotaktische Therapie: Die tiefe Hirnstimulation

Die bilaterale tiefe Hirnstimulation (*Deep brain stimulation, DBS*) ist Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit besonders schweren motorischen Komplikationen der L-Dopa Langzeittherapie (motorische Fluktuationen, schwere Dyskinesien) vorenthalten und erfordert eine intensive Evaluation des Patienten (Breit et al., 2004; Volkmann, 2004). Prinzipiell stehen zwei Methoden zur Verfügung: zum einen ist die selektive Stimulation mittels Elektrodenimplantation im STN oder im ventrolateralen GPi möglich oder zum anderen die Thermokoagulation als läsionelles, irreversibles Verfahren. Die millimetergenau im Zielgebiet eingebrachten Elektroden werden via Kabel mit einem supraclavikulär oder pectoral gelegenen Stimulator verbunden und können somit unmittelbar und von extern die funktionelle Basalganglienschleife modulieren. Damit ermöglicht sie ein schnelles, symptomorientiertes therapeutisches Eingreifen auf die motorischen Defizite und eine ideale Adaption an die Bedürfnisse des Patienten. Eine kürzlich veröffentlichte Studie der EARLYSTIM Group hat den erheblichen Nutzen der frühzeitigen DBS bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung erneut aufgezeigt (Deuschl, Schade-Brittinger, & Agid, 2013; Schuepbach et al., 2013). Vor allem ist der motorische Effekt der DBS im STN und GPi sehr eindrucksvoll in Bezug auf die Gangstörung und die posturale Instabilität erwiesen (Potter-Nerger & Volkmann, 2013). Aber auch bei besonders schwerer Kamptokormie, einer besonders gravierenden Haltungsdystonie, ist die DBS des GPi als Ultima Ratio

ein vielversprechender Ansatz (Reese et al., 2014). Sie führt zu einer langfristigen Verbesserung der Lebensqualität (Volkman et al., 2009).

1.1.7.3. Additive Heilmethoden

1.1.7.3.1. Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie

Die Devise in der multimodalen, therapeutischen Begleitung der Patienten heißt, vorhandene Ressourcen zu stärken und Defizite auszugleichen. Nur so kann die medikamentös-konservative Therapie sinnvoll ergänzt und synergistisch wirksam werden. Es muss betont werden, dass natürliche Heilverfahren wie die Physiotherapie, Ergotherapie oder Logopädie tragende Säulen im langfristig ausgelegten Therapieregime darstellen. Entscheidende Hilfestellungen können im logopädischen Setting durch Phonationstraining und Schlucktraining gegeben werden und die Alltagskompetenzen der Patienten verbessern. Physiotherapeuten tragen durch Laufbandtraining, Gleichgewichtstraining, Muskelübungen, Behandlung nach dem BOBATH-Konzept oder auch manuelle Therapie und Massagen maßgeblich dazu bei, dass potentiell vermeidbare Spätkomplikationen wie die Kamptokormie durch regelmäßiges, überwacht Training vermieden werden, sie erfordern jedoch vom Patienten individuell sehr viel Compliance, Durchhaltevermögen und Disziplin (Tomlinson et al., 2012). Das *LSVT[®]BIG* Programm aus den USA ist ein Beispiel dafür, dass Bewegungen, die mit großer Amplitude durchgeführt werden, erfolgreich in Alltagstätigkeiten implementiert werden können (Ebersbach et al., 2010).

1.1.7.3.2. Musiktherapie und *Rhythmic Auditory Stimulation (RAS)*

Durch Musik lassen sich Bewegungen bahnen, da bei der Musik- und Rhythmusperzeption dieselben motorischen Areale aktiviert werden wie dies bei aktiver Bewegung der Fall ist (Bengtsson et al., 2009). Obwohl die Rolle afferenten und efferenten Netzwerke zwischen auditorischem und motorischem System nicht genau geklärt ist, weiß man, dass bei der Übersetzung von „passiv“ gehörten Inhalten in

aktive Motorik (sensomotorische Integration) der dorsale PMC und der posteriore STG eine entscheidende Rolle spielen (Chen, Penhune, & Zatorre, 2009; Zatorre, Chen, & Penhune, 2007). Eine randomisierte, kontrollierte Studie an 32 L-Dopa responsiblen PD-Patienten im H&Y Stadium 2-3 machte auf die Wirksamkeit therapeutisch genutzter Musik in Bezug auf die motorische und emotionale Rehabilitation aufmerksam und zeigte im Vergleich zur Physiotherapie eine Verbesserung der Bradykinese (Pacchetti, Aglieri, Mancini, Martignoni, & Nappi, 1998; Pacchetti et al., 2000).

Die *Rhythmic auditory stimulation (RAS)* ist eine von THAUT, MCINTOSH, & RICE (Colorado State University, USA) entwickelte Methode, die bei PD-Patienten angewendet werden kann und zu guten Erfolgen v.a. der Ganginitiierung und des Gangs allgemein geführt hat (McIntosh, Brown, Rice, & Thaut, 1997; Thaut et al., 1996). Im Zentrum dieser therapeutischen Methode stehen das rhythmische *Entrainment* (vgl. Kap. 1.2.2.2.) und die Bahnung motorischer Aktivität über das auditorische System.⁶ Ein rhythmus- und musiksynchrones Bewegen wird über klare, rhythmische Strukturen in Form von Musik oder eines Metronomschlages stimuliert und Bewegung somit erleichtert. LIM et al. erwähnen jedoch auch kritisch, dass sich von 24 Studien nur eine als hochqualitativ herausstellte, die zwar nicht die RAS, aber externe rhythmische Stimuli verwendete (I. Lim et al., 2005). Eine Metaanalyse an 184 Hirnverletzten konnte mit erheblichem Benefit der Gangparameter wie Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge und Gangsymmetrie den Nutzen der RAS nachweisen (Bradt, Magee, Dileo, Wheeler, & McGilloway, 2010). Die RAS kann also nicht nur bei PD-Patienten eingesetzt werden (Wittwer, Webster, & Hill, 2013).

Schon 1996 konnte in einer Studie an 22 PD-Patienten im höheren Stadium (H&Y 3 und 4) der positive Effekt eines Metronoms auf das Gehen nachgewiesen werden (Enzensberger & Fischer, 1996). Interessant ist jedoch, dass Musik in diesem Kontext einen weniger positiven Effekt hatte. Eine Studie an 22 PD-Patienten, die über 13

⁶ „The auditory system – a fast and precise processor of temporal information – projects into motor structures in the brain, creating entrainment between the rhythmic signal and the motor response.“ (Thaut & Mutsumi, 2009, S. 263).

Wochen durchgeführt wurde, bestätigte den positiven Effekt, den Musik allgemein auf das Gehen ausübt, und schlägt die Implementierung im häuslichen Training vor (de Bruin et al., 2010). Unter Musik kam es hier zu einer erheblichen Verbesserung der Ganggeschwindigkeit.

In Form von aktiver Musiktherapie ist das Singen als gemeinschaftsfördernde, soziale Aktivität mit starker emotionaler Komponente eng mit der Logopädie verzahnt. Sie fokussiert synergistisch ein sowohl fokales (Intonation, Sprechmotorik) als auch ganzkörperliches Training (Atmung) und gehört zu einer der beliebtesten Gruppenaktivitäten bei PD-Patienten (Gerlach et al., 2007).

1.2. Theoretische Grundlagen

1.2.1. Psychophysik und sensorische Physiologie

„Psychophysics describes the relationship between the physical characteristics of a stimulus and the attributes of the sensory experience. Sensory physiology examines the neural consequences of a stimulus – how the stimulus is transduced by sensory receptors and processed in the brain (E. R. Kandel et al., 2013, S.451).“

Der Mensch besitzt die Fähigkeit, unterschiedliche sensorische Sinnesmodalitäten wahrzunehmen, für dessen Rezeption spezialisierte Rezeptoren zuständig und in denen dafür ausgelegten Organen lokalisiert sind. Diese erst ermöglichen uns die Interaktion mit unserer Umwelt und mit unseren Mitmenschen. Zu den Hauptsinnesmodalitäten gehört das Sehen, Hören, Riechen, Tasten, der Gleichgewichtssinn, die Wärme- und Schmerzempfindung und die Propriozeption (E. R. Kandel et al., 2013, S. 450). Doch Sinneswahrnehmungen wie Geschmack, Lautstärke oder Schmerzempfindung werden interindividuell unterschiedlich bewertet und neuronal verarbeitet. In diesem Spannungsfeld schlägt die Psychophysik eine Brücke zwischen Psychologie und Physik und beschreibt den Zusammenhang zwischen der Intensität einer physikalischen Reizdimension und deren sensorische Erfahrung. Die Anfänge psychophysisch basierter Experimente sind im 19. Jahrhundert zu suchen. Ausgehend von der Frage, wie sich sensorische Erlebnisse quantitativ und objektiv messbar machen lassen, entwickelte der deutsche Physiker GUSTAV THEODOR FECHNER (1801-1887) die Arbeiten des Psychologen ERNST HEINRICH WEBER⁷ (1895-1878) weiter.⁸

Man unterscheidet in der sensorischen Physiologie zwischen der Absolutsschwelle und der Unterschiedsschwelle, auch *just noticeable difference* (JND) genannt. Die Absolutsschwelle ist die Reizintensität, bei der ein Proband in einem Versuchskontext

⁷ Von WEBER stammt die HNO-Methode der sog. Lateralisation zur Differentialdiagnose schalleitungsbedingten oder schallempfindungsbedingter Hörstörungen, die mittels Stimmgabel relativ einfach durchgeführt werden kann (Weber-Rinne-Versuch).

⁸ 1877 erschien FECHNERS Monographie *“In Sachen der Psychophysik“*.

die Hälfte aller Stimulusdarbietungen (absolut) erkennt.⁹ Die Unterschiedsschwelle kennzeichnet den Punkt, an dem 50% aller Stimulusdarbietungen im Vergleich zu einem Referenzreiz als unterschiedlich erkannt werden (Gerrig & Zimbardo, 2008, S. 114-117). Die sensorische Schwelle hingegen ist die minimalste Reizstärke eines Stimulus, die vom Menschen überhaupt detektiert werden kann. Der mathematische Zusammenhang zwischen der Intensität eines Stimulus und der Diskriminierungswahrscheinlichkeit lässt sich in einer psychometrischen Funktion in Form einer s-förmigen Kurve darstellen (Weber-Fechner-Kurve, vgl. Abb. 1.2-1a).

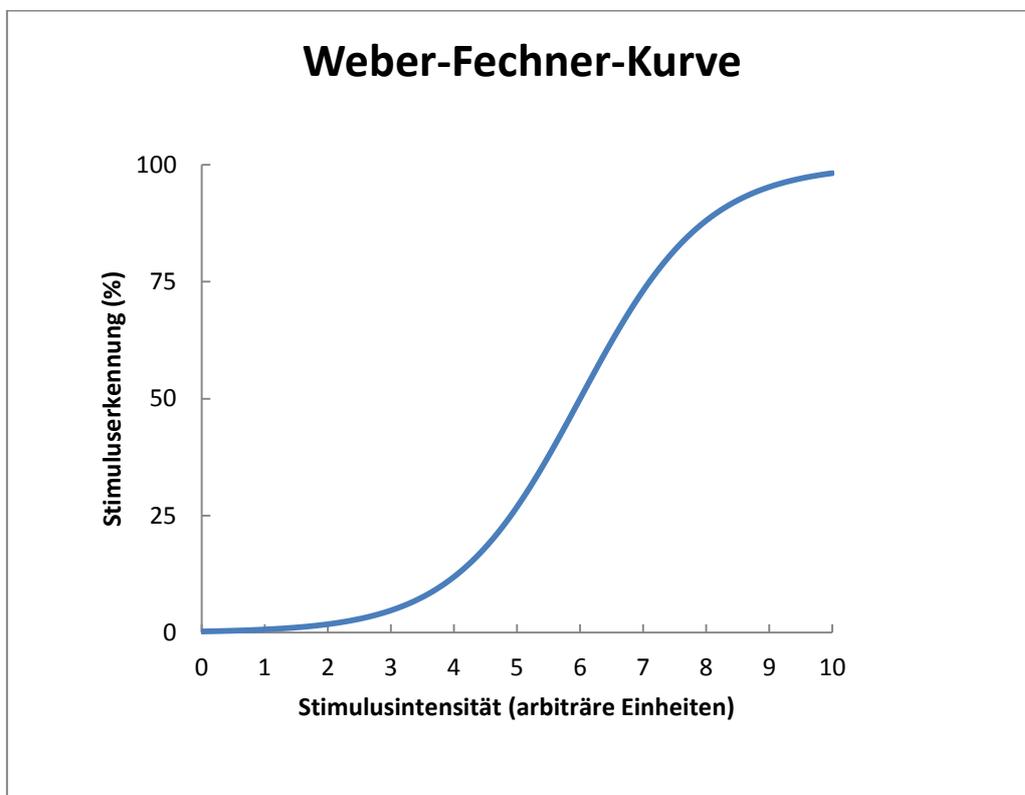


Abb. 1.2-1a Beispiel einer psychometrischen Funktion mit typisch sigmoidem Verlauf (übernommen und modifiziert nach E. R. Kandel et al., 2013, Figure 21-2, S.452).

WEBER beschrieb Unterschiedsschwellen ursprünglich mit einem linearen Zusammenhang $\Delta I/I = k$ (k = Weber-Konstante, I = Intensität des Standardreizes), wobei der amerikanische Psychologe STANLEY SMITH STEVENS (1906–1973) 1953 eine

⁹ Ein Beispiel für eine Absolutsschwelle ist die Hörschwellenaudiometrie.

Potenzfunktion konstatierte anstatt einer zunächst logarithmisch definierten Funktion (E. R. Kandel et al., 2013, S. 452, vgl. Abb. 1.2-1b):

$$I = K (S - S_0)^n$$

Abb. 1.2-1b

I = Intensität der Empfindung S = Stimulusstärke, S₀ = Schwellenamplitude des Stimulus, K = Konstante.

Bei psychophysischen Experimenten spielt die Reaktionsverzerrung des Probanden eine wesentliche Rolle (*response bias*). Die von GREEN & SWETS 1966 vorgeschlagene Signalerkennungstheorie (*Signal detection theory*) besagt, dass zwei Prozesse bei der Wahrnehmung sensorischer Reize eine Rolle spielen und zum Messergebnis beitragen: zum einen ist dies der sensorische Prozess, zum anderen aber ist dies im Versuchskontext der Entscheidungsprozess des Probanden. Sie bietet über eine Vierfelder Matrix eine Methode zur Lösung des Problems an, beide voneinander zu differenzieren und zufällige Angaben der Testpersonen herauszufiltern (Gerrig & Zimbardo, 2008, S. 116-117).

1.2.2. Musikpsychologische Grundlagen

Musik ist physikalischer Schall, der in Form von Schallwellen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude wahrgenommen wird, wobei das menschliche Ohr Frequenzen zwischen 16Hz bis 20.000Hz wahrnehmen kann (*Weber'sche Konstante* von $k = 0,003$).¹⁰ Durch die binaurale Anlage ist eine exakte Ortsbestimmung von Geräuschen durch höhere Auflösung möglich. Alltägliche Musik benutzt Frequenzen, die hauptsächlich zwischen 20Hz und 4000Hz liegen. Sie stellt aber weitaus mehr dar als die bloße Aneinanderreihung von Sinustönen, denn Musik ist durch drei psychische Komponenten gekennzeichnet (Gerrig & Zimbardo, 2008, S. 130-131). Diese sind die Tonhöhe, die Lautheit und die Ton- und Klangfarbe eines Instrumentes (Chroma und

¹⁰ Die Tonhöhen-Unterschiedsschwelle ist frequenzabhängig und liegt bei 1kHz bei 0,3%. Bei 1000Hz können also noch 1003Hz differenziert werden (Friedrich, 2007, S.334).

Timbre), die alle erst im Laufe der weiteren auditiven Verarbeitung in höheren kognitiven Prozessen differenziert werden können und Musik zur eigentlichen sensorischen Erfahrung machen (Altenmüller, 2012). Auf die stufenweise neuronale Kaskade vom Ohr bis zum Mittelhirn soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen, sondern es soll an höheren Prozessen angesetzt werden. Eine bemerkenswerte Tatsache ist es, dass sich die Tonotopie für bestimmte Frequenzen der von der Basilarmembran erregten inneren Haarzellen in der Cochlea (hohe Frequenzen nahe am ovalen Fenster, tiefe Frequenzen apikal) konsequent über den Nervus cochlearis¹¹ fortsetzt und diese über die aufsteigende Hörbahn (Ncll. cochleares, Olivenkomplex, Colliculi inferiores, Thalamus) bis zum primären auditorischen Cortex im Temporallappen (Gyri temporales transversi = Heschl'sche Querwindungen, BA 41) beibehalten wird.¹² Im primär auditorischen Cortex werden tiefe Frequenzen demnach rostral im Operculum temporale und höhere Frequenzen kaudal verarbeitet (E. R. Kandel et al., 2013, S. 700).

1.2.2.1. Zeitwahrnehmung

„Time is the most fundamental component of the world, yet its perception is also the least understood.“
(Kopec & Brody, 2010, S. 1)

Zeit ist eine dynamische und nicht statische Dimension und der Mensch besitzt kein Sinnesorgan, das nur auf die Zeitwahrnehmung spezialisiert ist (Teixeira et al., 2013). Wir Menschen leben in der Zeit und sind gleichsam abhängig von ihr. Über die Wahrnehmung und das Gefühl für Zeit kann auf neuronaler Ebene eine sensomotorische Integration stattfinden, sodass menschliche Bewegungsabläufe zeitlich genauestens vorhergesagt, geplant, durchgeführt, aber auch gespeichert und somit erlernt werden können. Gerade weil Zeit eine derart intensive und sensible Perzeption erfordert oder gar voraussetzt (oft im Millisekundenbereich), fallen Defizite in diesem System stärker ins Gewicht. Über die genaue zerebrale Verarbeitung und

¹¹ VIII. Hirnnerv als N. vestibulocholearis.

¹² Dieses Prinzip ist nicht neu, denn eine somatotopische Gliederung findet sich ebenso ausgehend den Projektionsbahnen des somatomotorischen Cortex, die über die Capsula interna nach distal ziehen.

Enkodierung von zeitlichen Intervallen („*intervall timing*“) weiß man bisher noch wenig, jedoch können folgende neuroanatomischen Korrelate der Zeitwahrnehmung identifiziert werden: der präfrontale Cortex, der rechte postzentrale Gyrus, der inferiore Lobus parietalis, die Basalganglien (Nucleus caudatus und Putamen) und das Cerebellum (Harrington, Haaland, & Knight, 1998; Ivry & Spencer, 2004; Malapani, Dubois, Rancurel, & Gibbon, 1998), wobei maßgeblich kortiko-striatale Kreisläufe eine Rolle spielen, die ebenso die SN Pars compacta involvieren (Matell & Meck, 2004, S. 142, 147-149). Aktivitätsänderungen in prämotorischen Cortices (PMC), in supplementärmotorischen Arealen (SMA), anterioren Cingulicortices konnten ebenso festgestellt werden (Lucas et al., 2013). NENADIC et al. berichteten in einer fMRI Studie zur Zeitabschätzung sogar von einer Lateralisation der Aktivität zur rechten Hemisphäre (Nenadic et al., 2003), von der bereits HARRINGTON et al. berichteten (Harrington, Haaland, & Knight, 1998). Die Rolle des Cerebellums für die Zeitwahrnehmung als Schnittstelle zum motorischen System ist an dieser Stelle jedoch auch zu betonen (Ivry, 1996; Ivry, Spencer, Zelaznik, & Diedrichsen, 2002; Schlerf, Spencer, Zelaznik, & Ivry, 2007). In der sensomotorischen Integration spielen mediale fronto-striatale Kreisläufe eine wesentliche Rolle (Elsinger et al., 2003). Hier konnte eine erhöhte Aktivität im dorsalen Putamen, ventrolateralen Thalamus und dem SMA nachgewiesen werden.

Man geht in der Zeitwahrnehmung (*time processing, TP*) heutzutage von zwei Hypothesen aus, die durch intrinsische und psychologische Mechanismen moduliert werden: zum einen wird konstatiert, dass Zeitsteuerung nicht nur durch eine interne Uhr, sondern durch mehrere Uhren reguliert wird und zum anderen, dass diese inneren Uhren von jeweils unterschiedlichen zeitlichen Kontexten ausgehen (Lucas et al., 2013, S. 2). Die von JOHN GIBBON et al. 1997 vorgeschlagene *Scalar Expectancy Theory (SET)* ist ein etabliertes Modell zur Zeitwahrnehmung. Es geht von einem intrinsischen Schrittmacher aus, der kontinuierlich Pulse produziert, um Zeitlängen abzuschätzen; diese werden wiederum von einem Akkumulator im ZNS gespeichert und verarbeitet (Gibbon, Malapani, Dale, & Gallistel, 1997; Lucas et al., 2013). Ein anderes TP-Modell bezieht zwei parallele Systeme mit ein, die von bottom-up und top-

down-Prozessen ausgehen und mittels fMRI einen fronto-striatalen Kreislauf verantwortlich machen (Hinton & Meck, 2004; Meck, 2005). Das dorsale Striatum kann in diesem Kontext klar als Schrittmacher („*core timer*“) bezeichnet werden, wobei er dennoch als Teil eines Zeitsystems fungiert, welches ein ganzes Netzwerk kortikaler und subkortikaler Stationen einbezieht (Meck, Penney, & Pouthas, 2008). Bezugnehmend auf die Modelle der TP findet also die zeitlich-kognitive Informationsverarbeitung zusammenfassend in drei Schritten statt, welche jedoch von psychischen Faktoren wie Konzentration, Aufmerksamkeit, Vigilanz und Intention zur Durchführung einer Aktion beeinflusst und moduliert werden können (Lucas et al., 2013, S. 4, vgl. Abb.1.2-2):



Abb.1.2-2 Prozess der Zeitwahrnehmung in drei Schritten (vgl. Lucas et al., 2013, S.4).

1.2.2.2. Rhythmuswahrnehmung¹³

Rhythmus (*gr. ῥυθμός* = Gleichmaß, das Fließen) im musikalischen Sinne bezeichnet die strukturelle Organisation und Ordnung musikalischer Parameter über der Zeit, die in symmetrisch aufgeteilte Abschnitte (Takte, Perioden) gegliedert werden kann. Das Metrum (*gr. μέτρον* = das Maß), welches mit dem Rhythmus ein Begriffspaar bildet, ist eine Maßeinheit innerhalb einer Zeitstruktur, die Akzentuierungen in schwer und leicht als Hebung (*levatio*) und Senkung (*positio*) innerhalb eines Taktes (*lat. tactus* = die Berührung, der Schlag) vorsieht und somit als „*normatives und numerales Element dem eher freien Rhythmus über- bzw. untergeordnet werden kann*“ (Salmen & Schneider,

¹³ Eine ausführliche Monographie zum Thema findet sich hierzu bei MÜLLER und ASCHERSLEBEN (K. Müller & Aschersleben, 2000).

1991, S.9-10; Seidel, 1998, S.259). ZATORRE bezeichnet Rhythmus auch als die „lokale Organisation von musikalischer Zeit“ (Zatorre et al., 2007, S. 547).

Rhythmus ist Ausdruck von Bewegung und findet als solche im alltäglichen Leben ubiquitär statt, z.B. als objektiv fassbare Bewegung des menschlichen Körpers.¹⁴ Dies geschieht in der Tat fließend und harmonisch, ob bewusst oder unbewusst und folgt einem gewissen inneren Grundrhythmus. Dieses Phänomen kann besonders beim Gehen oder Laufen mit einem Mitschwingen der Arme „im Takt“ oder gar beim Sprechen als rhythmischer Redefluss nachvollzogen werden. Physiologische Aktivität wie die Atmung oder der Herzschlag werden sogar von Neuronen in der *Formatio reticularis* im Hirnstamm gesteuert, die rhythmische Impulse generieren. Die im EEG aufgezeichnete elektrische Aktivität des Gehirns kennzeichnet ohnehin einen gewissen Grundrhythmus (z.B. occipitale Alpha-Aktivität mit 8-13 Hz). Der Mensch und etliche Säugetiere unterliegen bekanntlich einer übergeordneten, zirkadianen Rhythmik, die von suprachiasmatischen Nuclei im ventralen Hypothalamus als „Hauptoszillator“ gesteuert wird (ausführliche Darstellung bei Dibner, Schibler, & Albrecht, 2010).

Die Möglichkeit, dass wir Menschen uns zu musikalischer Stimulation bewegen können wird als *Entrainment* (engl. = Mitführen) bezeichnet. Doch nicht nur beim Tanzen oder Marschieren im Gleichschritt, sondern bei nahezu jeder „produktiven“, langanhaltenden Bewegung finden Rhythmisierungsprozesse statt. Das gemeinsame Klatschen im Konzert ist ein eindrückliches Beispiel, wie sich Menschen in sozialen Interaktionsprozessen synchronisieren können (Large & Snyder, 2009). Diese Synchronisation findet auch statt, wenn uns nur kurzzeitig ein Rhythmus präsentiert wird – wir setzen ihn ohne externe Hilfe fort (*synchronisation continuation*). In Studien mit sog. *Finger Tapping Paradigma* macht man sich diesen Prozess zunutze (Kung, Chen, Zatorre, & Penhune, 2013; Witt, Laird, & Meyerand, 2008). Interessanterweise findet sich diese Tendenz der Synchronisation eher bei

¹⁴ Bewegung ist ein wesentliches Merkmal aller Lebewesen. Dazu gehören auch innere Prozesse, die von der glatten Muskulatur gesteuert werden und somit unwillkürlich ablaufen (Darmbewegung, etc.).

rhythmischer Musik als bei der Sprache, was auf die klare zeitliche Strukturierung von Musik zurückgeführt werden kann (Dalla Bella, Bialuncka, & Sowinski, 2013). Dies verleiht ihr aber auch eine besondere Stellung im Kontext sensomotorischer Synchronisation. Synchronisation zu einem musikalischen beat ist jedoch nicht einzigartig für den Menschen, sondern zeigt sich ebenso in tierischen Spezies (Fitch, 2013). Dies wurde exemplarisch an einem Cockatoo (*Cacatua galerita leonora*) untersucht und erregte in wissenschaftlichen Kreisen Aufmerksamkeit (Patel, Iversen, Bregman, & Schulz, 2009).

Die Detektion eines Rhythmus im Kontext von Musik oder solitären Zeitstrukturen zielt auf das Erkennen einer Regelmäßigkeit ab und kann in zwei kognitive Prozesse gegliedert werden: zunächst werden rhythmische Elemente analog den Gestaltprinzipien der Wahrnehmungspsychologie zu größeren, zusammenhängenden Einheiten zusammengefasst und zu zwei oder drei Elementen hierarchisch gruppiert (Gruppenbildung, Chunking; Auhagen, 2009, S. 438-439; Essens, 1986; Povel & Essens, 1985; Spitzer, 2009, S. 127). Im zweiten Schritt wird ein dem Rhythmus zugrunde liegender, übergeordneter Grundschlag oder Grundimpuls extrahiert (Periodizitätserkennung, Pulsbestimmung), für den ein bevorzugter Tempobereich der Perzeption zwischen 60-150 bpm und zwischen 500 und 700ms angenommen wird und stark vom metrischen Akzent abhängt (vgl. Abb. 1.2-3; Auhagen, 2009, S.439; Patel, 2008, S.100). PARNCUTT spricht hier von *Puls Salienz*, d.h. mit welcher perzeptuellen Stärke solch ein Impuls aus dem rhythmischen Kontext hervorgehoben und empfunden wird (Parncutt, 1994, S.413).¹⁵ Über diesen zweistufigen Prozess wird die Wahrnehmung und Speicherung eines Rhythmus im Arbeitsgedächtnis und das Vergleichen mit bekannten Rhythmen erleichtert. Insgesamt spricht vieles dafür, dass Rhythmus kategorial wahrgenommen wird, sich also relativ stabil gegenüber moderaten Tempofluktuationen verhält (Auhagen, 2009, S. 441-442). Es existieren verschiedene Theorien innerer Zeitgeber, die zum einen von dem bereits

¹⁵ Ein Beispiel für die Puls Salienz ist das kontinuierliche Schlagen/Ticken eines Metronoms, welches diese über klare Akzente vermittelt.

beschriebenem variablen Zeitgeber ausgehen (Povel & Essens, 1985), zum anderen neuronale Oszillatoren oder gar eine Filterung eines Grundimpulses beschreiben und hier nicht näher erläutert werden sollen.

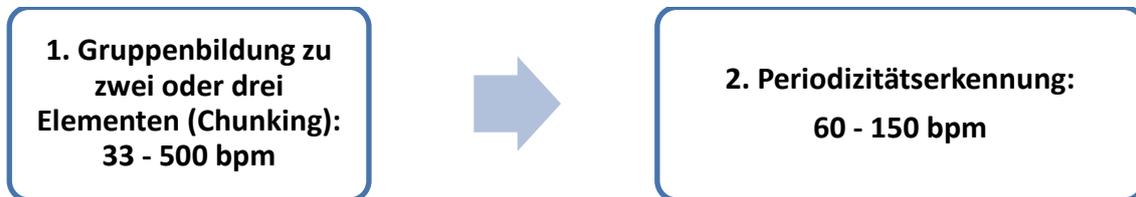


Abb. 1.2-3 Zweistufiger Prozess der Rhythmuswahrnehmung (übernommen und modifiziert nach Auhagen, 2009).

Bei der Rhythmusperzeption spielen ähnlich der Zeitwahrnehmung basale Kerngebiete im Gehirn eine entscheidende Rolle. Putamen, Pallidum und der Ncl. caudatus können als das anatomische Korrelat der Rhythmusperzeption verstanden werden, die v.a. auf beat-basierte Rhythmen reagieren (Grahn, 2009). Das anteriore Putamen zeigte in einer fMRI Studie außerdem erhöhte funktionelle Verbindungen zur SMA, PMC und zum rechtem superioren Temporalgyrus (STG; Grahn & Rowe, 2009). Bei sowohl *beat-rhythms* und *nonbeat-rhythms* ist aber auch eine verstärkte bilaterale Aktivität des Putamens zu finden, die v.a. bei der Vorhersage und Generierung eines musikalischen beats eine wichtige Rolle spielen. Zusätzlich besteht erhöhte Aktivität in SMA, Gyrus cingulus, medial orbito-frontalem Kortex, PMC und linkem temporo-parietalem Übergang (Grahn & Rowe, 2013, S. 3; Kung et al., 2013). Ein ähnliches Aktivitätsmuster findet sich ebenso beim Tanzen wie eine PET-Studie feststellen konnte. Das Putamen weist interessanterweise beim Tanz zu metrischer Tangomusik bilateral und re > li eine erhöhte Aktivität auf, *nicht* jedoch beim Tanz zu nicht-metrische Tangomusik (Brown, Martinez, & Parsons, 2006).¹⁶ Eine Studie an Neugeborenen kommt zu dem Ergebnis, dass Rhythmusperzeption angeboren sein könnte und nicht erlernt wird (Winkler, Haden, Ladinig, Sziller, & Honing, 2009). Insgesamt spielen also die BG eine entscheidende Rolle bei der internen Rhythmusgenerierung (Grahn, Henry, &

¹⁶ Das rechte mittlere Putamen zeigt im Übrigen Volumenunterschiede bei professionell ausgebildeten Pianisten (verkleinert, v.a. bei „timing-skills“) und Pianisten mit Musikerdystonie (vergrößert) und spiegelt sowohl deren Fähigkeitslevel als den Krankheitsstatus wider (Granert, Peller, Jabusch, Altenmüller, & Siebner, 2011).

McAuley, 2011). Elektrophysiologisch lässt sich sogar ein neuronales Entrainment bei der sensomotorischen Synchronisation zu musikalischen Rhythmen in Form von *steady-state-evoked potentials (SS-EPs)* in sowohl auditorischen als auch motorischen und somatosensorischen Arealen nachweisen (Nozaradan, Peretz, & Mouraux, 2012; Nozaradan, Zerouali, Peretz, & Mouraux, 2013).

1.2.2.3. Musikwahrnehmung

Musik enthält eine komplexe Kombination aus verschiedenen Parametern, die alle über die Zeit sowohl kurzfristig als auch langfristig etabliert werden und neuronal enkodiert werden müssen. Dies sind die Harmonie in ihrer horizontalen und vertikalen Dimension (Melodie und Akkord), aber auch die zeitliche Organisation (Rhythmus und Metrum) sowie die Lautstärkenveränderung (Dynamik; Altenmüller, 2012, S. 530; Levitin & Tirovolas, 2009). Daneben spielt die Klangfarbe (Timbre) eines Instrumentes eine ebenso wichtige Rolle, über die musikalische Inhalte sehr variabel transportiert, facettenreich interpretiert¹⁷ und oftmals nur an der Klangfarbe eines einzigen Tones (Chroma)¹⁸ erkannt werden können (Bruhn, Kopiez, & Lehmann, 2009, S. 394). KRUMHANSL betrachtet sogar den Rhythmus und die Tonhöhe als die beiden primären Dimensionen der Musik (Krumhansl, 2000).

Musikwahrnehmung setzt nicht nur die volle Integrität zeitlicher Informationsverarbeitungssysteme wie die Basalganglien voraus, sondern ist als ein intensives Zusammenspiel zwischen auditiver Perzeption, sensorischem Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis, Lernprozessen, sensomotorischer Integration und Emotion zu verstehen, die sogar vegetative Systeme miteinbeziehen können (S. Koelsch, 2012). Feedback-Mechanismen und bottom-up–top-down-Prozesse interagieren ebenso und modulieren die Musikwahrnehmung maßgeblich (S. Koelsch,

¹⁷ Die „Träumerei“ aus SCHUMANN'S *Kinderszenen op. 15* wirkt völlig anders, wenn die Hauptstimme mit einem warmen Celloklang gespielt wird als solo auf dem Klavier.

¹⁸ Streicher, Bläser oder auch Sänger haben durch das *Vibrato* eine große Möglichkeit der Intonationsvariiierung, ganz im Gegensatz zu den Tasteninstrumenten. Hier lässt sich der einmal auf der Tastatur mechanisch gedrückte Ton nicht mehr verändern.

2011; Patel, 2003, S. 341). Die Aufnahme und Verarbeitung von Musik ist eine der komplexesten und zugleich individualisiertesten, kognitiven Leistungen des Menschen, die maßgeblich von psychologischen, sozialen und kulturellen Phänomenen abhängig sind und von ihnen wiederum beeinflusst werden. Jeder Mensch hört und fühlt auf seine Weise, äußerst subjektiv, denn Geschmacksurteile über Musik beruhen maßgeblich auf Vorerfahrungen.

Musik besteht aus „komplexen auditiven Gestalten, die zunächst im auditiven Kurzzeitgedächtnis extrahiert werden, als Muster im auditiven Arbeitsgedächtnis über die Zeit integriert und schließlich im Langzeitgedächtnis abgespeichert werden (Altenmüller, 2012, S. 530).“ Die Perzeption findet in einem mehrstufigen Prozess statt, in dem alle musikalischen Parameter und klanglichen Phänomene gleichzeitig oder sukzessiv miteinander in Beziehung gebracht werden. Dabei geht es nicht nur um die Extraktion musikalisch-klanglicher Quantität, sondern auch um Qualität, die semantisch belegt werden kann. Dies erfordert das Zusammenspiel von Kurz- und Langzeitgedächtnis, damit neue Inhalte mit bekannten verglichen werden können. Dabei spielen sowohl kognitive Lernprozesse als auch die Plastizität des Gehirns eine entscheidende Rolle (Herholz & Zatorre, 2012). Das von KOELSCH postulierte Modell der Musikwahrnehmung ist im Folgenden aufgegriffen, wobei alle Prozesse (hier Dimensionen) als dynamisch verstanden werden können (Stefan Koelsch, 2013, S. 90-96; vgl. Abb. 1.2-4). Jede Dimension bedingt die andere, jedoch findet über Feedback-Mechanismen eine ständige Kontrolle des Gehörten statt.

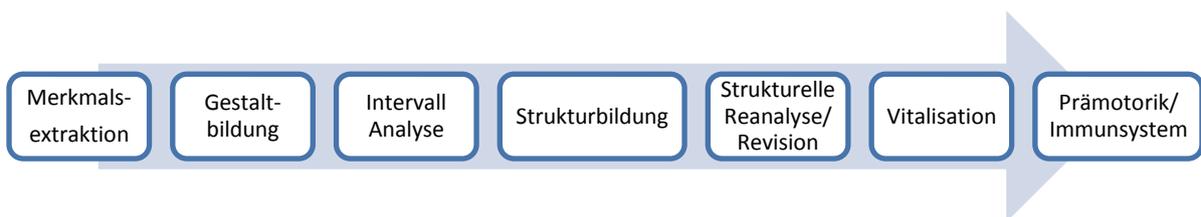


Abb. 1.2-4. Prozess der Musikwahrnehmung (übernommen und modifiziert von Stefan Koelsch, 2013, pp., Fig 8.1, S. 90).

Zunächst wird der auditorische Stimulus im Thalamus und auditorischen Kortex nach seinen Merkmalen (Tonhöhe, Lautstärke, etc.) extrahiert. Geräusche können über die Verarbeitung im Colliculus inferior und dem Corpuls geniculatum mediale auf ihre

potentielle Gefährlichkeit hin gefiltert werden (z.B. das Brüllen des Hundes) und ermöglichen dem Menschen eine schnelle (Schutz-)Reaktion (S. Koelsch, 2011). Danach wird nach den Prinzipien der Gestaltwahrnehmung wie Ähnlichkeit, Nähe, Kontinuität, Gute Fortsetzung und Symmetrie der Stimulus melodisch oder rhythmisch gruppiert (Levitin & Tirovolas, 2009, S. 213; Spitzer, 2009, S.126-127).¹⁹ Erst im nächsten Schritt findet eine genaue Analyse von Melodie, Harmonie und deren zeitlicher Organisation statt. Übergeordnete Einheiten werden daraufhin ähnlich den Regeln der sprachlichen Grammatik und des Satzbaus (Syntax) gebildet und hierarchisch geordnet, worauf eine Reanalyse erfolgt. Dies kann eine Korrektur und Revision des Gehörten nach sich ziehen, womit eine genaue Gesamtwahrnehmung und Differenzierung gewährleistet wird. Unter der Voraussetzung eines wachen Bewusstseinszustandes ist es möglich, dass auditive Stimuli in Form von Musik somatisiert werden und interindividuell unterschiedliche, physiologische Reaktionen stattfinden können.²⁰ Bei Musikern kann allein beim Hören und Sehen von gespielter Musik auf der Grundlage von Spiegelneuronen eine starke Aktivierung prämotorischer Areale nachgewiesen werden. In Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass durch Musik die Bildung von IgA induziert und das Immunsystem stimuliert werden kann (Stefan Koelsch, 2013, S.94). Eine ausführliche Übersicht über die anatomischen und elektrophysiologischen Korrelate der Musikwahrnehmung findet sich in Abb. 1.2-5 (im Anhang).

Der Schritt, dass Musik mit inhaltlicher Bedeutung belegt werden kann, schreibt ihr eine weit höhere Dimension zu als nur die klangliche. Dies ist einzigartig für den Menschen. Musikperzeption zeigt eine relative Hemisphärenlateralisation, wobei die linke Hemisphäre die Perzeption von Artikulation, Intervallen und Rhythmus verarbeitet und die rechte auf die Verarbeitung von Klangfarben, Dynamik, Tonhöhe,

¹⁹ Spezielle Modelle zur auditorischen Gruppierung sind von dem kanadischen Psychologen ALBERT BREGMANN (geb. 1936) beschrieben worden: Das Gruppieren in verschiedene Szenen (*auditorische Szenenanalyse*) analog visueller Verarbeitung (Bregman, 1990) und das Segmentieren in verschiedene melodische oder harmonische Linien (*auditory stream segregation*) erleichtern v.a. das Hören und genaue Differenzieren polyphoner Musik mit mehreren Stimmen/Instrumenten (Auhagen, 2009, S. 439).

²⁰ Dazu gehören: Tachykardie, Tachypnoe, Weinen, Schwitzen, Gänsehaut (sog. *chills*), erhöhte Cortisolausschüttung, etc.

Konturen und Metren spezialisiert zu sein scheint (Altenmüller, 2012, S.536; Roederer, 2008, S.192). Dennoch gibt es wesentliche Überschneidungen zwischen beiden Hemisphären, sodass von keiner klaren Dominanz in gewissen musikalischen Leistungen zu sprechen ist, sondern Musikwahrnehmung vielmehr eine globale Hirnleistung widerspiegelt (Klöppel & Altenmüller, 2013, S. 291; Peretz & Zatorre, 2005, S. 107). Amusien kennzeichnen Störungen der Musikwahrnehmung und machen deutlich, welche Ausmaße Schädigungen in einzelnen Hirnregionen verursachen. Demnach weisen in einer Studie 69% aller Patienten mit zerebrovaskulären Läsionen ein amusisches Defizit auf (Schuppert, Munte, Wieringa, & Altenmüller, 2000). Die linkshemisphärisch betroffenen Patienten zeigten hier signifikante Defizite in der Verarbeitung lokaler und globaler Strukturen wie melodischer und zeitlicher Parameter, wohingegen rechtshemisphärisch betroffene Patienten eine globale Beeinträchtigung mit signifikanter Beeinträchtigung zeitlicher Verarbeitung aufwiesen.

1.2.2.3.1. Verarbeitung musikalischer Syntax

Musikalische Syntax (*griech. σύν* = zusammen, und griech. τάξις = Ordnung) ist der musikalische Satzbau, der einem extrahierten, auditiven Merkmal übergeordnete, hierarchische Prinzipien zuweist. Die Herstellung funktioneller Beziehungen zwischen einzelnen Elementen ist analog zur sprachlichen Syntax zu verstehen. Die Verarbeitung musikalischer Syntax zeigt wesentliche Ähnlichkeiten und Überschneidungen zu der sprachlichen Syntax (Patel, 2008).²¹ Dies ist initial auch auf Studien zurückzuführen, die sowohl sprachliche als auch musikalische Inhalte nutzten (S. Koelsch, 2011, S. 8). Eine intensive Beteiligung beider Domänen ist bereits in Studien mit unterschiedlichen Voraussetzungen breit nachgewiesen worden (Donnay, Rankin, Lopez-Gonzalez, Jiradejvong, & Limb, 2014; Fitzroy & Sanders, 2012; Stefan Koelsch, 2013, S.138). Die differenzierte Erkennung musikalischer Syntax ist nicht nur musikalisch gebildeten

²¹ PATEL spricht bei den Gemeinsamkeiten auch von „*syntaktischer Architektur*“ musikalischer und linguistischer Sequenzen, die ein Basisprinzip syntaktischer Organisation bilden. Dazu gehören u.a. multiple Ebenen kombinatorischer Organisation, hierarchische Strukturbildung und kontextabhängige, grammatikalische Funktionen (Patel, 2008, S. 267).

Personen vorenthalten, sondern selbst Nicht-Musiker zeigen ein sehr genaues Wissen über die Regeln musikalischer Syntax (Brattico, Tervaniemi, Naatanen, & Peretz, 2006; Bruhn et al., 2009, S. 401; S. Koelsch, 2005). Kulturell bedingte Prägungen und Lernvorgänge können hier eine wesentliche Rolle spielen (kindliche Wiegenlieder, etc.). Eine aktuell veröffentlichte Studien an 62 Kleinkindern im Alter von 29 - 31 Monaten bestätigt, dass diese bereits über ein sehr implizites Wissen musiksyntaxischer Regeln verfügen (Jentschke, Friederici, & Koelsch, 2014).

Elektrophysiologische Untersuchungen an Probanden zeigen, dass die Verletzung musikalischer Syntax verschiedene, ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) auslösen. Dazu gehört die sog. *early right anterior negativity* (ERAN), deren Latenz bei 170-220ms liegt, aber auch die sog. *right anterior temporal negativity* (RATN) spiegelt dies wider (Brattico, Tupala, Glerean, & Tervaniemi, 2013; Kalda & Minati, 2012; Stefan Koelsch, 2013, S. 92; 109).²² Eine späte Positivität des EKPs mit einer Latenz von 600ms, auch als *P600* oder auch *late positive component* (LPC) bezeichnet, kann ebenso für strukturelle Inkongruenzen in der Musik verantwortlich gemacht werden, stammen aber eher aus dem linguistischen Forschungsbereich (Stefan Koelsch, 2013, S.66-67), weshalb hierauf nicht ausführlich eingegangen werden kann. Die ersten Studien zur musikalischen Syntax wurden hierzu von KOELSCH et al. mittels Akkordsequenzen durchgeführt.

Die ERAN ist aber nicht nur „harmonischer“ Natur, sondern spiegelt ebenso den elektrophysiologischen Effekt von gehörter Melodie wieder und zeigt eine kürzere Peak Latenz und eine kleinere Amplitude (C. H. Kim et al., 2014; Stefan Koelsch, 2013, S. 127-129). An der ERAN sind als anatomisches Korrelat und somit an der Verarbeitung syntaxbezogener Musikeinheiten hauptsächlich die inferiore pars opercularis des inferioren fronto-lateralen Cortex (BA 44v), der ventrolaterale

²² Ein EKP als evoziertes Potential reflektiert kognitive Prozesse, die elektrophysiologisch als späte Potentiale aufgezeichnet werden können (Stefan Koelsch, 2013, S.51). Neben der ERAN ist die *Mismatch Negativity* (MMN) eine weitere wichtige Komponente des EKPs. Sie wird durch einen abweichenden, auditorischen Stimulus ausgelöst, der einer Serie repetitiver Standardreize folgt. Sie tritt mit einer Latenz von 90-150ms nach dem Ereignis auf und hat eine fronto-zentrale, oft rechtshemisphärische Verteilung (Stefan Koelsch, 2013, S.55). Syntaktische Prozesse, die die Sprache betreffen, zeigen im Gegensatz zur ERAN eine *early left anterior negativity* (ELAN).

prämotorische Cortex (BA 6) und der anteriore STG (planum polare, BA 22a) beteiligt (Stefan Koelsch, 2013, S. 131). Die neuronalen Generatoren der P600/LPC sind hingegen nicht bekannt, hier werden Areale der Sprachwahrnehmung vermutet (Stefan Koelsch, 2013, S.93). Eine kürzlich veröffentlichte Studie weist ebenso darauf hin, dass das Cortex-BG Netzwerk eine Rolle in der Verarbeitung musikalisch-harmonischer Erwartung spielt (Seger et al., 2013). Die Autoren teilen die Ansicht, dass inferior-frontale und anterior-superior-temporale Regionen ähnlich der Verarbeitung sprachlicher Syntax bei der musikalischen Syntax involviert sind, wobei in der Musikwahrnehmung dem anterioren und posterioren STG unterschiedliche Verteilungen zugeschrieben werden. Gerade die Verarbeitung zeitlicher Strukturen von Sprache und Musik werden unterschiedlich enkodiert, auch wenn sie sich gemeinsamer, neuronaler Substrate bedienen (Abrams et al., 2011).

Die suffiziente Verarbeitung musikalischer Syntax ist insofern höchstrelevant, als dass eine erfolgreiche syntaktische Erfassung eines auditorischen Reizes wie bereits angedeutet die Voraussetzung und Bedingung für einen semantisch sinnvoll belegten Inhalt schafft. Erst wenn Musik richtig strukturiert wird, gewinnt sie für uns an Bedeutung, ähnlich der Sprache.²³ Analog zur Musikperzeption kann die Verarbeitung musikalischer Syntax nach KOELSCH in mehrere Stufen oder Prozesse eingeteilt werden, die parallel und chronologisch ablaufen können, wobei das Modell stark an die Verarbeitung harmonischer Syntax angelehnt ist (vgl. Abb. 1.2-6).

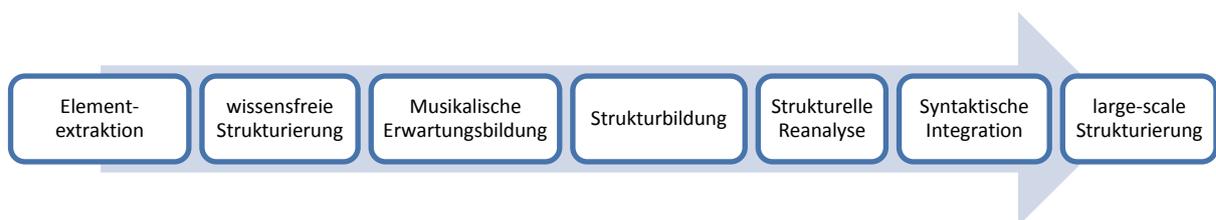


Abb. 1.2-6 Dimensionen des syntaktischen Prozesses (nach Stefan Koelsch, 2013, S.103).

²³ Beispiel: „Ich zusammen gerne mit dir bin.“ Erst die hierarchisch korrekte Ordnung in Subjekt, Prädikat und Objekt ruft in der Kommunikation die maximale Bedeutung des Inhalts hervor. Der Satz wird bedeutungsvoller, intensiver, wenn er die richtige Syntax besitzt, wobei dies sicherlich auch kontextabhängig ist. Bei einem Aphasie Patient oder einer Person, die gerade deutsch lernt, bekommt solch ein Satz natürlich eine andere Dimension. Ähnlich kann in der Musik eine Kadenz in der „falschen“ Reihenfolge (z.B. C-Dur: D-T-S-D anstatt T-S-D-T) keinen harmonisch sinnvollen Zusammenhang ergeben und vom Hörer als bekannt erkannt und gedeutet werden.

Eine musikalische (harmonische oder melodische) oder zeitliche Einheit wird zunächst extrahiert (z.B. ein Motiv, eine Phrase oder ein Takt), daraufhin ohne ein primäres, implizites Wissen geordnet und eine musikalische Erwartung auf der Grundlage bekannter harmonischer, rhythmischer oder melodischer Regeln etabliert (Stefan Koelsch, 2013, S. 102-109). Übergeordnete Einheiten werden auch hier hierarchisch gebildet, reanalysiert und zu einer kohärenten Repräsentation integriert. In letzter Instanz ist eine sinnvolle Strukturierung in größere, syntaktische Einheiten (*large scale*) möglich.²⁴ Die Erfüllung musikalischer Erwartungen und der Abgleich mit der Vorhersage, die auf kortikaler Ebene stattfindet, aktiviert subkortikal gelegene dopaminerge Belohnungssysteme (Striatum und Ncl. accumbens), die Musik zu einer genussvollen, emotionalen Erfahrung werden lassen und musikalische Inhalte somit stärker im limbischen System verankern (Zatorre & Salimpoor, 2013, S. 10430;10435). Damit kann den BG nicht nur eine wesentliche Rolle in der Perzeption von Musik, sondern auch im weiteren emotionalen Erleben zugeschrieben werden (Ncl. accumbens).

PATEL beschreibt im Speziellen 13 verschiedene Aspekte der Melodiewahrnehmung, die alle parallel ablaufen und als dynamischer Prozess von mentaler Relationsbildung angesehen werden können (Patel, 2003, S. 326-334).²⁵ Mithilfe der *auditory steady state response* (aSSR) Methode, welches ein frequenzabhängiges Hirnsignal wiederspiegelt, ist es sogar möglich, Signale gehörter Tonhöhenkonturen von Individuen zu extrahieren (Patel & Balaban, 2000).

Zur Etablierung eines Modells, welches rhythmische Syntaxbildung einbezieht, existieren derzeit noch wenige wissenschaftliche Arbeiten, sodass hierzu keine klare Aussage getroffen werden kann (u.a.Tomic & Janata, 2008). FITCH betont jedoch diese

²⁴ Beispiele für eine *large scale structure*: musikalische Periode → Vordersatz und Nachsatz eines Themas; Lied → Strophe und Refrain, Brigde; klassischen Sonate oder Symphonie → Exposition, Durchführung und Reprise; Arie → A – B – A Form; usw.

²⁵ Dazu gehören: Instrumentidentifizierung, Gruppierung, Rhythmus und Metrum, Skalenstruktur, Kontur, Parallelismus/Ähnlichkeit, intervallische Implikation, Spannung vs. Lösung, Verzierung, implizite Harmonie, Ausdruck, Komplexität und Meta-Relationen.

Notwendigkeit und weist darauf hin, dass rhythmische Syntax als eine wichtige Form musikalischer Syntax zu verstehen ist, die bisher in der neurowissenschaftlichen Forschung vernachlässigt wurde und bei der Auseinandersetzung mit musikalischer Syntax berücksichtigt werden muss (Fitch, 2013).

1.3. Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Dass evidente motorische Defizite der „äußeren Bewegung“ nahezu universell bei Parkinson Patienten zutage treten, ist hinreichend bekannt. Aber wie steht es um die „innere“ Bewegung respektive die Bewegungsempfindung? Welche Beeinträchtigung lässt sich in der Wahrnehmung, insbesondere der „auditiven Wahrnehmung von Bewegung“ in Form von Musik bei PD-Patienten nachvollziehen?

Bisher wurde die Hypothese von GRAHN und BRETT noch nicht unter musikalischen Voraussetzungen untersucht (Grahn & Brett, 2009). Wie verhält sich die Rhythmusperzeption, wenn Patienten statt einem dargebotenen Rhythmus eine musikalische Sequenz hören, die einen klaren Rhythmus impliziert? An dieser Fragestellung möchte vorliegende Arbeit ansetzen.

Ausgehend und angeregt von den Studien über Zeitwahrnehmung (*time processing*) und Rhythmusdiskriminierung im Rahmen des M. Parkinson (Grahn & Brett, 2009; Guehl et al., 2008; Koch et al., 2004) entwickelten wir ein psychophysisches Experiment, welches an Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) vom überwiegend akinetisch-rigidem Typ und Äquivalenztyp mit rigider Hauptsymptomatik im Alter zwischen 40 und 80 Jahren durchgeführt wurde. Ziel war es, mit Hilfe des Experimentes die individuelle Wahrnehmungsschwelle, die sog. Unterschiedsschwelle (JND) der Patienten und Probanden für zeitliche Fehler in einer Melodie zu ermitteln. Die Testpersonen hörten eine kurze musikalische Sequenz mit teilweise fehlerhaften Zeitverzögerungen (Intervallen) im Millisekundenbereich.

Dadurch wollten wir untersuchen, ob PD-Patienten in der Musik- und Rhythmuswahrnehmung beeinträchtigt sind, und wenn ja, in welcher Form. Ferner wollten wir nachweisen, ob sich eine Korrelation zwischen klinischem Stadium der Erkrankung und jeweiligem Ergebnis im psychophysischen Experiment darstellt. Somit soll die Neurophysiologie der Basalganglienschleife im Querschnitt zwischen der Verarbeitung zeitlicher Strukturen, der Rhythmusperzeption und der Wahrnehmung musikalischer Syntax besser nachvollzogen werden können, die alle perzeptiv

miteinander verknüpft sind und zusammenhängen. Im Rahmen dieser Arbeit soll gerade in Übereinstimmung zu FITCH die enge Verknüpfung zwischen rhythmussyntaktischer und melodiesyntaktischer Verarbeitung deutlich werden.

Die Hypothesen lauteten:

1. PD-Patienten nehmen ein Intervall (musikalische oder artifizielle Pause) innerhalb einer Melodie, die einen klaren, simpel-metrischen Rhythmus impliziert (*beat based rhythm*), schlechter wahr als gesunde Probanden.
2. PD-Patienten haben im Gegensatz zu gesunden Probanden veränderte, sensorische Wahrnehmungsschwellen. Dies betrifft sowohl die Verarbeitung zeitlicher Strukturen, die solitäre rhythmische Parameter und rhythmusdependente Parameter (Musik) miteinschließt, als auch die Verarbeitung musikalischer Syntax.
3. Je schwerer die PD-Patienten betroffen sind, desto stärker ist ihre sensorische Diskriminierungsfähigkeit für zeitliche Fehler in einer Melodie beeinträchtigt.
4. Menschen mit einem hohen Musikverständnis weisen eine niedrigere Schwelle (JND) für zeitliche Fehler in einer Melodie respektive Musik auf.

2. Studienkollektiv, Material und Methoden

2.1. Untersuchungsdesign und Ein- und Ausschlusskriterien

Das Projekt wurde von dem Leiter der neurologischen Universitätsklinik Würzburg Prof. Dr. Jens Volkmann und mir persönlich als explorative, monozentrische Studie konzipiert. Sowohl für Patientengruppe als auch Kontrollgruppe wurde keine explizite Fallzahl festgelegt.

Es nahmen 26 PD-Patienten (16 männliche und 10 weibliche) vom akinetisch-rigidem Typ und Äquivalenztyp und 21 Probanden (9 männliche und 12 weibliche) im Alter zwischen 45 und 80 Jahren an der Studie teil. Das Projekt wurde durch die am Universitätsklinikum ansässige Ethikkommission geprüft und genehmigt (*Zeichen 240/12*). Alle Teilnehmer wurden ausführlich über Inhalt, Ziel und Ablauf der Studie aufgeklärt und gaben schriftlich ihr informiertes Einverständnis. Insbesondere wurde betont, dass es sich um ein non-invasives Experiment handle, welches also ohne jegliche körperliche und therapeutische Risiken für die Patienten durchgeführt werde.

Ein Teil der Patienten ($n = 19$) wurde im stationären Kontext rekrutiert und sollte in unterschiedlichen klinischen Konditionen getestet werden: PD-Patienten im ON/OFF Stadium, mit/ohne tiefer Hirnstimulation (THS) und/oder mit/ohne dopaminergischer Medikation. Dessen praktische Durchführung gestaltete sich jedoch schwierig, da die stationären Patienten, meist im Rahmen einer Parkinson-Komplexbehandlung ($n = 4$) oder zur Abklärung einer DBS-Therapie ($n = 7$), unter erheblichen, motorischen Defiziten litten, sodass aus Sicherheitsgründen zur Vermeidung eines hohen Verletzungsrisikos auf eine generelle OFF Testung verzichtet wurde. Der andere Teil der Patienten ($n = 7$) ließ sich über lokale Selbsthilfegruppen in Würzburg gewinnen, in denen eine große Bereitschaft und hohe Motivation bei der Partizipation anzutreffen war. Aufgrund der guten Compliance und des stabilen Zustandes der Parkinsonsymptomatik dreier Patienten (V001, V007, V008) konnte hier eine Testung

im medikamentösen OFF stattfinden, da hier laut Patientenangaben keine sicherheitsgefährdenden, motorischen Defizite auftraten. Die Patienten erlitten hierbei keine gefährlichen Nebenwirkungen. Um Reihenfolge-Effekte auszuschließen, fand diese Testung eine Woche nach der Testung im medikamentösen ON statt.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte primär im persönlichem, d.h. im privaten oder kollegialen Umfeld. Die Anfrage über die Teilnahme an der Studie erfolgte mündlich.

Der gesamte Versuchsaufbau und deren Durchführung standen im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.²⁶ Alle Studienteilnehmer konnten jederzeit ihre Einwilligung widerrufen, ohne dass ihnen daraus Nachteile entstanden wären. Die Durchführung des Experimentes fand sowohl für die stationären als auch die externen Patienten überwiegend im Kinetiklabor der neurologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg statt, da hier besonders Ruhe, wenig externe Distraction und eine akustische Abschirmung während der Testung gewährleistet werden konnte. Außerdem war der kurze Weg für die stationären Patienten von Vorteil. Einige wenige Patienten wurden im Einzelzimmer auf ihrer Station getestet.

Die Testung der Probanden fand ebenso in lärmarmen Umgebung, z.B. im häuslichen Umfeld statt.

2.2. Vertraulichkeit und Pseudonymisierung der Daten

Auf die Wahrung einer konsequenten Pseudonymisierung aller persönlichen Daten der teilnehmenden Personen wurde geachtet. Die Studienteilnehmer wurden darauf hingewiesen, dass alle erhobenen Daten ausschließlich Forschungszwecken dienen und vertraulich behandelt werden. Die Patienten und Probanden wurden mit einer pseudonymisierten Code-Nummer versehen (vgl. Tab. 2.2-1).

Beispiel für die Kodierung eines Patienten: *V001-A-w-OM-i-OFF*.

²⁶ Fassung der 59. WMA-Generalversammlung im Oktober 2008, Korea.

Testperson	Alterskategorie	Geschlecht	Medikation	Anzahl Testungen	THS oder OFF
V=Versuchsperson (Patient) K= Kontrollperson (Proband)	A = 41-50 B = 51-60 C = 61-70 D = 71-80	m = männlich w= weiblich	MM= mit Med. OM= ohne Med.	i = erste ii = zweite	Nur genannt, wenn vorhanden

Tab. 2.2-1 Kodierung für die Pseudonymisierung der Patienten und Probandendaten.

2.3. Klinische Parameter und verwendete Skalen

2.3.1. Anamnese

In einem zu Beginn stattgefundenen Gespräch wurden allgemeine, epidemiologische, aber auch musikanamnestische Daten der Patienten und Probanden erhoben. Bei Patienten wurden krankheitsspezifische Parameter wie Parkinsontypus, Dauer der Erkrankung, aktuelle Art und Dosis der Medikation und bei aktueller stereotaktischer Therapie die Stimulatorparameter aufgenommen. Ebenso wurde die aktuelle Medikation der Probanden erfasst. Die Berechnung der L-Dopa Äquivalenzdosis (LEDD) erfolgte nach gängiger Formel (Tomlinson et al., 2010):

Σ (Standard L-Dopa [mg] + ret. L-Dopa [mg]) x 1.25 bei Entacapon oder Tolcapon + Dopaminäquivalentdosis

Die Äquivalenzdosen für Dopaminagonisten wurden den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) entnommen (Eggert K; Oertel W, 2012, S. 29, vgl. Tab. 2.3-1).

NON-ERGOT	
Apomorphin	3 - 5 mg (40 - 50 µg/kg)
Pramipexol	0.7 - 1 mg (freie Base)
Piribedil	60-90mg
Ropinirol	3 - 5 mg
Rotigotin	4 mg / 24 h
ERGOT	
Bromokriptin	10 - 15 mg
Cabergolin	1,5 - 2 mg
α-Dihydroergokriptin	20 - 40 mg
Lisurid	1 mg
Pergolid	1 mg

Tab. 2.3-1 Äquivalenzdosen für Dopaminagonisten (aus Eggert K; Oertel W, 2012).

2.3.2. Neuropsychologische Testung, UPDRS III und Audiometrie

Zur Erfassung des kognitiven Leistungsprofils und parkinsonspezifischer Symptome wurden klinische Tests mithilfe etablierter Skalen durchgeführt. Bei Patienten kam zum einen der *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)* Test für Kognition und Stimmung zur Anwendung (Kalbe et al., 2008) und zum anderen der motorische Teil (III) der *Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS; Goetz et al., 2008)*. Dieser erfasst den Schweregrad der motorischen Defizite und wird ebenso zur klinischen Verlaufsbeurteilung eingesetzt. Die kognitive Leistungsfähigkeit der Teilnehmer stellte eine Voraussetzung für das allgemeine Verständnis des Experimentes dar, sollte aber auch zwischen Patienten- und Kontrollgruppe vergleichbare Voraussetzungen attestieren. Das Freezing wurde separat als Parameter der Rhythmusperzeption aufgenommen.

Eine Hörschwellenaudiometrie (lediglich Luftleitung) wurde mit allen Testpersonen vor dem eigentlichen Experiment durchgeführt (transportables Audiometer und Software von MAICO®), um etwaige Hörminderungen im Frequenzbereich des dargebotenen Stimulus auszuschließen, der zwischen 500 und 1200 Hz lag (h' = 493,88 Hz bis d''' = 1.174,66 Hz). Somit konnte ein eindeutiges Identifizieren des Stimulus und dessen auditive Perzeption der Teilnehmer sichergestellt werden. Als Ausschlusskriterium wurde altersadaptiert für diesen Bereich eine Schwelle zwischen 20 – 35 dB HL

(Hearing Level) festgelegt (Lee, Matthews, Dubno, & Mills, 2005; Pedersen, Rosenhall, & Moller, 1989). Patienten mit benötigten akustischen Hilfsmitteln wurden nicht zur Studie zugelassen.

Um beide Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurde bei den Probanden in diesem Kontext lediglich der PANDA Test für Kognition und Stimmung sowie eine audiometrische Untersuchung durchgeführt.

2.3.3. Score zur Erfassung des Musikverständnisses

Auf eine ausführliche Evaluation der Musikalität (OMSI Test; Ollen, 2006) und des Rhythmusgefühls der Teilnehmer (*Harvard Beat Assessment Test, H-BAT*; Fujii & Schlaug, 2013; Rhythmus-Teil aus dem MBEA, Peretz, Champod, & Hyde, 2003) wurde verzichtet, da das zeitintensive Experiment ohnehin die volle Konzentration und Ausdauer der mitunter stark beeinträchtigten Patienten erforderte.²⁷ Ein Nachklatschen von zwei simpel-metrischen Rhythmen (3/4 Takt und 4/4 Takt) und einem komplexen, synkopiertem Rhythmus sollte ursprünglich die individuelle Rhythmusleistung der Testpersonen rudimentär erfassen. Aufgrund der motorischen Defizite (Dyskinesien, Rigor, etc.) vieler Patienten konnte dies jedoch exekutiv nicht zuverlässig durchgeführt werden, sodass dieser insgesamt obsolet wurde.

Es wurden jedoch folgende basale, musikanamnestische Informationen von Patienten und Probanden aufgenommen: Instrument erlernt, Singen, aktuell aktives Musizieren, Jahre der aktiven Musikerfahrung, musikalische Vorbildung und die subjektiv vom Teilnehmer angegebene und/oder objektiver Eindruck des Versuchsleiters für Musikalität“.²⁸ Orientiert am OSI Test und jenem von MÜLLENSIEFEN et al.

²⁷ Die genannten Tests haben eine Dauer von +/- 30 Minuten.

²⁸ Es ist erstaunlich, dass jeder Versuchsteilnehmer eine klare, zuverlässige Aussage darüber treffen konnte, ob er sich subjektiv als musikalisch oder eher unmusikalisch bezeichnet. Dies ist dennoch nicht sehr verwunderlich, denn im Laufe seines Lebens entwickelt man schnell eine Affinität zur Musik oder zum aktiven Musizieren (oder nicht) und versucht diese – in welcher Form auch immer – auszuleben und zu fördern. Außerdem kommt man ohnehin schon als Säugling mit Musik und der eigenen Stimme in Berührung, sodass man am besten weiß, wie es um die eigene Musikalität bestellt ist.

(Mullensiefen, Gingras, Musil, & Stewart, 2014) wurden die Angaben zur Musikanamnese in einem eigens für die Studie entwickelten Musikverständnis Score (s. Tab. 2.3-2 im Anhang) in zwölf Punkte transformiert, wobei die Anzahl der aktiven Jahre insbesondere berücksichtigt und ebenso in Punkte umgewandelt wurde. Danach konnte das Musikverständnis in drei Kategorien von niedrig (0-4 Punkte), mittel (5-8 Punkte) bis hoch (9-12 Punkte) erfasst und klassifiziert werden. Dies sollte jedoch nicht die Musikalität (hierzu wären bereits beschriebene Tests valider), sondern ein allgemeines Musikverständnis der Teilnehmer dokumentieren und in einem Score abbilden. Ein Vergleich beider Gruppen miteinander wurde somit ermöglicht und es konnte zusätzlich, analog zur Eingangshypothese, eine mögliche Korrelation zwischen Musikverständnis und ermitteltem JND erfasst werden.

PD-Patienten wurde zusätzlich nach der subjektiven Besserung der Motorik durch rhythmische Musik gefragt, was im Musikverständnis Score nicht berücksichtigt wurde.

2.4. Begriffsdefinitionen

Für das Verständnis der weiteren Ausführungen ist es sinnvoll, im Folgenden einige Begriffe genau zu definieren:

h´ = eingestrichenes h der kleinen Oktave. Der Apostroph nach dem Ton bezeichnet die jeweilige Oktavlage.

Intervall/Delay = künstliche Pause, Artefakt, zeitliche Verzögerung, die nach dem Vordersatz der musikalischen Periode der Melodie inseriert wurde.

Intervallränge = Intervallfortschreitungen im 20ms-Schritt, z.B. 120ms, 140ms, 160ms, usw.

JND = *Just Noticeable Difference*, Unterschiedsschwelle oder sensorische Schwelle, die mithilfe des Experiments ermittelt werden sollte.

Master = BEETHOVEN-Stimulus ohne Artefakt.

Musikverständnis = entspricht in etwa der Musikalität der Testperson, die über den Musikverständnis-Score ermittelt wurde und beinhaltet drei Kategorien: niedrig – mittel – hoch. Da nur die wichtigsten, musikalischen Parameter erfasst wurden, ist es nicht ganz als Äquivalent zur Musikalität zu verstehen.

Musikscore = Punkte 0 – 12, die anhand der Musikanamnese der Testpersonen vergeben wurden und als Hilfsmittel zur Erfassung des Musikverständnisses diente. So war eine genaue Zuordnung in drei Kategorien möglich.

Pretest = Vorexperiment, welches dem eigentlichen Vorang und zum Ziel hatte, zunächst die genauen Intervalle und Parameter auszujustieren, die sich für das Detektieren der Unterschiedsschwelle der Testpersonen am besten eigneten.

Stimulus = BEETHOVEN-Melodie, die entweder das Original oder ein Artefakt enthält.

Testperson = Proband und/oder PD-Patient.

Trial/Random = Zehn Durchgänge der psychophysischen Testung, die die getesteten Intervallränge enthielten. Jeder Durchgang wurde chronologisch von eins bis zehn pseudorandomisiert durchgeführt und enthielt zehn bis dreizehn Intervalle. Nach dem fünften Trial wurde eine Pause eingelegt.

2.5. Psychophysisches Experiment: Inhalt, Versuchsaufbau und Versuchsablauf

Pretest. In einem Vorexperiment sollte bestimmt werden, welche Intervallränge die Wahrnehmungsschwelle der Testpersonen am besten abbildeten. Es eignete sich eine sukzessive Vorgehensweise in Schritten von 20ms, wobei ein Minimum bei 20ms festgelegt wurde. Ein Intervallmaximum war im oberen Zeitbereich (> 500ms) offen, d.h. nicht limitiert.

Einige Probanden aus dem Vorexperiment konnten aufgrund der Testergebnisse in die Studie eingeschlossen werden.

Experiment. Das psychophysische Experiment wurde bei allen Versuchsteilnehmern in standardisierter Weise durchgeführt. Ihnen wurde einzeln im 1:1 Setting eine kurze, musikalische Sequenz von neun Sekunden über einen geschlossenen, ohrmschließenden Kopfhörer präsentiert. Diese wurde als sogenannter Master den Testpersonen zunächst in seiner unveränderten, musikalischen Form dreimal dargeboten und sollte eingepägt und memoriert werden. Dem Stimulus wurde im Vor herein mittels Audiosoftware an exakt einer Stelle der musikalischen Periode (nämlich nach der ersten Phrase) eine artifizielle Pause (Intervall oder Delay) von stets unterschiedlicher Länge beigefügt (20ms bis +/- 700ms), also eine falsche Variante des Masters. Nun wurde zunächst mit der größten Pause beginnend (500ms) dieselbe musikalische Sequenz mit Pausen von 500ms bis 100ms im 100ms-Abstand dargeboten und sukzessive in den unteren Hauptwahrnehmungsbereich getestet, um somit in den Schwellenbereich vorzudringen (vgl. Abb. 2.5-1, Vortest: blaue Fenster). So war es möglich, im idealen, psychophysischen Wahrnehmungsfenster der Versuchsteilnehmer zu testen (vgl. Abb. 2.5-1.: rotes Fenster).

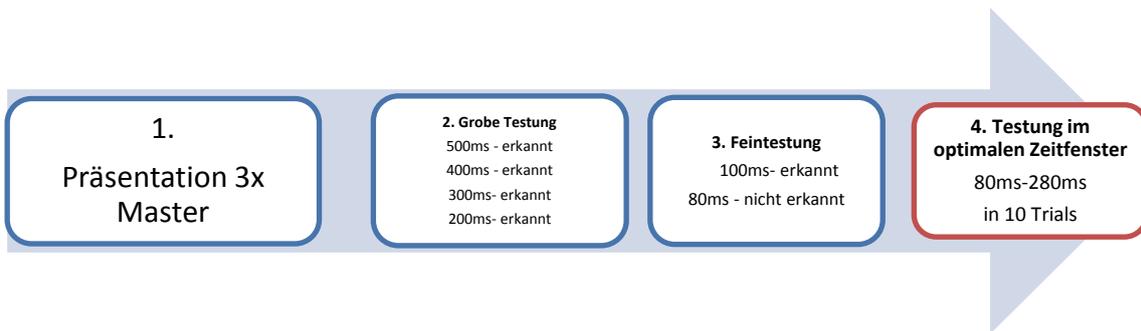


Abb. 2.5-1 Beispiel für die Vorgehensweise des Experiments. Die blauen Fenster beinhalten die Schritte des Vortests. Das rote Fenster spiegelt die Testung im optimalen Zeitfenster wieder mit anschließender pseudorandomisierter Vorgehensweise.

Die Testung fand in zehn Durchläufen (Trials, Random 1 bis 10) nach pseudorandomisierter Vorgehensweise statt, wodurch Zufallsangaben durch etwaiges Raten oder Unsicherheit des Teilnehmers nicht mehr ins Gewicht fielen. Eine leere Datenmatrix ist in Abb. 2.5-2 dargestellt. Die Testperson gab dem Versuchsleiter nach stets einmaliger Stimulusdarbietung verbal zum Ausdruck, ob sie das artifizielle Intervall gehört hatte oder der Stimulus der unveränderte Master sei. Die Versuchsperson wusste nicht, ob sie den Master oder eine Variante dessen hörte, obwohl sie stets Stimuli mit artifizialen Intervallen präsentiert bekam. Um Missverständnissen vorzubeugen, wurde außerdem zu Beginn darauf hingewiesen, dass wenn eine Verzögerung vorhanden sei, diese stets an derselben Stelle auftrete.

Patient	Vortest	Random 1	Random 2	Random 3	Random 4	Random 5	PAUSE 10min	Random 6	Random 7	Random 8	Random 9	Random 10	Total
	Master 0-0-0	40	40	40	40	40		40	40	40	40	40	0 40
	Intervall (ms) 500	60	60	60	60	60		60	60	60	60	60	0 60
	Intervall (ms) 400	80	80	80	80	80		80	80	80	80	80	0 80
	Intervall (ms) 300	100	100	100	100	100		100	100	100	100	100	0 100
	Intervall (ms) 200	120	120	120	120	120		120	120	120	120	120	0 120
	Intervall (ms) 100	140	140	140	140	140		140	140	140	140	140	0 140
	Intervall (ms) 80	160	160	160	160	160		160	160	160	160	160	0 160
	Intervall (ms) 60	180	180	180	180	180		180	180	180	180	180	0 180
	Intervall (ms) 40	200	200	200	200	200		200	200	200	200	200	0 200
	Intervall (ms) 20	220	220	220	220	220		220	220	220	220	220	0 220
	Intervall (ms)	240	240	240	240	240		240	240	240	240	240	0 240
	Intervall (ms)	260	260	260	260	260		260	260	260	260	260	0 260
		280	280	280	280	280		280	280	280	280	280	0 280
		300	300	300	300	300		300	300	300	300	300	0 300
		320	320	320	320	320		320	320	320	320	320	0 320
		340	340	340	340	340		340	340	340	340	340	0 340
		360	360	360	360	360		360	360	360	360	360	0 360
		380	380	380	380	380		380	380	380	380	380	0 380
		400	400	400	400	400		400	400	400	400	400	0 400
		420	420	420	420	420		420	420	420	420	420	0 420
		440	440	440	440	440		440	440	440	440	440	0 440
		460	460	460	460	460		460	460	460	460	460	0 460
		480	480	480	480	480		480	480	480	480	480	0 480
		500	500	500	500	500		500	500	500	500	500	0 500
	0=normal												
	1=Fehler/Pause												
	Datum												

Tab. 2.5-2 Exemplarische, leere Datenmatrix vor Beginn des Experiments.

Alle Testungen fanden nach demselben Muster statt, mussten jedoch individuell den Bedürfnissen der Versuchspersonen angepasst werden. Aufgrund der konzentrationsintensiven Aufgabe wurde spätestens nach fünf Trials eine erste Pause eingelegt, sodass sichergestellt werden konnte, dass die Angaben der Testperson bei guter Konzentrationsleistung absolviert wurden. Den Studienteilnehmern wurde ausdrücklich erläutert, dass der Stimulus einen klaren Rhythmus habe und er diesen Grundimpuls mit dem Finger oder Fuß aktiv mittippen könne. Außerdem wurden sie gebeten während des Experiments die Augen zu schließen, um so wenig Ablenkung wie möglich durch visuelle Reize zu erhalten. Die Angaben der Teilnehmer wurden ebenso wenig meinerseits kommentiert, um diese nicht zu beeinflussen.

Die Dauer des gesamten Versuches schwankte daher aufgrund der interindividuellen Konzentrationsleistung, Schnelligkeit und Anzahl von Pausen der Teilnehmer zwischen 90 und 120 Minuten.

2.6. Technische Hilfsmittel

Für die audiometrische Messung und das psychophysische Experiment wurde ein Netbook (*Asus® Eee PC*) verwendet.

Für das Experiment wurde ein circumauraler Kopfhörer (*Vic Firth® SHI 1*) mit extrem geschlossenem System, einer Gesamtlärmpegelreduzierung um ca. 24 dB und gutem Anpressdruck verwendet. Außerdem sollten keine großen dB-Schwankungen während der Stimulusdarbietung stattfinden, sodass eine optimale Hörbedingung für die Stimulusdetektion der Teilnehmer geschaffen werden konnte. Die applizierte Lautstärke sollte sicher über der audiologisch gemessenen Hörschwelle der Teilnehmer liegen und betrug je nach Versuchsperson zwischen 73,8 - 77,1 dB PC-interner Lautstärke.

Im Pretest kam ein *Philipps® Stereo-Kopfhörer SHP 1900* an einzelnen Probanden und einem Patient zur Anwendung. Die applizierte Lautstärke betrug hier generell 72,5 - 81,5 dB. Die dB-Messung der Kopfhörer wurde mithilfe eines Schalldruckpegelmessers der Firma *Brüel&Kjaer®/2260 Investigator* sowie einem künstlichen Ohr (*artificial ear*), ebenfalls der Firma *Brüel&Kjaer® Typ 4153*, von einem klinischen Ingenieur aus der HNO Uniklinik Würzburg durchgeführt.

Die Aufnahme des musikalischen Stimulus erfolgte auf einem Clavinova von *Yamaha®* und mithilfe eines Sound Editors. Eine genaue Listung aller technischen Hilfsmittel stellt Tab. 2.6-1 dar.

Verwendete Software	Hersteller und Bezeichnung
Audiometriesoftware	<i>Maico® MA 133 Version 2.71.1.</i>
Sound Editor	<i>GoldWave, Kelly® Media AG, 2001</i>
Kalkulationsprogramm	<i>Microsoft® Excel 2010</i>
Statistikprogramm	<i>SAS JMP® 10.0</i>
Statistikprogramm	<i>GraphPad Prism® 5.0</i>
Verwendete Hardware	
Subjektives PC-Audiometer	<i>MAICO Diagnostic GmbH® MA 33; Artikelnr701750/Seriennr. 1104328</i>
Audiometriekopfhörer	<i>Holmco® 8103</i>
Netbook	<i>Asus® Eee PC 1015BX</i>
Stereo-Kopfhörer (Experiment)	<i>Vic Firth® SHI 1</i>
Stereo-Kopfhörer (Experiment im Pretest)	<i>Philipps® SHP 1900</i>
Elektrisches Piano	<i>Yamaha® Calvinova CL 380</i>

Tab. 2.6-1 Übersicht der verwendeten Software und Hardware.

2.7. Musikpsychologische Überlegungen zum Stimulus

2.7.1. Anforderungen an den Stimulus

Im Vornherein galt es, gewisse Anforderungen an den musikalischen Stimulus zu stellen: Es musste eine kurze, kleiner als zehn Sekunden andauernde, prägnante wie einprägsame Melodie gefunden werden, die musikalisch leicht verständlich sein (keine komplexe Harmonik) und keine musikalische Vorbildung der Teilnehmer voraussetzen sollte. Ebenso durfte sie auch nicht so bekannt sein, dass der Effekt der Habituation Ergebnisse hätte verfälschen können (Seger et al., 2013). Außerdem sollte die Melodie vom Hörer emotional neutral aufgefasst werden können, also affektiv wenig aufgeladen sein und tendenziell eine eher positive Stimmung transportieren, die dadurch auch bei mehrmaliger Präsentation erträglicher würde. Vor allem jedoch war das Hauptkriterium, dass die metrische Struktur der Melodie einen klaren, metrisch-simplen Rhythmus implizierte, der unmittelbar nach dem initialen Hören extrahiert und antizipiert werden konnte.

Wir entschieden uns für einen Ausschnitt aus LUDWIG VAN BEETHOVENS *Rondo op. 129* „Die Wut über den verlorenen Groschen“, welches nicht im Originaltempo, sondern in langsameren Tempo dargeboten wurde (M.M. ♩ = 100 \cong 100 bpm). Die Stimulusdauer betrug somit neun Sekunden. Das Notenbild ist im Folgenden abgebildet (Abb. 2.7-1):



Abb.2.7-1 Hauptthema aus Beethovens Rondo für Klavier „*Alla Ingharese quasi un Capriccio*“ op. 129 (nach der Notenausgabe vom G. Henle Verlag, 1950/1978, München).

Da eine Aufnahme eines gängigen Notationsprogrammes (z.B. *finale Printmusic*®) zu avital und artifiziell klang, spielte ich die ersten acht Takte unter exakter Metronomangabe bei M.M. ♩ = 100 auf einem Clavinova ein. Dies verlieh dem

Stimulus einen natürlicheren Charakter.²⁹ Die bewusste, aber nicht übertriebene *Staccato* Spielweise (Töne deutlich voneinander getrennt) sollte zum einen den Rhythmus klar unterstützen, zum anderen die Interpretation so neutral wie möglich halten. Ein Legatospiel hätte das Metrum leicht verzerren und eine Insertion der artifiziellen Pause im Nachhinein erschweren oder gar unmöglich machen können. Außerdem wurde dynamisch so neutral wie möglich gespielt, d.h. mit stabiler Lautstärke ohne zusätzliche *crescendi* und *decrescendi*. Die Aufnahme erfolgte mit einem Sound Editor (vgl. Tab. 2.6-1). Nun wurden mithilfe derselben Software artifizielle Intervalle der Dauer von 20ms bis 700ms eingefügt. Dieses Intervall wurde nach den ersten vier Takten, nach der zweiten Achtelpause eingefügt, welche bei M.M. $\downarrow = 100$ einer Dauer von knapp 380ms entspricht. Genau an der Stelle findet sich ohnehin eine „musikphysiologische“ Pause und erzeugt beim Hörer eine Erwartung auf etwas musikalisch Neues in Form von Variation, thematischer Wiederholung oder Weiterentwicklung. Dies war außerdem exakt an dieser Stelle notwendig, da sich die Pause subtil vom musikalischen Gefüge abheben sollte, ohne eine unnatürliche, offenkundige Zäsur zu implizieren und beim Hörer ein Arousal auszulösen. Eine Veränderung der musikalischen Frequenzen in Form eines Rauschens hätte zusätzlich besser und auffälliger gehört und von der Melodie klarer differenziert werden können.

2.7.2. Musikpsychologische Überlegungen zum BEETHOVEN Stimulus

Betrachtet man das musikalische Gefüge der Melodie von Takt eins bis acht genauer, so wird verständlich, warum die Melodie in ihrer rhythmischen Prägnanz als besonders geeignet für das Experiment bezeichnet werden kann.

Melodie und Harmonie. Das gesamte Werk, ein Rondo, und ebenso der Beginn des Themas steht tonartencharakteristisch in der klaren, hellen Tonart G-Dur. Zusammen mit dem 2/4 Takt, als „schnellere“ Variante eines einfachen 4/4 Taktes mit klarem

²⁹ Musikalische Stimuli, die midi files in musikpsychologischen Studien verwenden, werden von vielen Probanden, besonders Musikern, als zu künstlich und daher unangenehm empfunden.

Metrum, bildet die Melodie die formale Grundlage für eine einprägsame Melodie. Das Anfangsmotiv, die kleinste musikalische Sinneinheit, formt sich aus der kleinen Terz h´-d´´ (Motiv a) und wird auf dem g´´ sequenziell wiederholt (Motiv a´), wodurch das Thema etabliert wird und hörpsychologisch das Prinzip der Ähnlichkeit und Nähe (Start- und Zielton h´ bis h´´ = eine Oktave) entsteht. Selbst bei eindimensionaler Harmonik (Melodie) kann der Zuhörer zwei harmonische Wechsel innerhalb der Melodie differenzieren. Zu Beginn ist dies der G-Dur Dreiklang, das tonale Zentrum (I. Stufe, Tonika, T. 1 und 2) und in T. 3-4 am melodisch höchsten Ton (d´´´= dreigestrichenes d) ein D-Dur Septakkord, also ein Spannungsklang (Dominantseptakkord jedoch ohne die Terz fis in der Melodie, T. 3 und 4). Die Sechszehntel-Figuration ist eine Umspielung der Dominante. Dieses harmonische Gefälle strebt nach harmonischer Auflösung in das tonale Zentrum G-Dur zurück. In der zweiten Phrase wird dieser aufgebaute Spannungsgradient aufgelöst und die Melodie kehrt zum Grundton g´´ zurück („melodische Kadenz auf kleinstem Raum“).

Rhythmik und Metrum. Die Betonung erfolgt in jedem Takt auf dem ersten Schlag, was besonders durch die Impulse der viertel-achtel-achtel-Noten (Akzentuierung oder Hebung und Senkung: lang-kurz-kurz, T.1.) und achtel-achtel-viertel-Noten (Akzentuierung: kurz-kurz-lang, T.2) entsteht und metrische Akzente auf der eins setzt (vgl. Abb. 2.7-2). Dadurch wird analog den Prinzipien der Rhythmusperzeption (Gruppierung und Extraktion eines Grundpulses) ein rhythmischer Grundpuls, d.h. eine Periodizität erzeugt, die im optimalen Wahrnehmungsbereich liegt (100 bpm; vgl. Abb. 1.2-3, S.25).³⁰ Der melodische Höhepunkt der Sechszehntel-Figuration auf betonter Zählzeit wird durch die schnelle Sechszehntelbewegung zusätzlich verstärkt (T. 3 und 4).

Die natürliche, kurze Achtelpause wird durch das inserierte Intervall nach dem Vordersatz somit artifiziell verlängert, womit es aus dem metrischen Gefüge hinausgerissen wird und ein synkopisches Moment erzeugt. Der *beat*-basierte

³⁰ Die Puls Salienz liegt auf den zwei Vierteln pro Takt, wodurch der 2/4-Takt etabliert wird.

Rhythmus des Stimulus gibt somit eine klare Hilfestellung bei der Detektion einer artifiziellen Pause, weil diese deutlich vom metrischen Gefüge abweicht.

Dynamik. Die Melodie ist zwar kantabil und mit heiterem Charakter, dennoch ist sie in ihrem dynamischen Bogen stabil. Ein Lauterwerden (*crescendo*) zum d''' wird allein durch die aufsteigende Linie und durch den dynamischen Höhepunkt der Sechszehntelbewegung suggeriert (Betonung auf der eins).

Strukturmerkmale, musikalische Syntax und semantische Aspekte. Analog der Sprache bedient sich die Musik auch gewisser Regeln, die eine Satzstruktur ergeben und Musik systematisch erkennbar macht. Die achttaktige Periode, eine geschlossene musikalische Sinneinheit, besteht aus dem Vorder- und Nachsatz, welche sowohl horizontal (Melodie) als auch vertikal (als „gedachte“ Harmonie) einen Spannungsaufbau und Spannungsabfall kennzeichnen (Abb. 2.7-2).

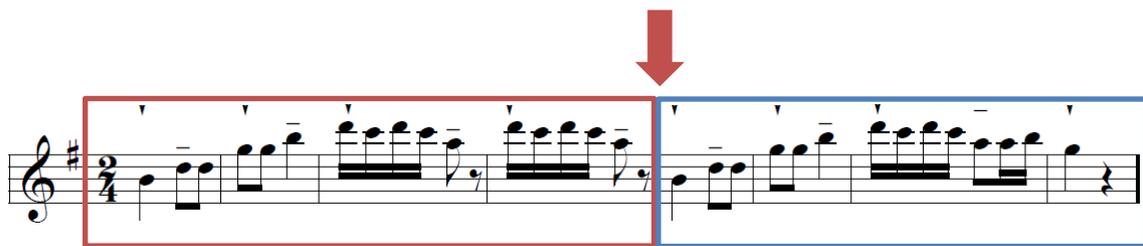


Abb. 2.7-2 Darstellung der achttaktige Periode mit Vordersatz (rot) und Nachsatz (blau). Die Stelle der Insertion des artifiziellen Intervalls nach dem Vordersatz, also nach der Achtelpause, ist als roter Pfeil dargestellt. Außerdem ist das Metrum mit schwerer (Dreieck) und leichter Betonung (Strich) über den Noten hervorgehoben und generiert somit einen klaren, rhythmischen Grundpuls (*beat-based rhythm*).

Musik verhält sich zur Sprache analog. Buchstaben, Worte und Sätze werden zu übergeordneten Sinneinheiten zusammenfasst. Dies geschieht auch hier: Die Melodie rekrutiert sich in den ersten beiden Takten aus einer G-Dur Dreiklangsmotivik, beginnend mit der Terz h' - d''. Somit wird in den ersten Takten melodisch ein klarer Tonikaklang etabliert, ohne jedoch Gefahr zu laufen, als Zuhörer die Tonart erst „suchen“ zu müssen. Die Sechszehntelbewegung ähnelt einem Triller und kann sowohl melodisch als auch rhythmisch als musikalischer Höhepunkt der Periode betrachtet werden. Das Aufsteigen der Melodie in höhere Frequenzen zum d''' (= 1.174,66Hz) erhöht zusätzlich die Aufmerksamkeit (Arousal) des Hörers. Das Zurückkehren und die Auflösung in den Grundton g'' erzeugt im strukturalen Hören eine Symmetrie und

macht es dem Zuhörer leicht, die Melodie nach den Prinzipien der Nähe, Ähnlichkeit, Kontinuität und Symmetrie in verschiedene Elemente zu strukturieren und zu größeren Einheiten zu gruppieren (Abb. 2.7-3: Motiv a, a', usw.). Takt zwei kann als eine motivische Entsprechung von Takt eins aufgefasst werden; die Wiederholung der Sechszehntelmotivik und des Vordersatzes verwirklichen die Gestaltprinzipien.

Um den Prozess der Extraktion musikalischer Syntax in einfacher Weise darzustellen, sei die Melodie in unten angeführtem Beispiel in sprachliche Syntax umgewandelt (Abb. 2.7-3). Der Text lässt sich auf die Melodie mitsingen:

a) **Vordersatz** **Nachsatz**

G D7 G D7 G

a a' b b a a' b b'

Ich gehe ja ich geh, se - hr schnell, se - hr schnell. Ich gehe, ja ich geh, se - hr schnell nach Haus.

b)

Abb. 2.7-3 a.) Musiksyntaktischer Aufbau des Stimulus und die Extraktion musikalischer Syntax der Melodie nach den Gestaltprinzipien, analog zur sprachlichen Syntax des Satzes unter der Melodie zu betrachten. *Ähnlichkeit*: Motiv a' ist sowohl melodisch als auch rhythmisch die Entsprechung von Motiv a. Die Bögen sollen die Motive als „Bausteine“ verdeutlichen. Die übergeordnete Symmetrie des spiegelbildlichen Aufbaus ist gut am Notenbild zu erkennen (rote, senkrechte Linie; links: Vordersatz, rechts: Nachsatz). *Nähe*: der Ton h ist in T. 1 und 2 Anfangs- und Schlussnoten der Motive a und a' (Oktavbeziehung). Die tonale Nähe des gebrochenen G-Dur Dreiklangs (G) ist vorhanden (Motiv a und a') als auch der übergeordnete Zusammenhang der harmonischen Nähe zum Dominantseptakkord (D⁷) und zurück zum tonalen Zentrum G-Dur. *Kontinuität*: Eine aufsteigende, melodische Linie wird ausgehend vom h' über h'' zum d''' etabliert und die Wiederholung ab T. 4 „geprimed“ und antizipiert. *Symmetrie*: Vorder- und Nachsatz der Periode und die Wiederholung einzelner Phrasen sind symmetrische Gebilde. *Gute Fortsetzung*: Abschluss des Nachsatzes auf dem Grundton.

b.) Gruppierung: ähnlich visueller Gestaltprinzipien erfolgt die melodische und rhythmische Gruppierung des Gehörten zu größeren Einheiten, die hier als Linien analog des Notenbildes dargestellt sind.

Anmerkung: solche gestaltpsychologische Prinzipien lassen sich gut über tonaler Musik etablieren, beim Hören atonaler Musik (z.B. Zwölftonmusik) sind diese Vorgänge wesentlich erschwert bis gar unmöglich.

Fazit. Die klare G-Dur Linie der Melodie, welche alle Töne des G-Dur Dreiklangs verwendet, die Wiederholung der ersten Phrase, die rhythmische Betonung auf betonter Zählzeit und damit das Implizieren eines klaren Metrums sind also jene

Merkmalsdimensionen und musikalischen Parameter, die entscheidend für die Einprägsamkeit (Memorierung), zeitliche Integration und Antizipation der Melodie beim Hörer respektive der Versuchsperson sind. Trotz jener „einfachen“ Harmonik und Rhythmik muss betont werden, dass es sich dabei dennoch um eine komplexe harmonische Gestalt handelt, die - wie bereits ausführlich dargestellt - in der weiteren Stimulusverarbeitung im Gehirn höhere Schaltkreise der Musikperzeption und der Gedächtnisbildung erforderlich machen und in Gang setzen (vgl. Tab. 2.7-1).

Die Aufgabe im Experiment kann ähnlich einer sog. *short time bisection task* verstanden werden, bei denen Stimuli mit einem Referenzreiz verglichen werden müssen (Kopec & Brody, 2010). Dieser muss im Gedächtnis behalten werden und sieht dabei Pausen von 100-600ms vor – im Gegensatz zur *long time bisection task*³¹ mit 1000- 3000ms (Caselli, Iaboli, & Nichelli, 2009).

Merkmalsdimensionen des Stimulus
Kurze Stimulusdauer (9 Sekunden) mit einprägsamer, leicht verständlicher Melodie
Helle Tonart G-Dur im optimalen Frequenzbereich → beste Stimulation der Haarzellen in der Cochlea
Einfache Taktart: 2/4 Takt mit eindeutigem, klarem Metrum, aus welchem unmittelbar der Grundschlag extrahiert werden kann
Generierung eines klaren rhythmischen Grundpulses (<i>beat based rhythm</i>) im optimalen Perzeptionsbereich (100 bpm)
Kurzes und prägnantes Viertel-Achtel-Motiv mit melodischem und rhythmischem Höhepunkt auf dem „Dominantsept-Triller“
Aufmerksamkeitssteigerung (<i>Arousal</i>) durch Sechszehntelbewegung („Trillermotiv“)
Klares, symmetrisches Zeitmaß: 8-taktige Periode
Kern – Rahmentöne: h´ - d´´ - g´´ - h´´ → „einfache“ G-Dur Dreiklangsschichtung
Einfache melodische Linien auf Dur-Dreiklängen basierend: G-Dur - D-Dur ⁷ - G-Dur
Dennoch komplexe Melodie zum Aufbau einer MMN, da > 6 Töne vorhanden sind
Balance zwischen Spannung und Entspannung, also Konsonanz und Dissonanz (G-Dur-Dreiklang - D-Dur Septakkord - G-Dur-Dreiklang)
Prinzipien der Gestaltwahrnehmung verwirklicht: Ähnlichkeit und „Einfachheit“, Nähe, Wiederholung, Kontinuität, Gute Fortsetzung, Symmetrie
Erwartungsaufbau wird beim Hörer erzeugt
Emotional „neutraler“ Stimulus, obwohl er am ehesten positive und heitere Stimmung impliziert

Tab. 2.7-1 Zusammenfassung der Merkmalsdimensionen des Stimulus.

³¹ Es wurde jedoch nicht wie beim *short time bisection task* vor jedem falschen Stimulus immer wieder der Master präsentiert, da das den zeitlichen Rahmen des Experiments gesprengt hätte. Allein jedoch der klare Rhythmus half, die Melodie zu antizipieren und zu memorieren.

2.8. Statistische Auswertung

Aufgrund der kleinen Stichprobe ($n = 47$) und der Annahme, dass zwischen Patienten- und Probandendaten keine Normalverteilung vorausgesetzt werden konnte, wurden prinzipiell nicht-parametrische Testmethoden, wie der Rangsummentest nach Wilcoxon-Mann-Whitney (U-Test) für zwei unverbundene Stichproben und der Kruskal Wallis Test für mehr als zwei Gruppen durchgeführt.

Um der Alphafehlerkumulierung entgegenzuwirken, führten wir Paarvergleiche nach Steel Dwass durch. Dieser Test korrigiert die p-Werte der paarweisen Vergleiche und erreicht damit wieder eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 5%.

Korrelationsberechnungen fanden nach Spearman (ρ) statt.

Statistische Signifikanz wurde bei einem α -Niveau von $*p < 0,05$ angenommen.

Die Auswertung erfolgte mithilfe der Software *Microsoft® Excel*, *SAS JMP® Version 10.0* und *Prism® 5.0* (vgl. Tab. 2.6-1).

2.8.1. Lineare Regression und Extrapolation zur Ermittlung der Unterschiedsschwelle

Durch das psychophysische Experiment ließ sich für jeden Teilnehmer eine numerische Datenmatrix erstellen, die mithilfe der linearen Regression und Extrapolation in eine psychometrische Funktion umgewandelt wurde. Somit konnte die individuelle sensorische Unterschiedsschwelle (JND) ermittelt und grafisch dargestellt werden (Beispiele in Abb. 3.3-12a-d im Anhang).

Vorgehen. Für die Auswertung der Datenmatrix war es notwendig, unsere gegebene Menge von zweidimensionalen Messwerten, i.e. unsere Punktmenge $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$ einer einfachen Funktion zu approximieren, um Vergleiche möglichst einfach darstellen und Interdependenzen effizient ablesen zu können. Hierzu wählten wir

standardmäßig eine Lineare Funktion, also eine *Regressionsgerade* (Krengel, 2005, S. 167).

Eine Parabel, also ein Polynom zweiten oder gar höheren Grades zu verwenden, wäre mathematisch zwar ebenso möglich gewesen, entspräche aber nicht dem *natürlichen* Verhalten unserer Probanden.³²

Wenn unsere Werte also relativ gut auf einer Geraden lägen, könnte man einen, wie oben beschrieben, linearen Zusammenhang vermuten, der lediglich durch ein Messfehler f_i gestört ist. Jeder Messpunkt (x_n, y_n) besitzt also den Messfehler f_i . Es gilt

$$y_i = a + bx_i + f_i \quad (i = 1, \dots, n).$$

Unsere Regressionsgerade lautet also

$$y = \alpha + \beta x,$$

wobei β der empirische Regressionskoeffizient ist (Krengel, 2005, S. 169).

Um nun abzuschätzen, wie groß die Streuung der Werte um die Regressionsgerade ist, berechneten wir nebst der Regressionsgeraden auch noch den *Korrelationskoeffizienten*. Hierzu folgende Anmerkung: Die Varianz ist eine Maßzahl für die Streuung um den Schwerpunkt unserer Datenmengen. Sei X eine reellwertige Zufallsvariable auf einem diskreten Wahrscheinlichkeitsraum und existiert der Erwartungswert $E(X^2)$, so heißt $\text{Var}(X) = E((X-EX)^2)$ die Varianz von X und $\sigma_x = \sqrt{\text{Var}(X)}$ die Streuung oder Standardabweichung von X . Ist Y eine weitere reellwertige Zufallsvariable, für die $E(Y^2)$ existiert, so heißt $\text{Cov}(X,Y) = E((X-EX)(Y-EY))$ die Kovarianz und $\rho_{XY} = \text{Cov}(X,Y)/(\sigma_x\sigma_y)$ der Korrelationskoeffizient von X und Y . Die Zufallsvariablen X und Y heißen unkorreliert, wenn $\text{Cov}(X,Y) = 0$ (Krengel, 2005, S. 52).

³² „Je lauter desto besser“ ist eine proportionale Zuordnung, die wiederum einer linearen Zuordnung entspricht. Eine antiproportionale Zuordnung hingegen wäre nicht linear, sondern lediglich exponentiell regressierbar.

Unsere Werte wären zu 100 % linear korreliert, also perfekt linear, wenn $\text{Cov}(X,Y) = 1$ bzw. das Bestimmtheitsmaß $R^2 = 1$ wäre (wie in *Microsoft® Excel* angegeben). Die Bedeutung der Annäherung von $\text{Cov}(X,Y) \sim 1$ stellt eine wesentliche Fragestellung dieser Arbeit dar.

Um nun die 50 %-Marke auf dem y-Achsenabschnitt zu berechnen, welche für die Ermittlung der Unterschiedsschwelle (JND) unerlässlich ist, löst man unsere Allgemeine Geradengleichung $y = a + bx$ lediglich nach x auf, erhält

$$x = (y - a)/b$$

und setzt den Wert 0,5 für y ein.

Der kritische Wert des Korrelationskoeffizienten (Freiheitsgrade $df = n-2$), den man bei linearer Regression der Datenmenge erhält, war unser wesentliches Ausschlusskriterium für die Extrapolation bei $y = 0,5$ (vgl. Tab. 2.8-1; Bortz, 2005, Tabelle D, S. 819; ; Zar, 1984, table B.16, S.570). Der Korrelationskoeffizient sagt aus, wie gut der Wert mit den Angaben der Testpersonen im Experiment korreliert. Wir verwendeten daher die Daten unter der Voraussetzung, dass die Korrelation (R) mit den gehörten Werten signifikant sei. Hierzu war die Anzahl der verschiedenen Intervalllängen entscheidend und rangierte zwischen zehn bis dreizehn unterschiedlichen Intervallen.

Anzahl n der getesteten Intervalle	Freiheitsgrade $v (n-2)$	Kritischer Wert
10	8	0,632
11	9	0,602
12	10	0,576
13	11	0,553

Tab. 2.8-1 Kritische Werte (übernommen von Zar, 1984, table B.16, S.570).

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine und spezielle Daten von Patienten und Probanden

Es nahmen 26 Patienten und 21 Probanden im Alter zwischen 45 und 80 Jahren teil. Der Mittelwert des Alters war in beiden Gruppen vergleichbar (vgl. Tab 3.1-1) mit starker Repräsentanz in den Alterskategorien zwischen 50 und 70 Jahren (Alterskategorie A:7; B:13; C:18; D:9; n = 47). Die Geschlechterverteilung war mit insgesamt 21 weiblichen zu 25 männlichen Teilnehmern weitestgehend ausgeglichen.

		Gruppe (n=47)			
		Patient		Proband	
		Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
Alter	N	16	10	9	12
	Mittelwert	65,9	62,4	60,4	57,2
	SD	7,9	8,2	10,8	8,3

Tab. 3.1-1 Alter und Geschlechterverteilung der Versuchsteilnehmer.

Die eruierten Ergebnisse im PANDA lagen im Normbereich (vgl. Tab. 3.1-2 und Tab. 3.1-3). Das arithmetische Mittel im kognitiven Teil lag bei 23 von 30 Punkten bei der Versuchsgruppe und 24 von 30 Punkten bei der Kontrollgruppe mit nahezu identischer Standardabweichung (ca. 4,5).

		Gruppe (n=47)	
		Patient	Proband
PANDA Kognition	N	25	21
	Mittelwert	23,1	24,1
	SD	4,6	4,5
PANDA Stimmung	Mittelwert	1,2	1,3
	SD	0,9	1,2

Tab. 3.1-2 Ergebnisse im PANDA Test.

Punktezahl	Bis 14 Punkte	15-17 Punkte	Ab 18 Punkte
Interpretation	Dementielle Symptomatik wahrscheinlich	Allenfalls leichte kognitive Dysfunktion	Leistungen im Normalbereich

Tab. 3.1-3 Interpretation: PANDA-Kognition.

Bei einem Patient (V026) aus dem Vorexperiment wurde äquivalent im Mathis Demenz Score ein Durchschnittswert von 138 Punkten und beim Mini-Mental-Status-Test (MMST) 27 von 30 Punkten erhoben. Ein einziger Patient erzielte lediglich 13 Punkte und wurde aufgrund des Korrelationskoeffizienten ohnehin von der JND-Auswertung ausgeschlossen. Im Stimmungstest ist ab einer Punktezahl > 4 eine depressive Verstimmung wahrscheinlich, was bei keinem der Testpersonen zu ermitteln war (vgl. Tab. 3.1-2).

Die Audiometrie von Probanden und Patienten war normal und rangierte altersentsprechend zwischen 10dB und 25dB für die jeweiligen Frequenzen zwischen 250Hz und 1500Hz (vgl. Abb. 3.1-1, n = 46).³³ Der Mittelwert lag hier bei den Patienten bei 16dB - 21 dB(HL) und bei den Probanden zwischen 13dB und 17dB(HL) (vgl. 3.1-4).

Frequenz	Mittelwert Patienten (n = 25)	SD Patienten	Mittelwert Probanden (n = 21)	SD Probanden
250	16,1	6,1	12,9	6,1
500	17,3	5,6	13,9	6,1
750	18,8	6,7	17,4	6,3
1000	18,8	6,6	16,9	6,5
1500	21,2	10,3	17,0	9,0

Tab. 3.1-4 Audiometriedaten der Frequenzen zwischen 250Hz und 1500Hz von Patienten und Probanden.

³³ Ein Patient aus dem Vorexperiment (V026) erhielt als einziger Versuchsteilnehmer keine Audiometrie, daher n = 46. Er hatte weder akustische Hilfsmittel, noch gab er eine subjektive Hörminderung an.

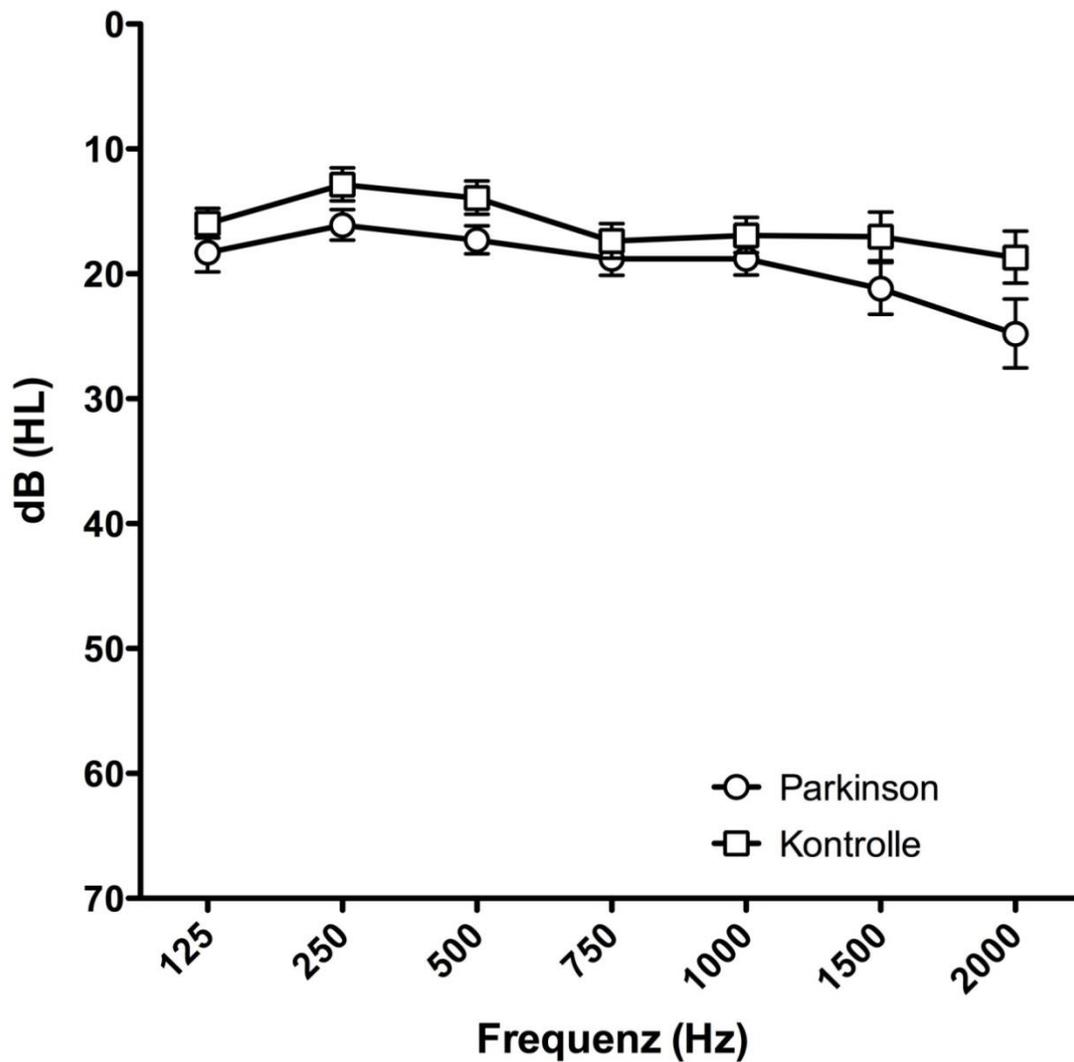


Abb. 3.1-1 Ergebnisse der Audiometrie von Patienten- und Kontrollgruppe (n = 46).

Der Punktescore zur Erfassung des Musikverständnisses wurde individuell für jeden Teilnehmer erfasst und in das bereits beschriebene Punktesystem transformiert. In der darauffolgenden Klassifikation war die Verteilung auch hier nahezu ausgeglichen. Insgesamt wiesen 27,7% aller Testpersonen ein niedriges und 72,3% ein mittleres bis hohes Musikverständnis auf (vgl. Abb. 3.1-4).

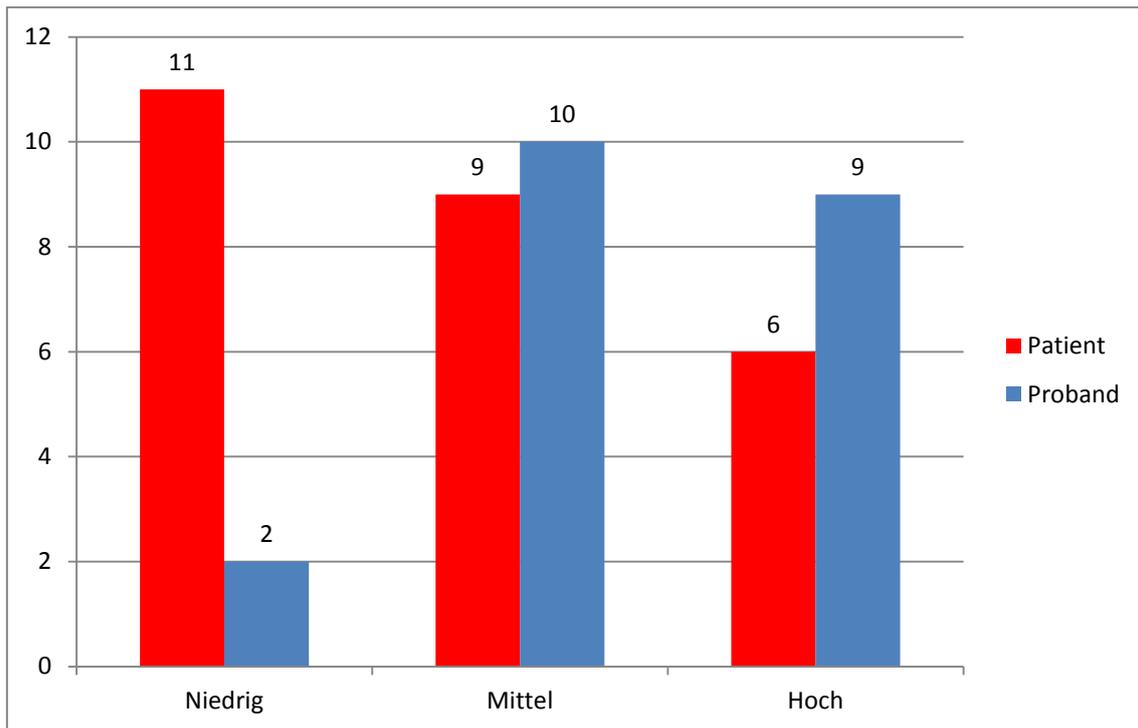


Abb. 3.1-4 Musikverständnis und ihre Häufigkeitsverteilung (n = 47).

3.2. Patientenbezogene Daten

Der überwiegende Teil der 26 Patienten wies einen akinetisch rigiden Typus auf (Verhältnis 20:6), wobei die Symptomdominanz derjenigen mit Äquivalenztyp auf der Akinese lag und von diesen Patienten nahezu kaum Tremor angegeben wurde. Ihre mittlere Erkrankungsdauer lag im Schnitt bei zehn Jahren bei überwiegendem höherem H&Y Stadium zwischen 3 und 4.³⁴ Unter Freezing litten sechs Patienten (zwei davon mit 2 von 4 und vier mit 4 von 4 Punkten nach UPDRS III). Der überwiegende Teil befand sich in stationärer, neurologischer Behandlung (n = 19), vier von ihnen in der sog. Komplexbehandlung, die eine intensivierete Therapie auf interdisziplinärer Basis über zwei Wochen vorsieht. Sieben Patienten kamen ambulant zum Versuch. 24 Patienten erhielten eine medikamentös-konservative Therapie, davon drei Patienten

³⁴ Stadium 1,5: 2; Stadium 2,0: 2; Stadium 2,5: 4; Stadium 3,0: 8; Stadium 3,5: 4; Stadium 4,0: 6.

mit kontinuierlicher Apomorphin-Pumpentherapie. Die LEDD lag im Mittel bei 1045mg (SD: 871mg). Zwei Patienten hatten neben der medikamentösen Therapie eine tiefe Hirnstimulation und sechs Patienten befanden sich zur stationären Abklärung einer DBS. Eine genaue Übersicht zu den patientenbezogenen Daten zeigt Tab. 3.2-1.

		Patienten (n=26)
Hoehn & Yahr Stadium (1 - 5)	Mittelwert	4,3
	SD	2,1
Erkrankungsdauer (Jahre)	Mittelwert	10,1
	SD	5,7
UPDRS III (Punkte)	Mittelwert	29
	SD	16,8
Freezing (1 - 4 Punkte)	Mittelwert	0,8
	SD	1,5
LEDD (mg)	Mittelwert	1045,5
	SD	871,8

Tab. 3.2-1 Erkrankungsspezifische Parameter der Patienten.

Es ergab sich eine hohe Korrelation zwischen 1. dem motorischen Teilergebnis (III) des UPDRS und dem H&Y Stadium (Spearman's $\rho = 0,7237$, $*p < 0,001$, $n = 26$), der sich im Kruskal Wallis Test ebenso bestätigte (Einfaktorieller Test, Chi-quadrat Approximation, $*p = 0,0138$). 2. bestand ein Zusammenhang zwischen Medikamentendosis (LEDD) und H&Y Stadium (Spearman's $\rho = 0,4728$, $*p < 0,0147$, $n = 26$), ebenso wie 3. LEDD und UPDRS (III) (Spearman's $\rho = 0,6462$, $*p < 0,004$, $n = 26$). 4. Das Freezing korrelierte mit dem H&Y Stadium (Spearman's $\rho = 0,4772$, $*p < 0,0137$, $n = 26$) und 5. mit dem motorischen UPDRS (III) (Spearman's $\rho = 0,5153$, $*p < 0,071$, $n = 26$).

3.3. Experimentelle Daten

3.3.1. Intervallvergleich zwischen Patienten und Probanden in drei separaten Zeitfenstern

Im psychophysischen Experiment etablierte sich in beiden Gruppen eine überwiegende

Testung zwischen 80ms und 300ms, wobei das maximal getestete Intervall bei den Patienten bei 580ms und bei den Probanden lediglich bei 400ms lag.

Folgende psychometrische Funktion stellt die zugrunde liegende Datenmenge aller Teilnehmer grafisch dar (vgl. Abb. 3.3-1). Sie enthält auf der Ordinate die gesamte Anzahl N, die im jeweiligen Intervall getestet wurde, aufgetragen gegen den Mittelwert der Erkennungswahrscheinlichkeit, einschließlich der Standardabweichung des Mittelwerts (Abszisse).

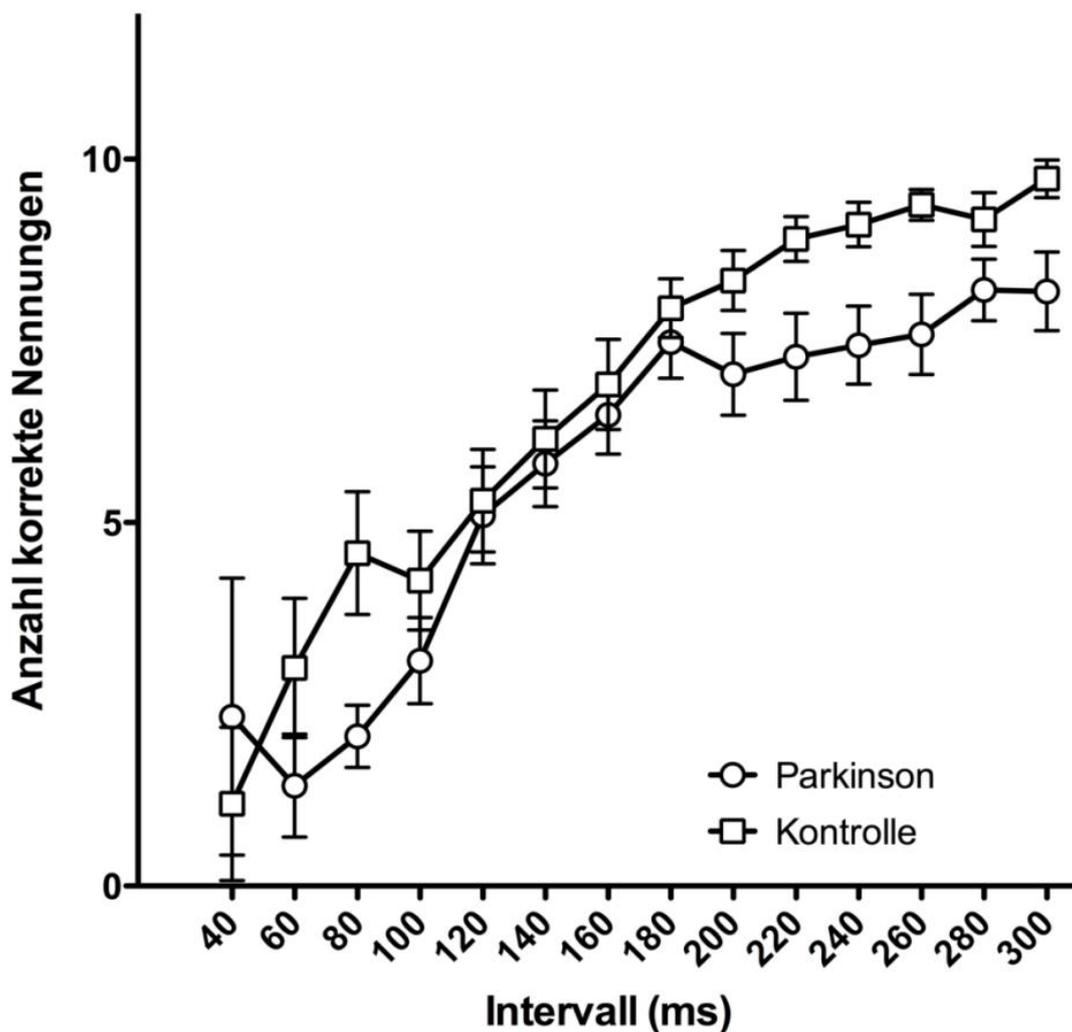


Abb. 3.3-1 Psychometrische Funktion von Patienten und Probanden. Es sei darauf hingewiesen, dass jene Kurve nicht die Unterschiedsschwelle (JND) anzeigt, sondern lediglich die Mittelwerte mitsamt Standardabweichung aller korrekten Nennungen der Testpersonen abbildet (n = 47).

Eine Diskrepanz zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ist v.a. im Intervallbereich zwischen 40ms bis 80ms und 200ms bis 300ms erkennbar. Im unteren Intervallabschnitt (40-100ms) zeigen beide Gruppen erhebliche Schwankungen in der Standardabweichung, wobei diese Tatsache auf die fehlende Testung in diesem Intervallbereich zurückzuführen ist.

Zwischen 120ms und 180ms nähert sich die Kurve der Patienten an die der Probanden heran und scheint nahezu die identische Steigung zu haben. Die PD-Patienten zeigen ab 100ms zwar größere, dafür aber gleichbleibende (stabile) Schwankungen der Standardabweichung, wohingegen die Kontrollgruppe ab dem 180ms-Intervall geringe Schwankungen aufweist. Ab 280ms ist in beiden Gruppen zwar eine Sättigung erkennbar, es dokumentiert sich also eine nahezu 100%ige Erkennungswahrscheinlichkeit, dennoch gibt es v.a. hier im hohen Intervallbereich (200-300ms) einen klaren Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Um mögliche signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Probandengruppe im unteren und oberen Zeitfenster detektieren zu können, teilten wir die Intervalle in drei Abschnitte ein (Tab. 3.3-1).

1. Unterer Zeitabschnitt	60-100ms	feine Diskriminierungsleistung für zeitliche Fehler
2. Mittlerer Zeitabschnitt	120-200ms	mittlere Diskriminierungsleistung für zeitliche Fehler
3. Oberer Zeitabschnitt	220-300ms	niedrige Diskriminierungsleistung für zeitliche Fehler

Tab. 3.3-1 Drei Zeitfenster der Intervalltestungen.

Die Mittelwerte der Erkennungswahrscheinlichkeit wurden daraufhin für die Häufigkeitsberechnung herangezogen. Diese wurden für das jeweilige Zeitfenster für jede Testperson einzeln berechnet, indem die Summe der richtigen Nennungen durch

die Anzahl der Stimulusdarbietungen im jeweiligen Intervall dividiert wurde. Somit ergab sich für jedes Zeitfenster separat ein Mittelwert pro Versuchsteilnehmer.³⁵

Da von keiner Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde nun ein Rangsummentest nach Wilcoxon zwischen Patienten- und Kontrollgruppe für den jeweiligen Zeitabschnitt durchgeführt. Analog zur Grafik ergab sich folgendes Ergebnis: Im unteren Intervallbereich (60-100ms) zeigt sich zwar ein kleiner Unterschied, der aber statistisch nicht signifikant ist (*p = 0,1721, 2-Stichprobentest, Normalapproximation, n = 41; vgl. Abb. 3.3-2 und Tab. 3.3-2).

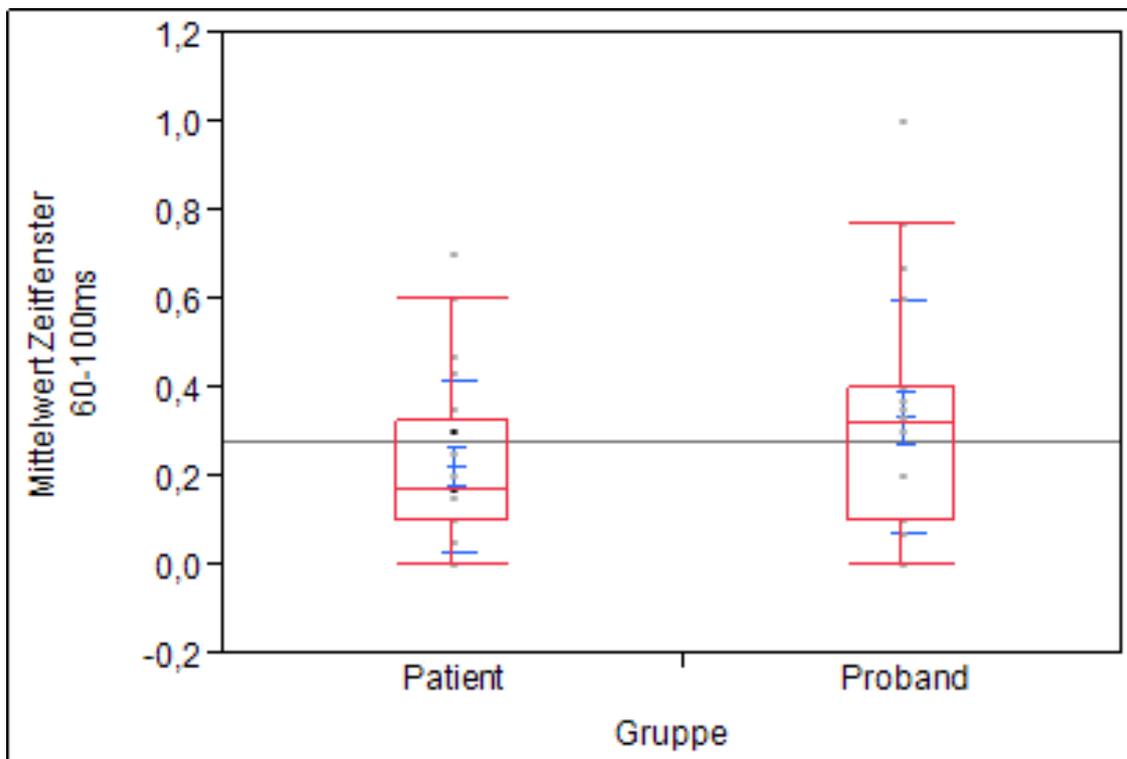


Abb. 3.3-2 Zeitfenster 60-100ms (n = 41).

	Mittelwert/SD	Median	25% - 75% Quantilen
Patienten (n = 21)	0,22/0,19	0,16	0,1-0,32
Probanden (n =20)	0,33/0,26	0,32	0,1-0,4

Tab. 3.3-2 Zeitfenster 60-100ms (n = 41).

³⁵ Wichtige Anmerkung hierzu: es wurden daher ebenso Werte aus dem Vortest berücksichtigt (vgl. Abb. 2.5-1). Dies ist der Grund, warum die folgenden Berechnungen der drei Zeitfenster eine so „hohe“ Anzahl N aufweisen (unterer Zeitabschnitt mit n = 21; mittlerer Zeitabschnitt mit n = 46; oberer Zeitabschnitt mit n = 47).

Wie erwartet, konnte für den mittlerer Zeitabschnitt (120ms-200ms) im Wilcoxon Test ebenso kein Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden (*p = 0,3045, 2-Stichprobentest, Normalapproximation, n = 46; vgl. Abb. 3.3-3 und Tab. 3.3-3).

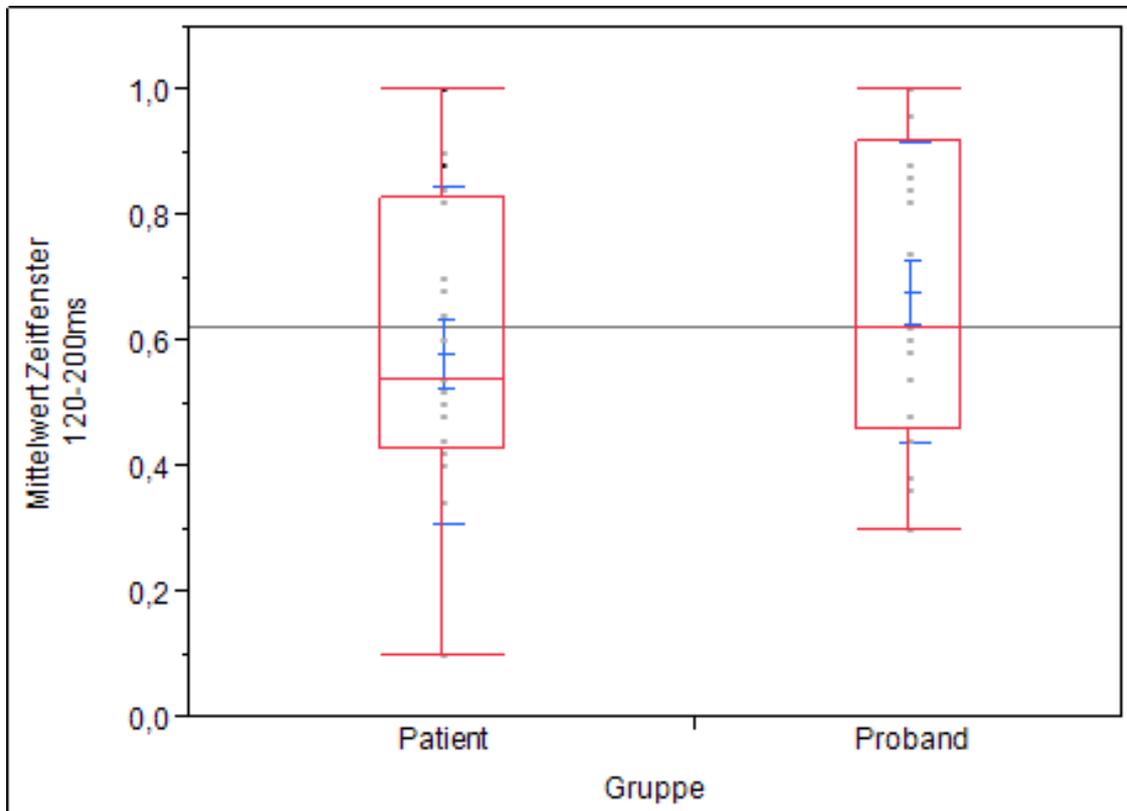


Abb. 3.3-3 Zeitfenster 120-200ms (n = 46).

	Mittelwert/SD	Median	25% - 75% Quantilen
Patienten (n = 25)	0,58/0,27	0,54	0,43-0,83
Probanden (n =21)	0,68/0,24	0,62	0,46-0,92

Tab. 3.3-3 Zeitfenster 120-200ms (n = 46).

Im oberen Intervallbereich zwischen 220-300ms zeigt sich ein signifikantes Ergebnis (*p = 0,0200, 2-Stichprobentest, Normalapproximation, n = 47;). Besonders deutlich wird hier die massive Streuung und die im Vergleich zu den Probanden höhere Standardabweichung (0,24 vs. 0,1; vgl. Abb. 3.3-4 und Tab. 3.3-4).

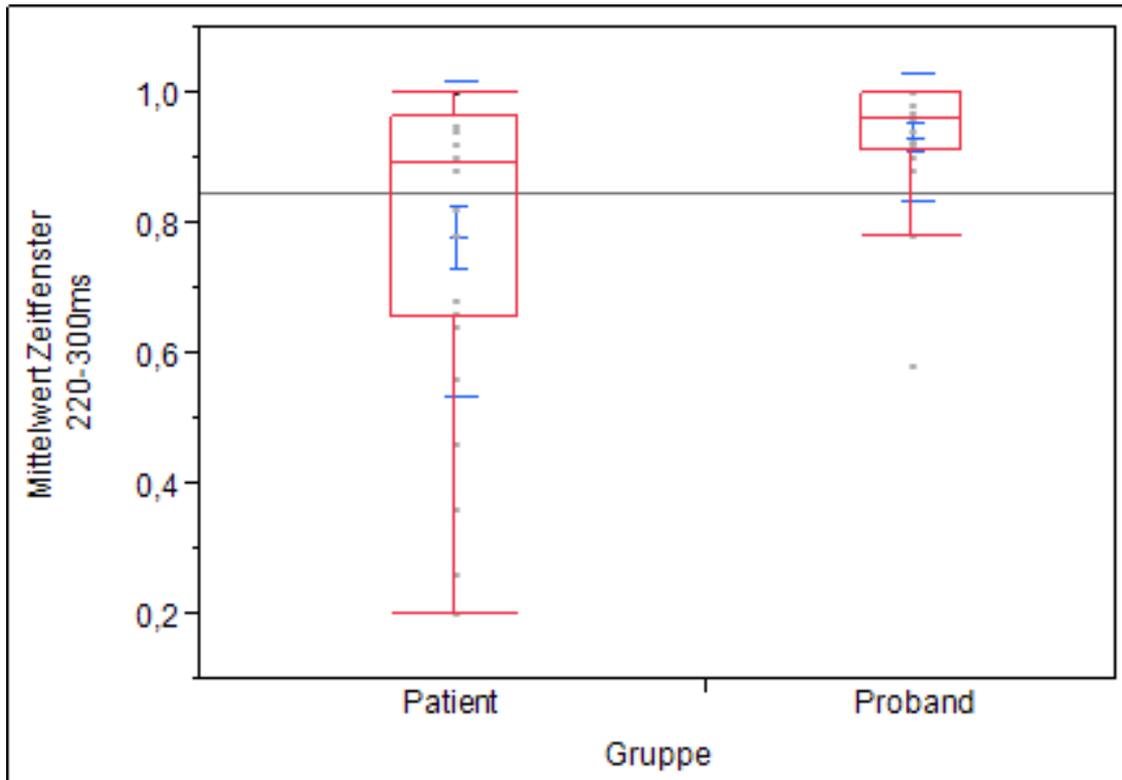


Abb. 3.3-4 Zeitfenster 220-300ms (n = 47, *p = 0,0200).

	Mittelwert/SD	Median	25% - 75% Quantilen
Patienten (n = 26)	0,78/0,24	0,89	0,65-0,96
Probanden (n =21)	0,93/0,1	0,96	0,91-1,0

Tab. 3.3-4 Zeitfenster 220-300ms (n = 47).

Die Berechnungen der Intervalle 20ms, 40ms und >300ms konnten zur Vergleichsberechnung nicht miteinbezogen werden, da hier ungleiche Messungen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe durchgeführt wurden.

3.3.1.1. Zeitfenster und Parkinson-Typus

In der weiteren Differenzierung des oberen Zeitfensters (220-300ms) sowie im unteren und mittleren Zeitabschnitt zeigte sich zwischen akinetisch-rigidem PD-Typ (n = 20) und Äquivalenztyp (n = 6) kein Unterschied (oberes Zeitfenster: 2-Stichprobentest, Normalapproximation, *p = 0,7592, n=26; vgl. Abb. 3.3-5). Die Daten von sechs Patienten fehlten im unteren (n = 21) und mittleren Zeitfenster (n = 25) aufgrund der hier nicht durchgeführten Testung, daher ist nur das obere Zeitfenster abgebildet.

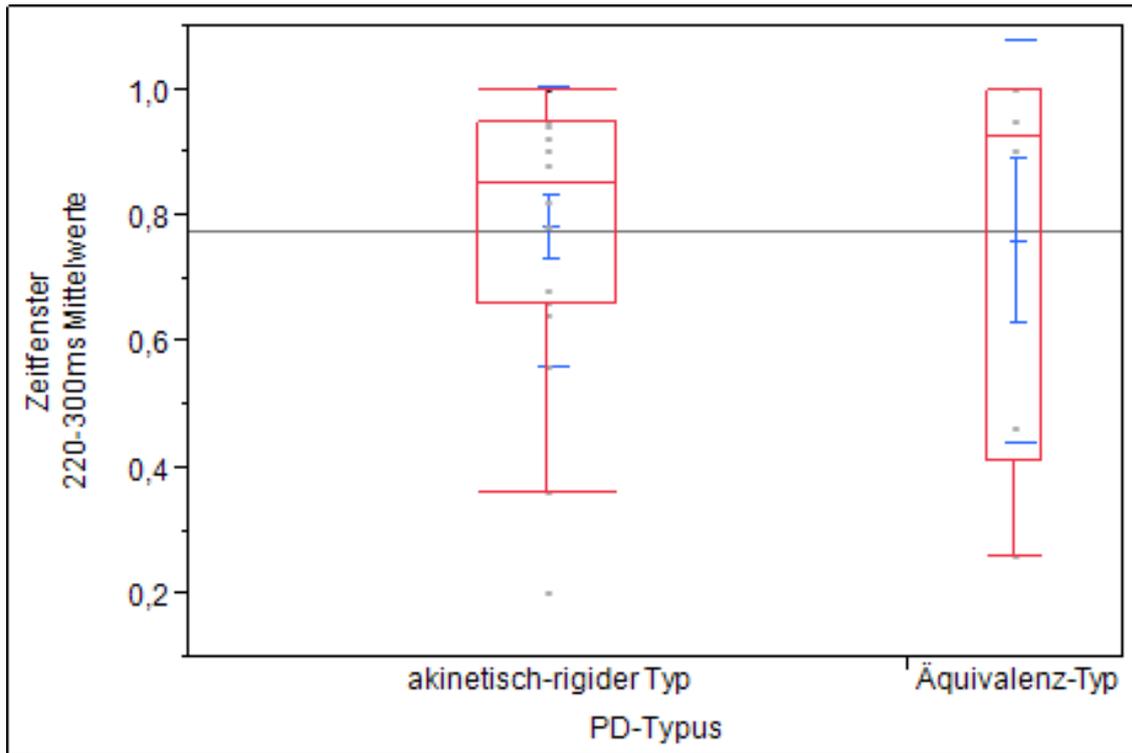


Abb. 3.3-5. Oberes Zeitfenster im Vergleich der beiden PD-Typen (n = 26).

3.3.1.2. Zeitfenster und Krankheitsschwere

Um den Einfluss des Krankheitsstadiums auf die sensorische Leistung zu erfassen, teilten wir das Patientenkollektiv wiederum in zwei Kategorien der Krankheitsschwere ein: zum einen in die Kategorie der milden Symptomatik (H&Y Stadium 1 bis 2,5: 8 Patienten) und die der schweren (H&Y Stadium 3,0 bis 4,0: 18 Patienten).³⁶ Daraufhin konnte zwischen den beiden PD-Gruppen und den Probanden hypothesengesteuert verglichen werden.

Im anschließenden Vergleich zwischen jeweiligem Zeitfenster und Schwere der Erkrankung ist im unteren Zeitbereich (60-100ms) kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen zu verzeichnen (einfaktorieller Test, Chi-Quadrat-Approximation; *p= 0,3333, n = 41; vgl. Abb. 3.3-6).

³⁶ Das H&Y Stadium 5 trat in der Stichprobe nicht auf und wurde daher in der Auswertung auch nicht berücksichtigt.

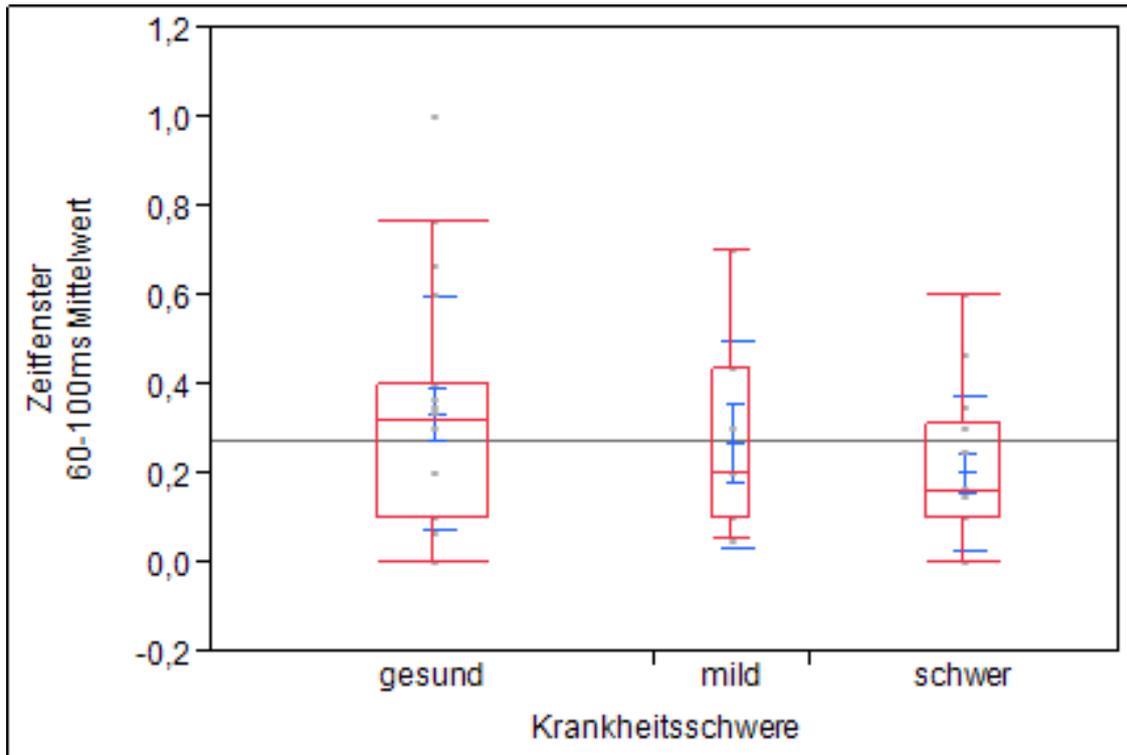


Abb. 3.3-6 Unteres Zeitfenster in Abhängigkeit von Krankheitsschwere (n = 41).

Im mittleren Zeitfenster (120-200ms) ist eine stabile Konstellation zwischen allen drei Gruppen zu erkennen (einfaktorieller Test, Chi-Quadrat-Approximation; *p = 0,3226, n = 46; vgl. Abb. 3.3-7). Außer einem einzigen Patienten wurden alle Testpersonen in dieser Intervallspannweite getestet.

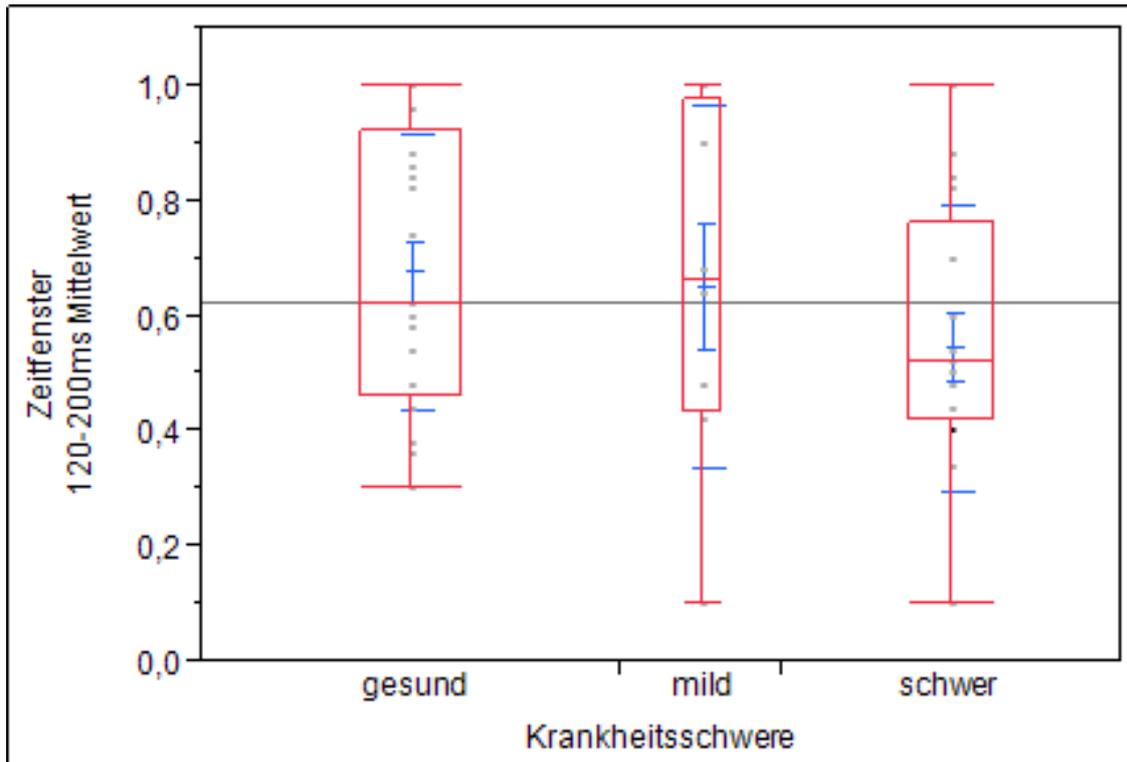


Abb. 3.3-7 Mittleres Zeitfenster in Abhängigkeit von Krankheitsschwere (n = 46).

Im oberen Zeitfenster (220-300ms) zeigt sich der größte Unterschied analog zur bereits beschriebenen Signifikanz in diesem Intervallbereich (vgl. Abb. 3.3-8). Hier ergibt sich ein signifikanter Unterschied (einfaktorieller Test, Chi-Quadrat-Approximation; $*p = 0,0452$, $n = 47$), der v.a. im nicht-parametrischen Paarvergleich nach Steel Dwass eine regelrechte Staffelung zwischen den einzelnen Gruppen erkennen lässt. Der Vergleich zwischen schwer betroffenen Patienten und gesunden Probanden zeigt eine Signifikanz von $*p = 0,0317$ ($n = 47$; ohne die beiden DBS Patienten ein sogar noch größeres $*p = 0,0084$ mit $n = 45$). Der Vergleich zwischen den Gruppen schwer-mild ($*p = 0,7638$, $n = 47$) und mild-gesund ($*p = 0,6262$, $n = 47$) ergibt zwar einen Unterschied, verfehlt aber knapp ein signifikantes Ergebnis.

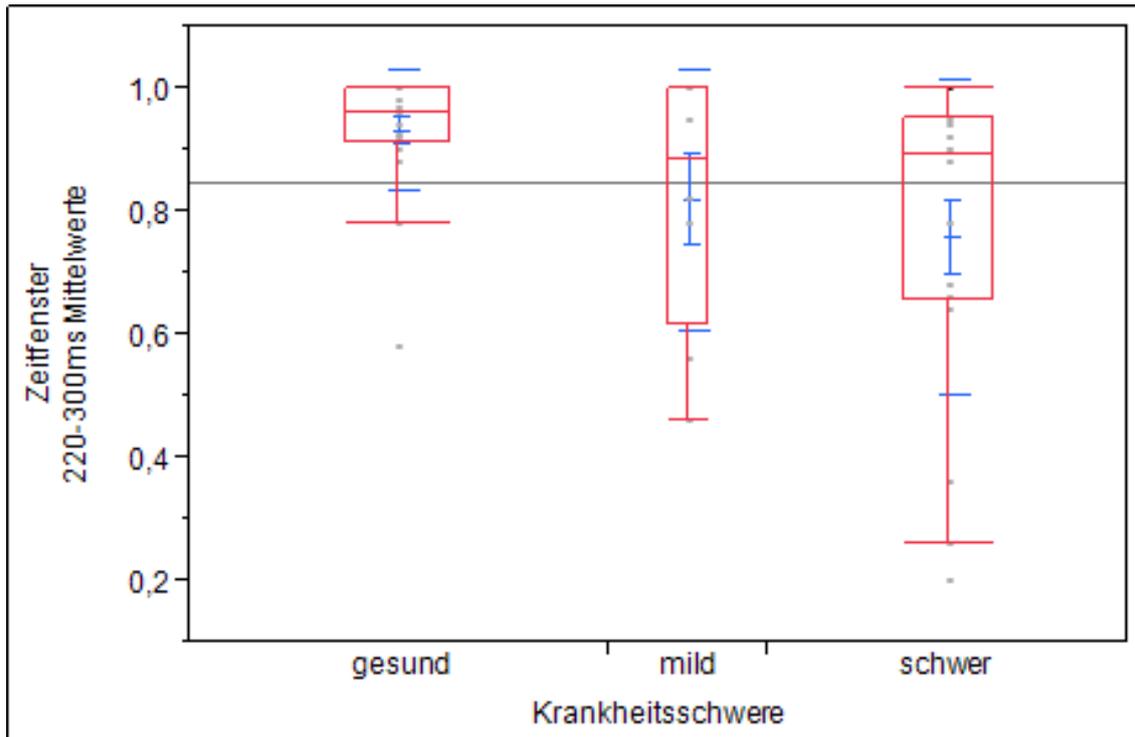


Abb. 3.3-8 Oberes Zeitfenster in Abhängigkeit von Krankheitsschwere mit statistischer Signifikanz von $*p = 0,0452$ ($n = 47$).

3.3.1.3. Zeitfenster und Musikverständnis

Im unteren Zeitbereich (60-100ms) ist in Abhängigkeit zu den einzelnen Kategorien des Musikverständnisses kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen zu verzeichnen (einfaktorieller Test, Chi-Quadrat-Approximation; $*p = 0,1248$, $n = 41$; vgl. Abb. 3.3-9).

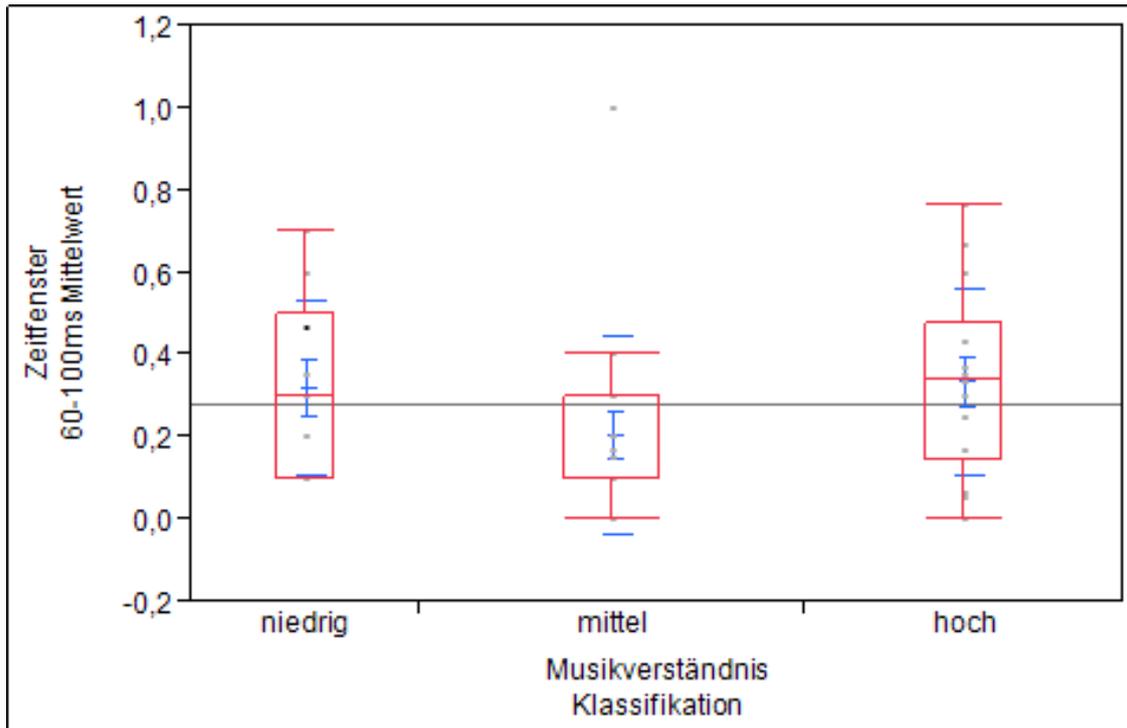


Abb. 3.3-9 Unters Zeitfenster in Abhängigkeit vom Musikverständnis (n = 41).

Im mittleren Zeitfenster (120-200ms) ist die stabilste Konstellation zu erkennen, was Mittelwert und Standardabweichung betrifft (einfaktorieller Test, Chi-Quadrat-Approximation; * $p = 0,0988$, $n = 46$; vgl. Abb. 3.3-10).

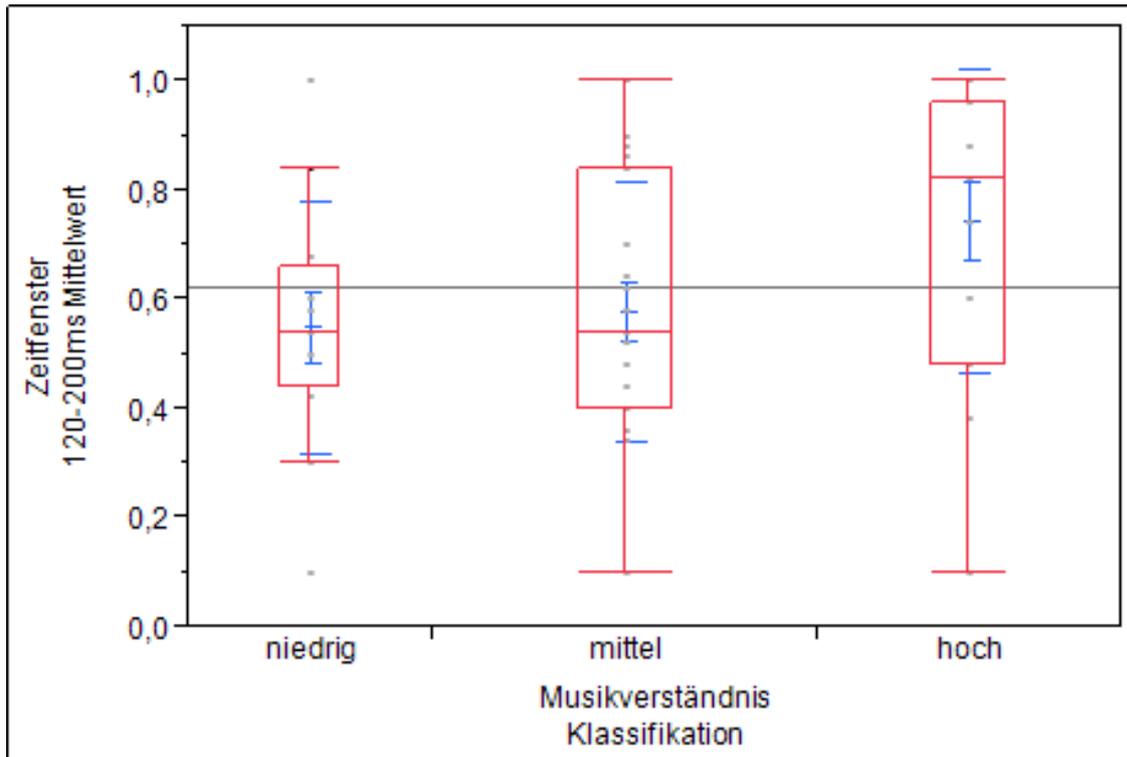


Abb. 3.3-10 Mittleres Zeitfenster in Abhängigkeit vom Musikverständnis (n = 46).

Im oberen Zeitbereich (220-300), in welchem alle Daten der 47 Testpersonen berücksichtigt werden konnten, wird die größte Differenz evident. Nach Spearman ergibt sich eine positive Korrelation zwischen oberem Zeitfenster und Musikverständnis ($\rho = 0.4734$; $*p = 0,0008$). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied (einfaktorieller Test, Chi-Quadrat-Approximation; $*p = 0,0058$, $n = 47$; vgl. Abb. 3.3-11), der erneut im Paarvergleich nach Steel-Dwass eine Staffelung des p-Wertes zwischen den einzelnen Gruppen erkennen lässt. Der Vergleich zwischen hohem und niedrigem Musikverständnis ergibt eine Signifikanz von $*p = 0,0076$. Im Vergleich zwischen den Gruppen mit hohem und mittlerem ($*p = 0,1355$, $n = 47$) sowie mittlerem und niedrigem Musikverständnis ($*p = 0,1735$, $n = 47$) lässt sich kein Unterschied eruieren.

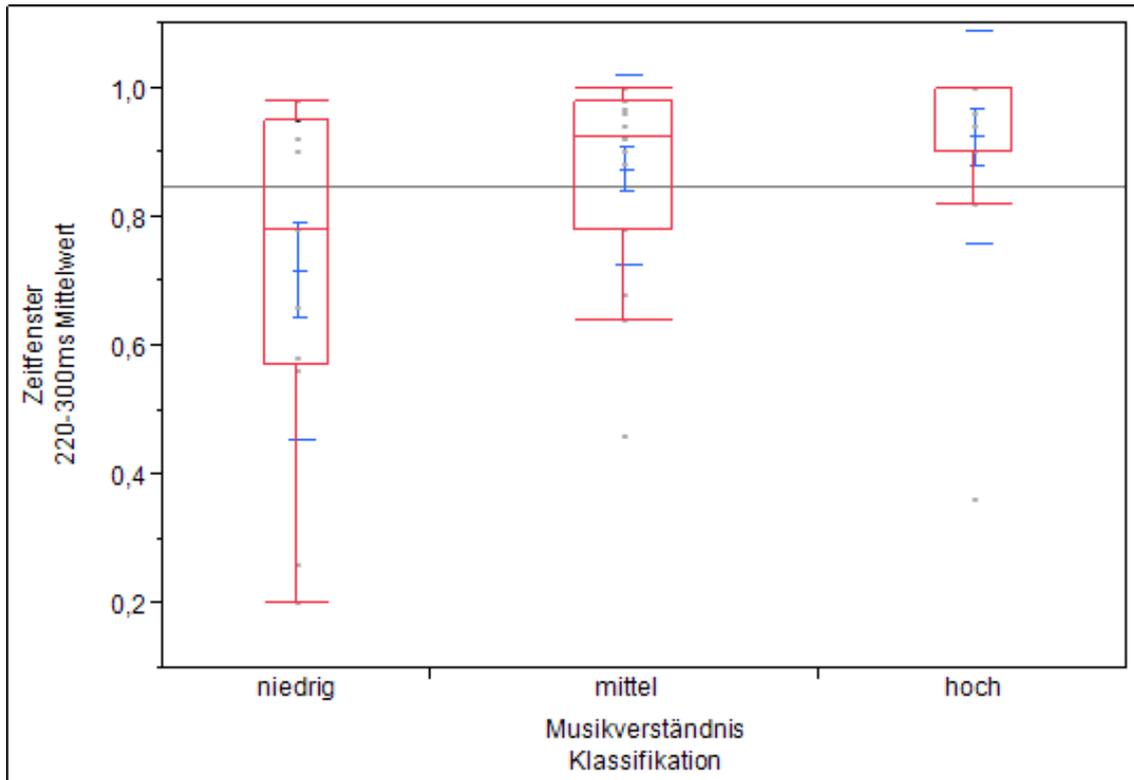


Abb. 3.3-11 Oberes Zeitfenster in Abhängigkeit vom Musikverständnis (n = 47) mit *p = 0,0058.

3.3.2. Ermittlung der individuellen sensorischen Unterschiedsschwelle

Berechnungsgrundlage nach Datenkorrektur. Die Datensätze dreier Patienten (K004, K020, K026) wurden aufgrund der Nichterfüllung des kritischen Wertes a priori ausgeschlossen. Das JND-Ergebnis einer Probandin (K012) musste nachkorrigiert werden, da die Extrapolation der Messdaten bei $\gamma = 0,5$ einen Wert ergab, den die Patientin in der Intervalltestung nicht erkannt hatte. Hierzu wurde der Datensatz einschließlich zweier Messpunkte aus dem Bereich der vollständigen Sättigung in die Berechnung mit einbezogen und ergab einen zuverlässigen JND im getesteten Intervallbereich.

Zusätzlich wurden eine Patientin (K008) und ein Proband (K006) ausgeschlossen, die jeweils an die kleinste mögliche Pause von 20ms und damit an die physiologische Grenze herankamen. Aufgrund des insgesamt eher inkohärenten Ergebnisses wurden

sie in die Gesamtwertung nicht einbezogen. Die Daten zweier DBS Patienten blieben hier ebenso unberücksichtigt, da die therapeutische, stereotaktische Wirkung nicht mit der dopaminergen Substitution verglichen werden kann.

Insgesamt standen also die JNDs von 20 Patienten und 20 Probanden ($n = 40$) zur Auswertung zur Verfügung. Beispiele der Auswertung zeigen die Abbildungen 3.3-12a-d im Anhang.

3.3.2.1. Vergleich der Unterschiedsschwelle (JND) zwischen Patienten im ON MED und Probanden

Der JND zwischen Patienten im ON MED und der Kontrollgruppe wurde miteinander verglichen und zeigt im Wilcoxon Test einen Unterschied des Mittelwertes von 50ms, wobei die Streuung um diesen Wert bei den Patienten deutlich höher ist (SD: 87ms) als bei den Probanden (SD: 49ms). Der Test verfehlte nur äußerst knapp eine statistische Signifikanz (2-Stichproben Test, Normalapproximation; $*p = 0,0565$, $n = 40$; vgl. Abb. 3.3-13).

Eine Angabe des 95%-Konfidenzintervalls ist bei nicht normalverteilten Daten nicht sinnvoll, daher werden im Folgenden die Angaben des 25 - 75% Quantils herangezogen (vgl. Abb. 3.3-13 und Tab. 3.3-13). Hier liegen 50% der Patientendaten zwischen 130ms und 200ms, wohingegen die der Probanden zwischen 100ms und 175ms rangieren. Im minimalen Wert differieren beide Gruppen zwar nicht (zwei Testpersonen liegen knapp unter 60ms), dafür ist eine große Diskrepanz von 170ms zwischen Patienten und Probanden beim jeweiligen Maximalwert zu finden. Die JNDs der Patientengruppe haben im hohen Intervallbereich (> 300 ms) einen Ausreißer (bei 343ms) und einen Extremwert (bei 420ms), wohingegen die JNDs der Probandengruppe deutlich weniger Streuung nach oben aufweisen. Bei beiden findet sich eine symmetrische Verteilung um den Median (nahezu gleicher Interquartilabstand) mit leicht niedriger zentraler Tendenz bei den Probanden.

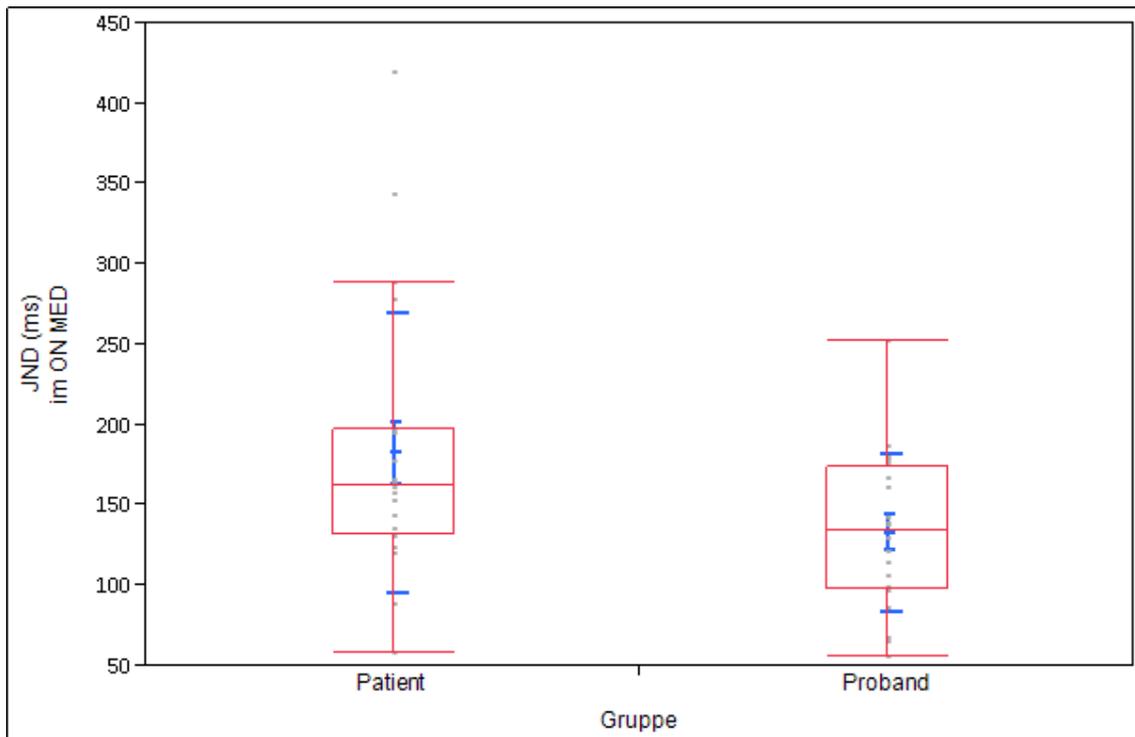


Abb. 3.3-13 Boxplot: Vergleich der Unterschiedsschwelle (JND) zwischen Patienten im ON MED und Probanden mit * $p = 0,0565$ ($n = 40$).

	Mittelwert/SD (ms)	Median (ms)	25% - 75% Quantilen (ms)
Patienten	183/87	162	132 – 197
Probanden	133/49	134	98 – 174

Tab. 3.3-13 Vergleich der Unterschiedsschwelle (JND): Mittelwerte, Median und 25%-75% Quantilen ($n = 40$).

3.3.2.2. JND und PD-Typus

Zwischen den beiden PD-Typen - mit der Auswertungsgrundlage von 14 akinetisch-rigidem PD-Patienten und sechs Patienten mit Äquivalenztyp - besteht ebenso kein signifikanter Unterschied (2-Stichproben Test, Normalapproximation; * $p = 1,0$; $n = 20$), obwohl 50% der PD-Patienten zwischen der 25. und der 75. Perzentile mit akinetisch-rigidem Typ zwischen 134ms und 195ms liegen und Patienten vom Äquivalenztyp zwischen 123 und 294ms rangieren (vgl. Tab. 3.3-14). Die JND-Daten beider PD-Typen sind trotz nahezu identischem Median von ~ 160 ms offensichtlich sehr asymmetrisch verteilt. Die der Patienten vom akinetisch-rigidem PD-Typus weisen einen Ausreißer

(bei 289ms) und den bereits beschriebenen Extremwert (bei 420ms) auf, wohingegen die JNDs der Patienten vom Äquivalenztyp eine große Streuung (breiter Boxplot) und eine rechtsschiefe Lage aufweisen (vgl. Abb. 3.3-14).

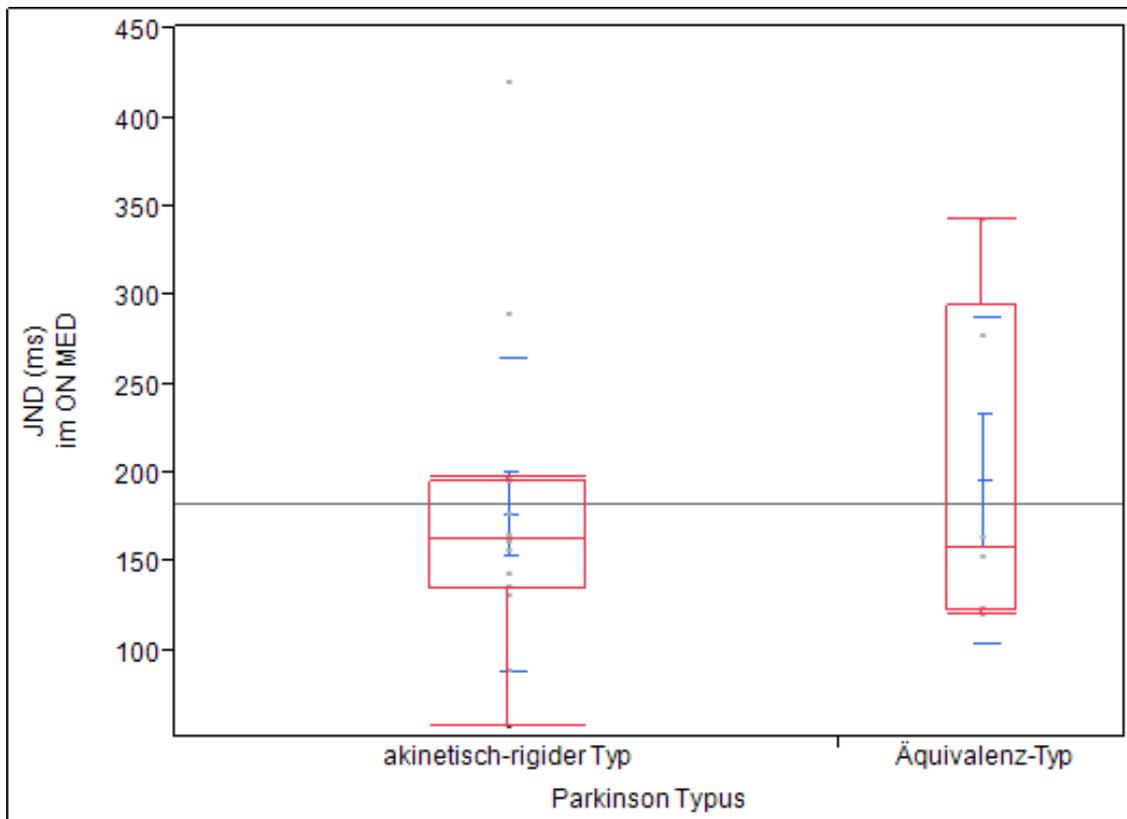


Abb. 3.3-14 Boxplot: JND-Vergleich der beiden PD-Typen (n = 20).

	Mittelwert/SD (ms)	Median (ms)	25% - 75% Quantilen (ms)
Akinetisch-rigider Typ (n = 14)	177/88	162	134-195
Äquivalenztyp (n = 6)	197/92	158	123-294

Tab. 3.3-14 Vergleich der einzelnen PD-Typen: Mittelwerte, Median und 25%-75% Quantilen (n = 20).

3.3.2.3. Nebenbericht: OFF Patienten

Bei den drei OFF Testungen wurden nur die Daten zweier Patienten verwendet, da die bereits beschriebene Patientin (V008) eine suspekte Schwelle von 20ms vorwies. Im medikamentösen OFF zeigte sich ein Unterschied zum JND im ON von 36ms (V001) und

15ms (V007), also sogar eine minimale Verbesserung zum medikamentösen ON Status (2-Stichproben Test, Normalapproximation *p = 0,6985, n = 2). Der Wilcoxon Test zeigte zwischen dem JND-Ergebnis der ON MED Gruppe und dem der beiden OFF MED Patienten keinen signifikanten Unterschied (2-Stichproben Test, Normalapproximation *p = 0,2779, n = 22; vgl. Abb. 3.3-15 und Tab. 3.3-15).

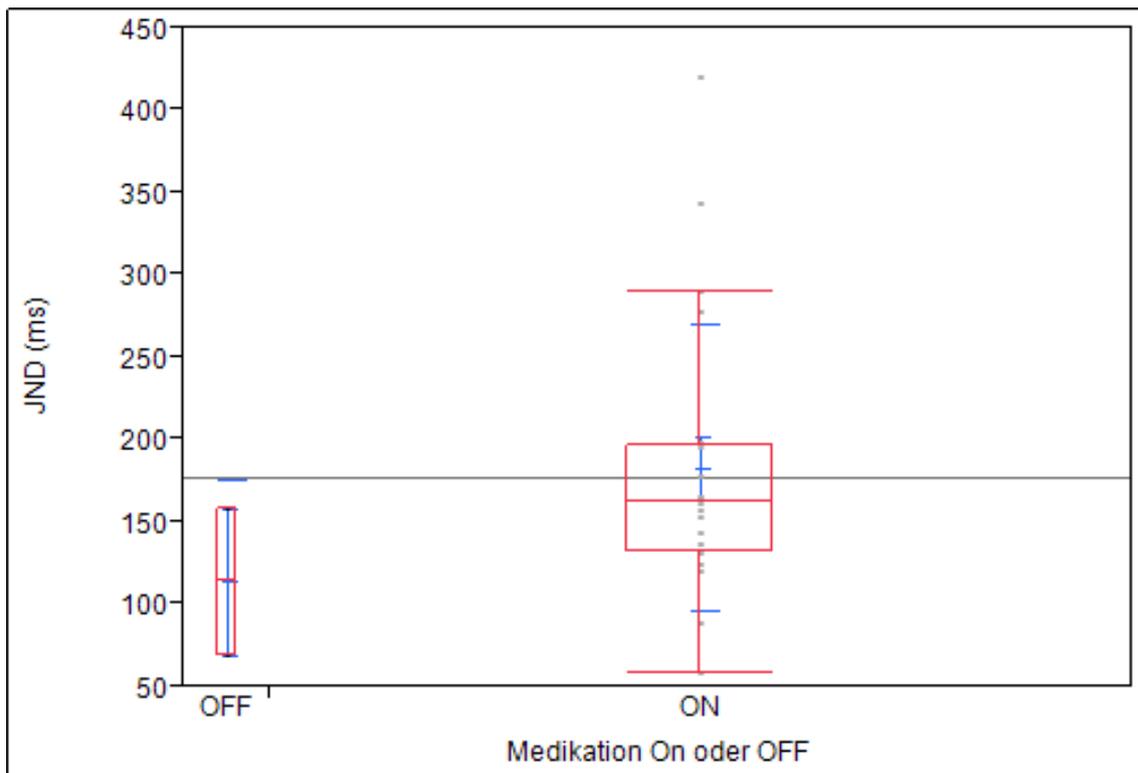


Abb. 3.3-15 Boxplot: JND-Vergleich zwischen ON- und OFF- Testung (n = 22).

	Patient	
	V001-D-m-MM-i	V007-A-w-MM-i
	V001-D-m-OM-ii-OFF	V007-A-w-OM-ii-OFF
Alter	80	49
Geschlecht	männlich	weiblich
PD-Typus	akinetisch-rigider Typ	
Erkrankungsdauer	15	5
LEDD (mg)	490	530
Hoehn&Yahr	3	1,5
UPDRS III (ON/OFF)	22/21	6/15
Musikverständnis	mittel	hoch
JND (ms) ON	195	88
JND (ms) OFF	158	73
Differenz (ms)	36	15

Tab. 3.3-15. Übersichtstabelle der beiden Patienten in ON- und OFF-Testung.

3.3.2.4. Nebenbericht: DBS Patienten

Zwei Patienten mit DBS im STN beidseits (V012 und V017) wurden getestet (Status: ON STIM und ON MED und ON STIM und OFF MED) und zeigten einen dem PD-Kollektiv gegenüber überdurchschnittlichen JND (120ms und 95ms; vgl. Abb. 3.3-16 und Tab. 3.3-16). Der Patient im ON STIM-OFF MED erzielte in der Auswertung sogar einen JND unter 100ms. Im Wilcoxon Test ergab sich knapp keine Signifikanz im Vergleich zur ON MED Gruppe (2-Stichproben Test, Normalapproximation $*p = 0,0595$, $n = 22$), jedoch ist der auffällige Unterschied evident. Welchen Einfluss dabei das hohe und mittlere Musikverständnis der beiden Patienten hatte, konnte aufgrund der kleinen Stichprobe ($n(\text{DBS}) = 2$) durch eine zweifaktorielle ANOVA nicht herausgefunden werden.

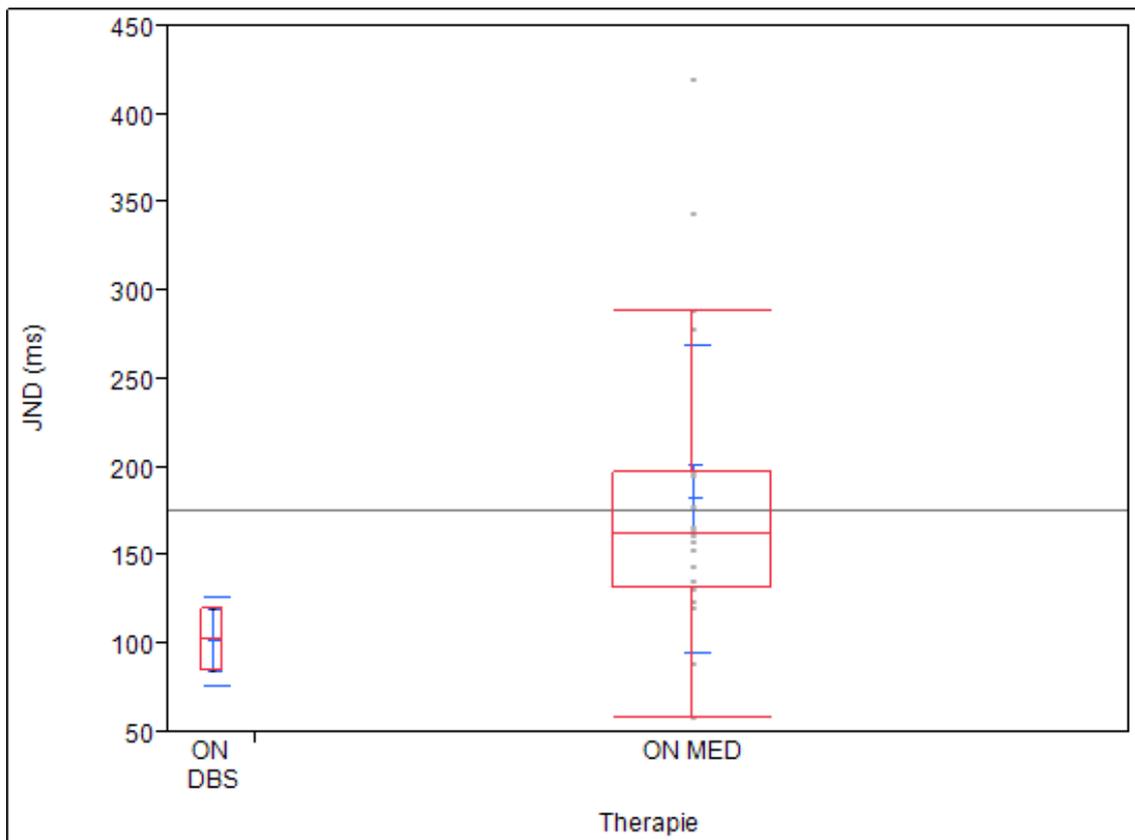


Abb. 3.3.-16 Boxplot: JND-Vergleich zwischen DBS Patienten und ON MED Patientenkollektiv ($n = 22$).

	Patient	
	<i>V012-C-w-MM-THS-i</i>	<i>V017-C-m-OM-THS-i-OFF</i>
Status	ON STIM - ON MED	ON STIM - OFF MED
Stimulator Parameter STN links	G+, 3-, 3,5V, 60µs, 130Hz	G-3, 3,0V, 60µs, 130Hz
Stimulator Parameter STN rechts	G+, 11-,3,7V, 60µs, 130Hz	G-10, 3,0V, 60 µs, 130Hz
Alter	63	70
Geschlecht	weiblich	männlich
PD-Typus	akinetisch-rigider Typ	
Erkrankungsdauer	12	20
LEDD (mg)	530	140
Hoehn&Yahr	3	3,5
UPDRS III (ON STIM)	12	20
Musikverständnis	mittel	hoch
JND (ms)	120	96

Tab. 3.3.-16 Übersichtstabelle: DBS-Patienten.

3.3.2.5. Beziehung zwischen JND und Krankheitsstadium

In Bezug auf das Krankheitsstadium innerhalb der bereits beschriebenen Kategorien (mild und schwer) zeigt sich kein signifikantes Ergebnis zwischen allen drei Gruppen (gesund, mild und schwer; einfaktorierter Test, Chi-Quadrat-Approximation; * $p = 0,0906$, $n = 40$). Die Gruppe der mild und schwer Betroffenen weist im Vergleich zu den gesunden Probanden eine asymmetrische Verteilung mit rechtsschiefer Lage auf (vgl. Abb. 3.3-17 und Tab. 3.3-17). Außerdem ist eine deutliche größere Streuung um den Median in der Gruppe der schwer betroffenen Patienten zu beobachten, die sich an der Länge der Whisker, dem Ausreißer und dem Extremwert dokumentiert.

In der Paaranalyse nach Steel Dwass zeigt sich weiterhin kein Unterschied innerhalb beider PD-Gruppen der Krankheitsschwere „mild“ und „schwer“ (* $p = 0,4556$).

Weder der Paarvergleich zwischen den Probanden und den schwer betroffenen Patienten (* $p = 0,0935$; $n = 40$) noch zwischen Probanden und den mild betroffenen Patienten ergab einen signifikanten Unterschied (* $p = 0,7986$, $n = 40$). Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass in diese Berechnungen die DBS Patienten, die beide schwer betroffen waren, nicht mit eingingen.

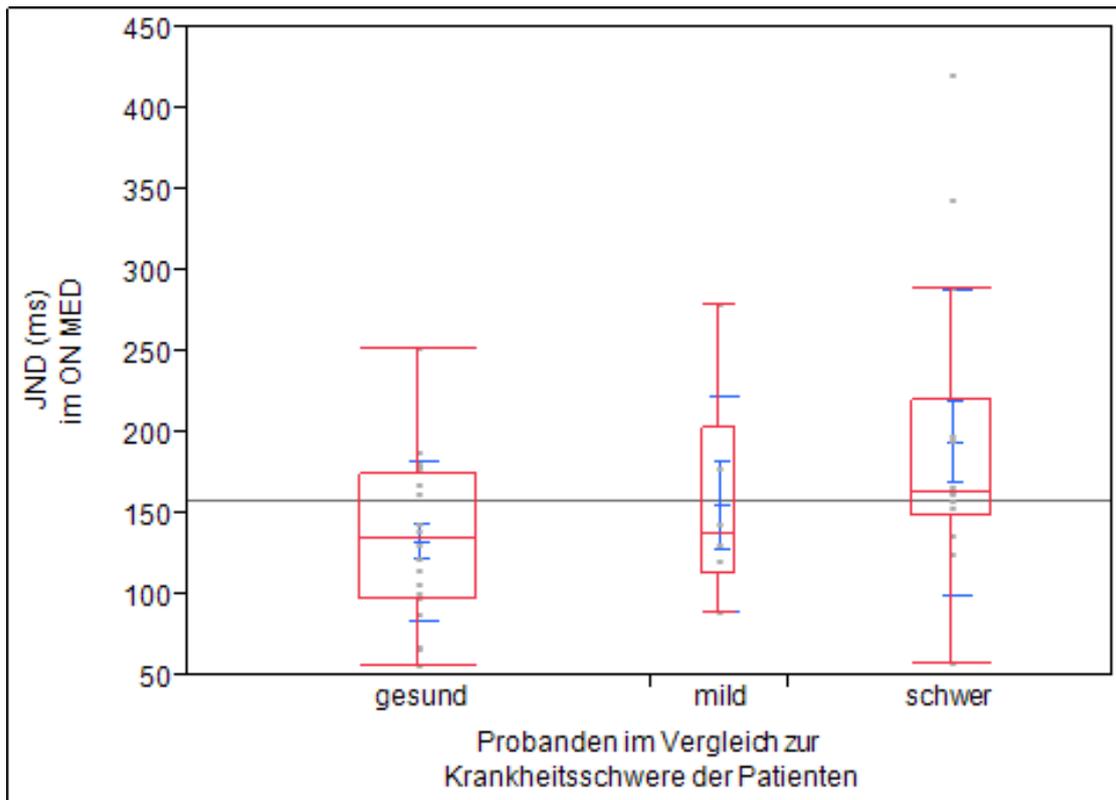


Abb. 3.3-17 Boxplot: JND-Vergleich zwischen gesunden Probanden, mild und schwer betroffenen Patienten (n = 40).

	Mittelwert/SD (ms)	Median (ms)	25% - 75% Quantilen (ms)
Gesunde Probanden (n = 20)	133/49	134	98-174
Mild Betroffene (n = 6)	156/66	137	112-202
Schwer Betroffene (n = 14)	195/94	163	148-221

Tab. 3.3-17 JND- Vergleich nach Schweregrad der Erkrankung mit gesunden Probanden: Mittelwerte, Median und 25%- 75% Quantilen (n = 40).

Um den Einfluss der „Musikalität“ ausfindig zu machen, führten wir eine zweifaktorielle ANOVA mit den Faktoren „Krankheitsschwere“ (gruppiert „mild“ und „schwer“) und Musikalität durch. Hier erwarteten wir zunächst, dass der Faktor Krankheitsschwere und/oder auch die Interaktion von Krankheitsschwere und Musikverständnis signifikant wären. Die Varianzanalyse ergab jedoch einen p-Wert von 0,2557 (Effekttests: Probanden im Vergleich zur Krankheitsschwere der Patienten*Musikverständnis Klassifikation → Einfluss: *p = 0,7216; Probanden im Vergleich zur Krankheitsschwere der Patienten → Einfluss: *p = 0,3146;

Musikverständnis Klassifikation → Einfluss: $*p = 0,5880$), womit ausgeschlossen werden konnte, dass das Musikverständnis maßgeblich durch die Krankheitsschwere beeinflusst wird und somit den JND beeinträchtigt.

3.3.2.6. JND und Freezing

Zwischen JND und den Bewegungsblockaden als Ausdruck einer gestörten Rhythmusperzeption fand sich kein Zusammenhang ($*p = 0,1066$, $n = 20$). Hier ist jedoch zu beachten, dass lediglich sechs Patienten überhaupt unter Freezing litten (Häufigkeiten: 17 Patienten 0/4; 1 Patient 1/4; 2 Patienten 4/4).

3.3.2.7. Abhängigkeit der Unterschiedsschwelle vom Alter

Umso wenig Informationsverlust wie möglich in Kauf zu nehmen, wurde das Alter gegen den JND in einem Streudiagramm aufgetragen und nicht, wie initial angedacht, in den vier Kategorien A bis D getrennt berechnet (vgl. Abb. 3.3-18). Eine leichte Tendenz mit positivem Zusammenhang ist in der Abbildung zu erkennen: Mit zunehmendem Alter steigt auch der JND-Wert. Die Korrelationsanalyse nach Spearman zeigt eine positive Korrelation von $\rho = 0.3484$ ($*p = 0,0276$, $n = 40$).

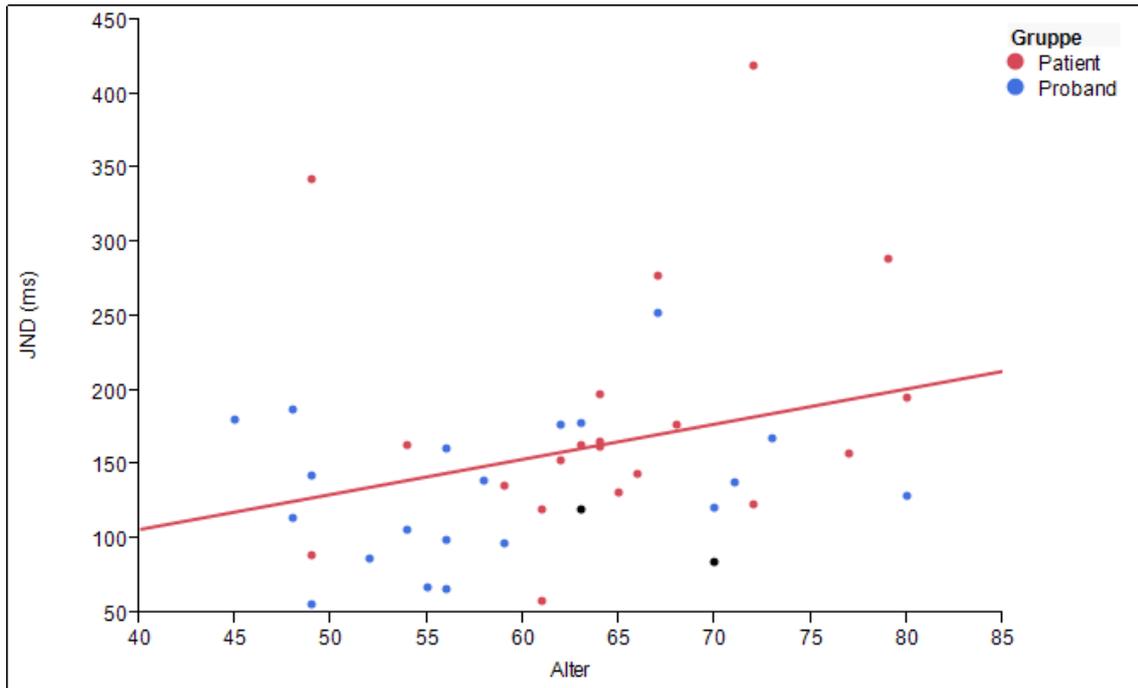


Abb. 3.3-18 Scatterplot mit Regressiongerade (rot): Abhängigkeit des JNDs vom Alter ($r = 0.3484$; $n = 40$), die DBS Patienten (schwarz) sind der Vollständigkeit wegen aufgeführt, sind jedoch nicht in die Korrelationsanalyse mit einbezogen.

3.3.2.8. Beziehung zwischen JND und Musikverständnis

Zwischen JND und dem Musikverständnis Score ergab sich eine mittlere, negative Korrelation, was zwar die Rolle des Musikverständnisses stark machte, aber keine genauen Aussagen über das Verhältnis zu den einzelnen Kategorien zuließ (Spearman's $\rho = -0.3471$, $*p = 0,0282$, $n = 40$, vgl. Abb. 3.3-19). Ein Störfaktor (V019) wurde identifiziert, der über den Score lediglich als einzige Testperson 2,5 von 12 möglichen Punkten erzielte (ermittelte Kategorie: niedriges Musikverständnis), obwohl er ein hohes oder wenigstens mittleres Musikverständnis besaß (vgl. Abb. 3.3-19, schwarzer Pfeil).³⁷

³⁷ Der Patient äußerte selbst, dass er gerne Gitarre und Schlagzeug gelernt hätte, ihm dies jedoch aufgrund der fehlenden Möglichkeiten in der Jugendzeit verwehrt geblieben sei. Beides spiele aber nun erfolgreich sein Sohn („Mein Sohn macht es für mich“). Er wies bei durchgehend zuverlässiger Messung einen JND von 58ms auf.

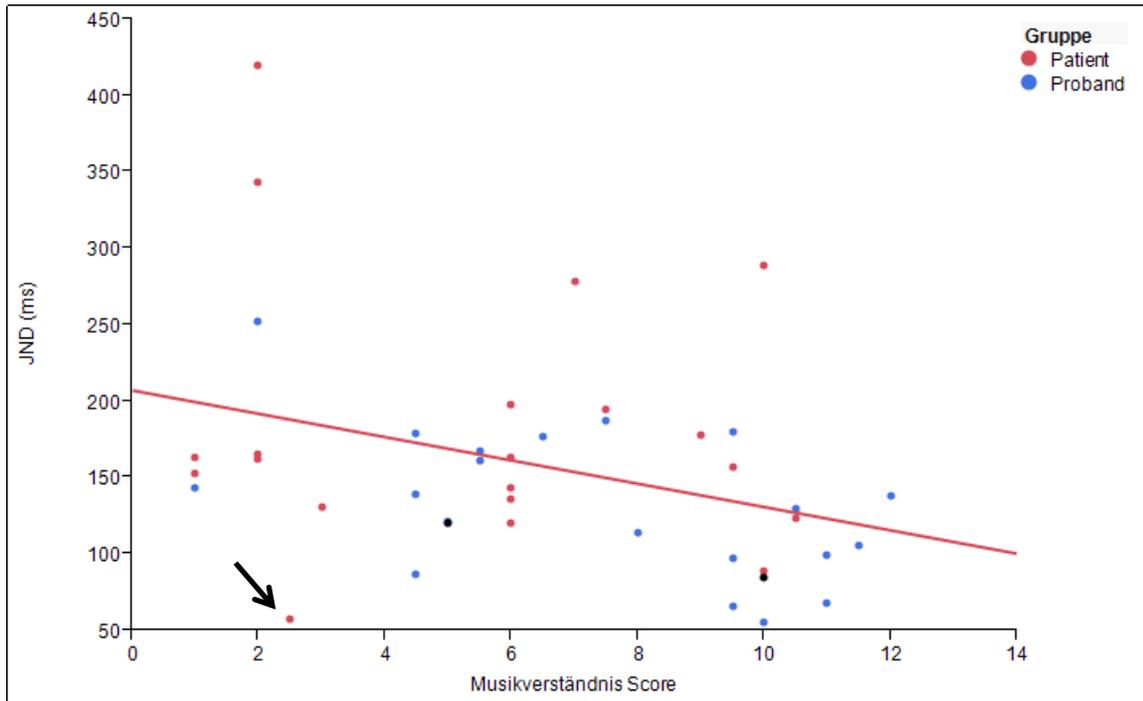


Abb. 3.3-19 Scatterplot mit Regressiongerade (rot): JND gegen den Musikverständnis Score aufgetragen. Ein Störfaktor wurde identifiziert (Pfeil). Es ist eine negative Korrelation erkennbar (Antiproportionale; $r = -0.3471$; $n = 42$ inkl. der beiden DBS-Patienten).

Da der Score lediglich der Kategorisierung in hohes, mittleres und niedriges Musikverständnis dienen und somit Paarvergleiche erleichtern sollte, führten wir zur genaueren Unterscheidung der einzelnen Kategorien untereinander einen Kruskal-Wallis-Test durch (vgl. Abb. 3.3-20 und Tab. Abb. 3.3-20). Es zeigte sich zunächst ein knapp signifikantes Ergebnis zwischen dem Grad des Musikverständnisses gemessen an der Klassifikation und jeweils ermittelter Unterschiedsschwelle (einfaktorieller Test, Chi-Quadrat-Approximation, $*p = 0,0583$, $n = 40$; ohne DBS Patienten). Unter Ausschluss des Störfaktors ergab sich im Kruskal-Wallis-Test eine Signifikanz von $*p = 0,0221$ (einfaktorieller Test, Chi2 Approximation, $n = 39$), die sich unter Hinzunahme der beiden DBS Patienten (mit jeweils mittlerem und hohem Musikverständnis) verstärkte (einfaktorieller Test, Chi-Quadrat-Approximation, $*p = 0,0127$, $n = 41$).

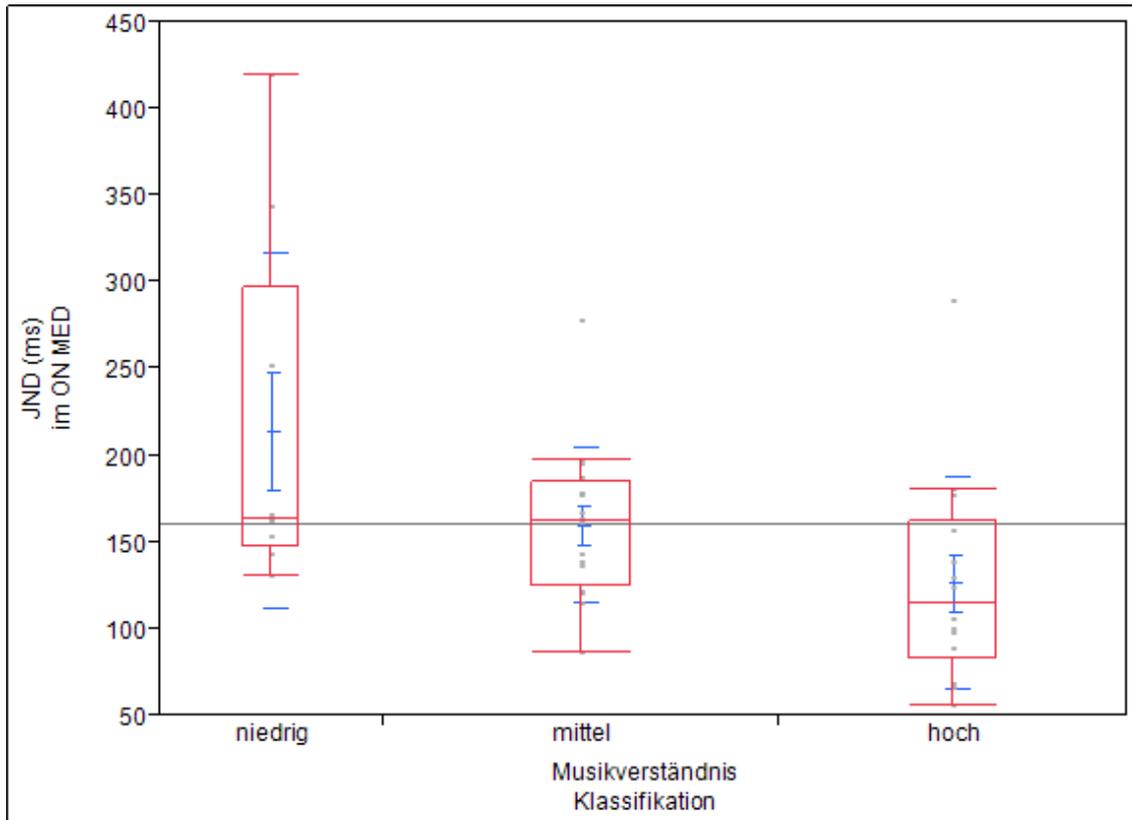


Abb. 3.3.20. Boxplot: JND von Patienten (im ON MED) und Probanden im Vergleich zum Musikverständnis in den drei Kategorien (*p = 0,0221; n= 39), ohne DBS Patienten und Störfaktor V019.

Musikverständnis (Anzahl)	Mittelwert/SD (ms)	Median	25% - 75% Quantilen (ms)	Minimum/Maximum
Niedrig (n = 9)	215/102	163	148-297	131/420
Mittel (n = 16)	160/45	163	125-185	86/278
Hoch (n = 14)	128/61	114	83-162	56/289

Tab. 3.3-20 Übersicht der statistischen Kenngrößen des Musikverständnisses (n= 39), ohne DBS Patienten und Störfaktor V019.

Der Boxplot macht eine klare Tendenz deutlich (vgl. Abb. 3.3-20). Die Gruppe mit niedrigem Musikverständnis weist eine rechtsschiefe, linkssteile asymmetrische Lage, eine große Streuung um den Median und v.a. eine enorme Spannweite im mittleren bis hohen Zeitfenster auf, die über 300ms hinaus geht. Dagegen zeigt die Gruppe mit „mittlerem“ und „hohem“ Musikverständnis eine deutlich homogenere Datenverteilung, zwar mit jeweils zwei Ausreißern, aber bei beiden eine deutlich geringere Spannweite. Die Gruppen „niedrig“ und „mittel“ weisen den identischen Median von 163ms auf, wobei sie sich bedingt durch die Lageasymmetrie grafisch

eindrücklich voneinander abheben und jeweils andere Richtungen kennzeichnen (rechtsschief vs. linksschief). Insgesamt ist also eine regelrechte Staffelung in der Spannweite der Zeitintervalle in Abhängigkeit vom Musikverständnis erkennbar, die am deutlichsten zwischen der Gruppe „niedrig“ und „hoch“ erkennbar ist (vgl. Tab. 3.3-20). Diese schreitet sukzessive in den niedrigen Zeitbereich fort, je höher das Musikverständnis ist und umgekehrt. 50% der 25-75% Quantilen rangieren daher zwischen ca. 150ms und 300ms bei niedrigem und zwischen 120-180ms bei mittlerem Musikverständnis. Erst bei hohem Musikverständnis wird der gemeinsame Median (163ms) mit einem Minimum von knapp unter 60ms zwischen den Gruppen „niedrig“ und „mittel“ klar unterschritten, sowohl bei einem Probanden als auch einem Patienten.

Im anschließenden Paarvergleich nach Steel Dwass konnte ein erwarteter signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit hohem und niedrigem Musikverständnis ermittelt werden (*p = 0,0343, n = 39). Zwischen der Gruppe mit hohem und mittlerem Musikverständnis besteht, wenn auch nur knapp, keine statistische Signifikanz (*p = 0,06187, n = 39), ebenso im Vergleich zwischen der Gruppe mit mittlerem und hohem Musikverständnis (*p = 0,1038, n = 39).

3.3.3. Verständnis für das Experiment und Musikverständnis

Das Verständnis der Testpersonen für das Experiment, nämlich die Detektion eines artifiziellen Intervalls, korrelierte ebenso mit dem individuell ermittelten Musikverständnis (*p = 0,0148, n = 47 mit DBS Patienten; *p = 0,0095, einfaktorierter Test, Chi-Quadrat-Approximation, n = 46, ohne Störvariable V019; Gruppe 1 = sehr gutes und gutes Verständnis; Gruppe 2 = schlechtes Verständnis).

Besonders signifikant fiel der Unterschied im Paarvergleich (Steel Dwass) zwischen den Testpersonen mit hohem und niedrigem Musikverständnis aus (*p = 0,0073). Zwischen der Gruppe mit niedrigem und mittlerem Musikverständnis existiert nahezu ein signifikanter Unterschied (*p = 0,0501).

3.3.4. Einfluss rhythmischer Musik auf Motorik

Knapp die Hälfte der 25 befragten Patienten (48%)³⁸ gab an, eine eindeutige Verbesserung ihrer motorischen Defizite durch rhythmische Musik zu verspüren, 16% hatten jedoch „*noch nicht darauf geachtet*“ und 36% gaben an, keine Verbesserung erfahren zu haben.

³⁸ Ein Patient konnte aus dem Pretest übernommen werden, dessen Meinung jedoch nicht erfragt wurde.

4. Diskussion

Psychophysische Experimente werden heutzutage häufig bei PD-Patienten durchgeführt und stellen keine Seltenheit mehr dar. Das Experiment vorliegender Studie setzte die volle Integrität der Zeit- und Rhythmusperzeption, aber auch die der Musikwahrnehmung, insbesondere das Extrahieren musikalischer Syntax und damit mehrere musikperzeptive Teilleistungen voraus (globale Hemisphärenleistung). Der Versuch war insofern neuartig, als dass die Wahrnehmung zweier musikalischer Parameter im Vordergrund standen, die miteinander verknüpft wurden und eine perzeptive Einheit bildeten: Melodie und Rhythmus. Die Melodie, eine komplexe akustische Gestalt, implizierte hier beim Hörer einen klaren, simpel-metrischen (*beat-based*) Rhythmus und musste von den Teilnehmern antizipiert und zeitlich integriert werden. Die Testpersonen mussten minimale Veränderungen der zeitlichen Struktur innerhalb der Melodie erkennen, die eine maßgebliche Verletzung musikalischer Syntax zur Folge hatte, wobei die Induktion des klaren Rhythmus der Melodie diese Diskriminierung perzeptiv erleichterte. Ein potentiell bestehendes zeitperzeptives, aber gleichzeitig auch ein musikperzeptives Defizit der PD-Patienten sollte somit nachgewiesen werden.

4.1. Patientenbezogene Daten

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen H&Y Stadium und dem motorischen Teil (III) des UPDRS. Dies ist nicht verwunderlich, denn das Krankheitsstadium dokumentiert die Schwere der motorischen Beeinträchtigung (Freezing, Blockaden, Rigor, etc.), die der UPDRS skalisch erfasst (MDS, 2003; Stebbins & Goetz, 1998). Je höher also der Grad an motorischer Beeinträchtigung, desto höher die Punktezahl, die in den einzelnen Untergruppen vergeben werden muss. Der motorische UPDRS ist nur ein Teil von insgesamt vier, bei dem jedoch nicht-motorische Aspekte der Erkrankung unberücksichtigt bleiben, auch wenn die motorische Beeinträchtigung sicherlich stark

zu Buche schlägt. Es muss darauf hingewiesen werden, dass der Test eine Momentaufnahme der aktuellen Verfassung des Patienten widerspiegelt und nahezu stündlichen Schwankungen ausgesetzt sein kann. Die ermittelten Ergebnisse ergeben sich zwangsläufig aus dem Krankheitsbild und sollen daher nicht weiter diskutiert werden.

4.2. Experimentelle Daten

4.2.1. Allgemeiner Vergleich zwischen Patienten und Probanden: Defizite im höheren Intervallbereich

Die Ergebnisse zeigen, dass PD-Patienten in ihrer sensorischen Diskriminierungsleistung v.a. im oberen Zeitbereich (220-300ms) beeinträchtigt sind, wohingegen der mittlere Zeitbereich (120-200ms) interessanterweise nahezu identische Werte zwischen Patienten und Probanden zeigt. Die Ergebnisse des niedrigeren Zeitbereichs (60-100ms) sind insofern nicht klar zu bewerten, weil hier die wenigsten Patienten getestet wurden. Die Zeiterkennung ist somit am ehesten in der Integration eines längeren Intervallbereiches gestört, d.h. > 600ms, welches aber immer noch im Subsekundenbereich liegt.³⁹

Der Vergleich mit einschlägiger Literatur zeichnet in dieser Frage kein konsistentes Bild. Defizite in der Zeitwahrnehmung bei PD-Patienten sind von RAMMSAYER und ARTIEDA bereits beschrieben worden und die Autoren führen dies auf den bei PD pathologisch beeinträchtigten Schrittmacher zurück, der langsamere Pulse aussendet, die für die Zeitwahrnehmung und – abschätzung notwendig sind (Artieda, Pastor, Lacruz, & Obeso, 1992; Rammsayer & Classen, 1997). Andererseits berichten GUEHL et al., die ähnliche Versuche wie RAMMSAYER zur Diskriminierung von zeitlichen Längen (kurze Intervalle mit 50ms - 100ms, gefolgt von langen Intervallen mit 500ms - 900ms) durchgeführt haben, von Defiziten der PD-Patienten in nur zwei von sechs

³⁹ Die „musikphysiologische“ Achtelpause des Stimulus mit ~ 380ms + 220-300ms gerechnet.

psychophysischen Tests (Guehl et al., 2008). GUEHL widerspricht hier der Ansicht von ARTIEDA und RAMMSAYER und wertet seine Ergebnisse eher als Dysfunktion des auditorischen Cortexes und als Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses im Rahmen der Parkinsonerkrankung, die unabhängig von der Zeitwahrnehmung zu interpretieren sind. Defizite der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses werden in diesem Kontext ebenso von anderen Autoren ins Feld geführt (Harrington, Haaland, & Knight, 1998; Koch et al., 2008; Poryazova et al., 2013). KOCH et al. führten Experimente zur Reproduktion von zeitlichen Längen an PD-Patienten durch und stellten interessanterweise aber keine Beeinträchtigung in der zeitlichen Abschätzung im Suprasekundenbereich bis zu 2s fest (Koch et al., 2008). Erst darüber hinaus (> 2s) würden Defizite in Gedächtnis und Aufmerksamkeit evident. IVRY et al. führen ebenso an, dass das BG System besonders für lange Intervalle ausgelegt sein könnte (im Sekundenbereich), betonen aber auch die entscheidende Rolle des Cerebellums, die es für die Zeitwahrnehmung inne hat (Ivry & Spencer, 2004). Das Cerebellum könnte hier eher für die Integration „kurzer Zeitfenster“ zuständig sein, welches aber von IVRY zeitlich nicht konkret definiert wird (Ivry, 1996, S. 855).

Eine Abhängigkeit vom Krankheitsstadium der besonders schwer betroffenen Patienten (H&Y 3 bis 4) scheint ebenso mit der Zeitwahrnehmung zu korrelieren. Eine „*abnormale zeitliche Diskriminierung*“ haben bereits ARTIEDA et al. vor 20 Jahren in einer Studie beschrieben, die hierzu gepaarte, sensorische Stimuli an 44 PD-Patienten verwendeten und eine signifikante Korrelation zum Krankheitsstadium feststellten (Artieda et al., 1992). Anders als GUEHL et al. diskutierten ARTIEDA et al. damals den Aspekt, dass Zeitwahrnehmung unabhängig von kognitiver Beeinträchtigung geschieht (Artieda et al., 1992, S. 207), was jedoch neuere Studien an Alzheimer Patienten widerlegen (Caselli et al., 2009). In diesem Zusammenhang wird eine Beeinträchtigung von sensomotorischer Synchronisation und der Verarbeitung zeitlicher Strukturen bei fokalen Läsionen der BG von einigen Autoren beschrieben, die ebenso die aufmerksamkeitsabhängige Komponente der Zeitwahrnehmung bekräftigen (Schwartz et al., 2011). Interessant ist außerdem die Tatsache, dass PD-Patienten gerade im Subsekundenbereich (500ms), aber nicht im Suprasekundenbereich (> 1s)

Defizite in der sensomotorischen Synchronisation aufweisen, die sogar durch L-Dopa Therapie nicht beeinflusst werden (Miller et al., 2013).

Zwischen den beiden PD-Typen zeigte sich in allen drei Zeitfenstern, insbesondere im hohen Zeitbereich, kein Unterschied. Die Studien über Zeitwahrnehmung differenzieren nicht explizit zwischen einzelnen Typen des IPS. Unsere Ergebnisse bestätigen jedoch, dass die sensorischen Defizite beide PD-Typen äquivalent betreffen und somit von keiner Präferenz zu einem der beiden Erkrankungstypen ausgegangen werden kann.

Vorliegende Ergebnisse zum Zeitdefizit der Patienten lassen sich daher aus folgenden Gründen nicht eindeutig interpretieren. 1. Studien zur Zeitwahrnehmung verwendeten zum einen zwar gängige, aber dennoch unterschiedliche, psychophysische Methoden. Dazu gehören die Verwendung von isochronen Sequenzen gefolgt von einem Interstimulus-Intervall wie bei GUEHL et al. (Guehl et al., 2008), aber auch 2. unterschiedlich Intervall-Längen, die zwischen Millisekunden und Sekunden (bei KOCH sogar 5s - 15s) rangieren (Harrington, Haaland, & Hermanowicz, 1998; Koch et al., 2004; Koch et al., 2008; Miller et al., 2013). Dies führt zu Definitionsproblemen und damit letztendlich zum Problem der Vergleichbarkeit der Studien untereinander, da die Autoren Defizite in kurzen und langen zeitlichen Dauern bei PD-Patienten unterschiedlich, d.h. bisweilen grob und ungenau definieren. Kurze und lange Intervalle werden also nicht einheitlich gehandhabt. Methodische Probleme ergeben sich insofern, als dass unsere Studie den zeitlich hohen Bereich als $> 600\text{ms}$ definiert, was in anderen Studien noch als kurzes Zeitfenster gewertet wird. 3. Diese Studie arbeitete mit Intervallen im Subsekundenbereich und differenzierte hier noch einmal fein abgestufte Zeitfenster zwischen $< 500\text{ms}$ und $> 500\text{ms}$. Gerade im Kontext von Musikwahrnehmung sind Pausen dieser Größenordnung von höchster Relevanz, da sich allein Intervalle $< 100\text{ms}$ stark auf das musikalische Gesamtgefüge auswirken können. Ausgehend vom Standpunkt unserer Fragestellung existieren zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichbaren Studien, welche neben der Zeitwahrnehmung die Leistung der Rhythmusdiskriminierung und der Musikperzeption bei PD-Patienten

äquivalent berücksichtigen. RAMMSAYER fokussierte stark die Zeitwahrnehmung, wohingegen GRAHN explizit Studien zur Rhythmusperzeption an PD-Patienten durchführte (beispielsweise Grahn & Brett, 2009). Die Ergebnisse vorliegender Studie lassen sich nur sinnvoll in der Synopsis aller Parameter (Zeit, Rhythmus, musikalische Syntax) interpretieren; die Betrachtung zeitlicher Parameter kann nicht isoliert und unabhängig von anderen geschehen. 4. Zuletzt interferiert der Interessensfokus des Untersuchers mit der Fragestellung, d.h. ein anderer „Fokus“ als auf die Basalganglien wie das Cerebellum darf in der Betrachtung ebenso wenig vernachlässigt werden.

Von einer Überbewertung des Zeitdefizits im hohen Zeitfenster möchte ich mich daher distanzieren, da die Defizite im oberen Zeitfenster zwar signifikant waren, aber ein daraufhin erwarteter Unterschied im JND-Vergleich ausblieb. Hier muss also ein Kontextfaktor eine wesentliche Rolle spielen, den ich in der weiteren Diskussion genau erläutern werde. Außerdem sind in der Auswertung der einzelnen Zeitfenster jene fünf Versuchsteilnehmer miteinbezogen, die für die spätere JND-Berechnung aufgrund ihres schlechten Korrelationskoeffizienten a priori ausgeschlossen wurden und das Ergebnis „mitverfälschten“. Ohne diese ergäbe sich für das obere Zeitfenster ein nicht signifikantes Ergebnis, wenn auch nur knapp von $*p = 0,0532$. 50% aller Patienten im oberen Zeitfenster haben die Stimulusdarbietungen suffizient erkannt (vgl. Tab. 3.3-4, S.65; 25.-75.Perzentile), wohingegen die Probanden hier schon die vollständige Sättigung von 100% erreichten. Wenn dieses Ergebnis also eine Unterschiedsschwelle darstellen würde, so wäre dennoch die Hälfte der Patienten weit über der „50%-Marke“ (vgl. Tab. 3.3-4: MW/SD der Patienten: 0,78/0,24) und würde als weiteres Argument das signifikante Ergebnis ebenso entschärfen.

Zusammenfassend ist also am ehesten von einem multimodalen Ansatz auszugehen, der mehrere Aspekte innerhalb der Zeitwahrnehmung berücksichtigt. Sowohl ein vom Krankheitsstadium abhängiges Defizit, welches vornehmlich die schwer betroffenen Patienten miteinschließt, als auch interindividuelle Schwankungen der Konzentration, Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses und schließlich die musikalische Vorbildung

spielen hier eine wesentliche Rolle und können die Unterschiede in der Zeitwahrnehmung im musikalischen Kontext erklären.

4.2.2. JND: Vergleich zwischen Patienten im ON MED und Probanden

Die Ergebnisse des JND-Vergleichs zwischen beiden Gruppen zeigen ein differenzierteres Bild. Patienten haben zwar andere Wahrnehmungsschwellen respektive Unterschiedsschwellen als Probanden, diese sind jedoch - wenn auch nur knapp - nicht signifikant (vgl. Tab. 3.3-13, S.74). Die Nullhypothese muss somit beibehalten werden. Wie bereits diskutiert, sind im allgemeinen Vergleich der Erkennungswahrscheinlichkeiten Patienten im hohen Zeitbereich zwar beeinträchtigt, dennoch ist es wichtig zu betonen, dass dies *nicht* ihre Unterschiedsschwelle widerspiegelt, welche von einer 50%igen Detektionsschwelle ausgeht (vgl. Abb. 3.3-1, S.61). Die Ergebnisse machen daher deutlich, dass der JND bei PD-Patienten durchaus unbeeinträchtigt sein kann. Die Parkinson-Erkrankung hat zwar einen Einfluss auf die zeitliche Diskriminierungsleistung, dies tritt jedoch klinisch nicht klar in Erscheinung. Die Relevanz bei Berufsmusikern mit diagnostiziertem PD ist womöglich zu diskutieren, wobei in dieser Konstellation die motorischen jene zeitperzeptiven Defizite am ehesten überlagern würden, da diese Beeinträchtigung nicht isoliert auftritt.

4.2.2.1. Erklärungsansatz: Vorschlag eines Kompensationsmodells

Ergänzend zu GRAHN, die primär Versuche zur Rhythmusperzeption an PD-Patienten durchgeführt hat, ist anzumerken, dass die Verarbeitung musikalischer Syntax eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung zeitlicher Parameter spielt. GRAHN und BRETT berichten von einem Defizit der Parkinsonpatienten in der Erkennung von Rhythmen, denen ein simples Metrum zugrunde liegt, allerdings ohne Präferenz eines PD-Typus (Grahn & Brett, 2009). Die klare *beat*-basierte Rhythmusstruktur des Stimulus in unserem Experiment sollte also perzeptiv unterstützend wirken und konnte als

Hilfsparameter bei der Detektion eines artifiziellen Intervalls angesehen werden.⁴⁰ Demnach hätte in unserem Experiment ein Unterschied im JND zwischen Probanden und Patienten signifikant ausfallen müssen, da die PD-Patienten den Hilfsparameter „klarer Rhythmus“ für sich *nicht* nutzbar machen können. Daher wird in dem hier dargestellten Erklärungsansatz die Verarbeitung musikalischer Syntax als Kontextfaktor stark gemacht. Dies könnte nämlich in der Tat bei PD-Patienten unbeeinträchtigt sein, bzw. zumindest unter Medikation restituiert, da dessen Verarbeitung ebenso andere multineuronale Wege involviert, wie bereits beschrieben (BA 6, 22, 44). Als mögliches Erklärungsmodell schlage ich daher das *Paradigma der Zeit-Syntax-Kongruenz in der Musikwahrnehmung* vor: zeitliche, rhythmische und musiksyntaktische Strukturen können nicht losgelöst voneinander betrachtet werden, sondern bilden eine perzeptive Einheit. Diese Einheit ist zwar ohnehin die Grundlage von Musik, muss jedoch im experimentellen und auch perzeptiven Kontext differenzierter betrachtet werden. Zeit und Syntax in der Musik werden in höheren kognitiven Prozessen kongruent miteinander abgeglichen und ergeben somit ein nahezu vollständiges, sinnvolles Ganzes. Sie werden auf multineuronalen Wegen verarbeitet, gehen somit Hand in Hand (Interaktion) und kompensieren sich aber auch gegenseitig. Man kann im musikalischen Kontext die Zeit- und Rhythmusperzeption nicht von der Verarbeitung musikalisch übergeordneter Strukturen (Syntax) trennen. KOELSCH et al. spricht in diesem Kontext auch von einer „*multidomänischer Kapazität menschlicher Kognition*“, sowohl bei Musikern, als auch bei Nicht-Musikern (S. Koelsch, Rohrmeier, Torrecuso, & Jentschke, 2013).

Die Ergebnisse sind also im Sinne eines *Kompensationsmechanismus* der defizitären Zeit- und Rhythmuswahrnehmung durch die – möglicherweise intakte – Verarbeitung musikalischer Syntax innerhalb der Dysfunktion des BG-Netzwerkes zu interpretieren. WATSON und GRAHN schlagen ebenso vor, dass intakte Hirnareale wiederum Beeinträchtigte kompensieren können (Watson & Grahn, 2013). Interaktionen der

⁴⁰ Einige Versuchsteilnehmer gaben an, dass – auf der Grundlage eines rhythmischen Entrainments – das Mitklopfen mit Finger oder Fuß die Detektion einer Pause erleichtert hätte, obwohl Patienten nur erschwert oder gar nicht in der Lage waren, den Rhythmus exekutiv exakt auszuführen.

Rhythmusperzeption mit anderen Faktoren der Musikwahrnehmung und der Bezug zu anderen neuronalen Arealen werden ohnehin im Rahmen des H-BAT bereits diskutiert (Fujii & Schlaug, 2013). In diesem Kompensationsnetzwerk können beispielsweise auch (intakte) zerebelläre Netzwerke involviert sein, da das Cerebellum, wie bereits erläutert, bei der Integration zeitlicher Strukturen und Musik ebenso maßgeblich beteiligt zu sein scheint (Ivry et al., 2002; Nombela, Hughes, Owen, & Grahn, 2013; Schlerf et al., 2007). Kompensationsstrategien in Bezug auf die Verarbeitung von Zeit bei PD-Patienten werden in diesem Zusammenhang jüngst in einer Studie ebenso stark betont (Miller et al., 2013).

Als weiteren wichtigen Einflussparameter sind in diesem Kompensationsmodell *bottom-up-top-down-Prozesse* ins Feld zu führen. Diese sind bereits bei der Verarbeitung musikalischer Syntax und der sensomotorischen Integration beschrieben worden und können die „schlechten“ Ergebnisse der schwer betroffenen PD-Patienten zusätzlich erklären (Engel, Fries, & Singer, 2001; Flowers & Robertson, 1995; S. Koelsch, 2011; Nozaradan et al., 2013). Das Modell von ENGEL et al. geht im Kontext von Gestaltwahrnehmung von top-down-Prozessen aus, denen neuronale Synchronisationsprozesse zugrunde liegen, vom Langzeitgedächtnis abhängen und maßgeblich die intrinsische Dynamik thalamokortikaler Netzwerke beeinflussen; er betrachtet die sensorische Perzeption außerdem als einen „aktiven, *hoch selektiven Vorgang*“ (Engel et al., 2001, S.1, 11-12). Vielmehr agieren die BG also in einem Zusammenspiel höherer kognitiver Prozesse (Kung et al., 2013). MECK beschreibt bereits ebenfalls im Kontext der Verarbeitung von Zeit bottom-up-top-down-Prozesse (Meck, 2005). Es ist also davon auszugehen, dass top-down-Prozesse wie Vorerfahrungen, Wissen, musikalisches Training, Motivation, aber auch individuelle, sensomotorische Fähigkeiten und gar neuronales Entrainment (Nozaradan et al., 2013) mit perzeptiven bottom-up-Vorgängen interagieren und damit ebenso zur Kompensation beitragen können. Mnestiche Effekte wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis könnten weiterhin zu einer Modulation dieser Prozesse beitragen. Im Zusammenhang mit anderweitigen Basalganglienstörungen zeigt eine neuere Studie, dass gerade Patienten mit einer bestimmten Form der fokalen Dystonie, nämlich der

Musikerdystonie, die sich durch eine aufgabenspezifische, hyperkinetische Symptomatik äußert, keine Beeinträchtigung zeitperzeptiver Fähigkeiten aufweisen (van der Steen, van Vugt, Keller, & Altenmuller, 2014). Dies könnte ebenso die Vermutung erhärten, dass nicht ausschließlich die Beeinträchtigung kortiko-striataler Kreisläufe Zeit- und Rhythmusdefizite bedingt.

Abbildung 4.2-1 fasst das beschriebene Kompensationsmodell zusammen. Es ist als dynamisches Modell zu verstehen, in welchem die drei interagierenden „Domänen“ (Zeitwahrnehmung, Rhythmusperzeption und Verarbeitung musikalischer Syntax) aufgabenadaptiert unterschiedlich stark zur Kompensation beitragen können und somit aufgrund ihrer sich überschneidenden Funktionen und möglichen Aufgabenteilung diese Kompensation ermöglichen. Gleichwertigkeit der einzelnen „Akteure“ wird also nicht vorausgesetzt, kann jedoch nach Anforderung bestehen.

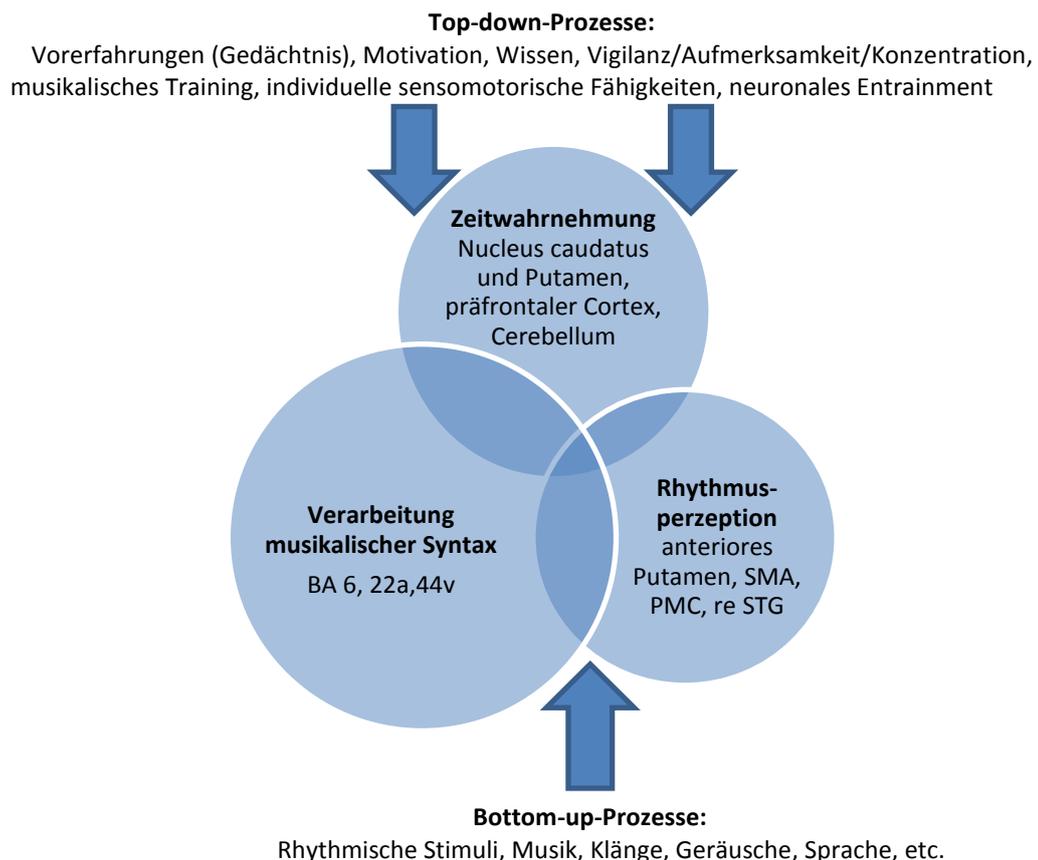


Abb. 4.2-1 Multifaktorieller Erklärungsansatz eines dynamischen Kompensationsmodells beim M. Parkinson: Das *Paradigma der Zeit-Syntax-Kongruenz* in der Musikwahrnehmung als Interaktion der drei „Domänen“ (sich überlappende Kreise) und dessen Modulation durch bottom-up-top-down-Prozessen (Pfeile). Die Verarbeitung musikalischer Syntax übernimmt hier eine stärkere Rolle mit kompensatorischem Effekt bestehender zeit- und rhythmusperzeptiver Defizite, daher als größerer Kreis dargestellt.

4.2.3. Messungen im medikamentösen OFF-Stadium

Ein Unterschied des JND im medikamentösen OFF von 36ms (V001) und 15ms (V007) wurde im Vergleich zur ON-Messung festgestellt. Es ist daher nicht eindeutig zu beantworten, ob sich das OFF-Stadium der Patienten wirklich defizitär auf ihre sensorische Wahrnehmungsleistung auswirkt. In beiden beschriebenen Fällen könnte es sich um eine Verbesserung der Diskriminierungsleistung handeln, welche aber auch im Rahmen der allgemeinen tageszeitabhängigen Konzentrationsschwankung zu erklären wäre. Ein negativer Effekt des Dopamins auf die sensorische Leistung ist ebenso kritisch zu betrachten, da es ebenso einige Patienten gab, bei denen (im ON) ein überdurchschnittlicher JND gemessen wurde, den selbst Probanden nicht erzielten. Ein allgemeiner Rückschluss auf das sensorische Verhalten im OFF-Stadium kann also definitiv nicht gezogen werden. Die Studienlage ist auch hierzu nicht ganz eindeutig. GUEHL et al. berichten sogar, dass sich die Defizite der Patienten im medikamentösen OFF in zwei von sechs Tests unter L-Dopa nicht verbesserten (Guehl et al., 2008). VUGT et al. attestieren in einem Fallbereich an einer Geigerin eine weniger akkurate Zeitpräzision musikalischer Performanz im ON MED als im OFF MED (van Vugt, Schupbach, et al., 2013). Es bleibt festzuhalten, dass weitere OFF-Testungen von Patienten notwendig sind, um hier zu einer klaren Aussage zu kommen. Hier sollten jedoch Patienten im eher niedrigeren Krankheitsstadium (H&Y Stadium 1 - 3) und damit mit erträglichen Nebenwirkungen im OFF und mit sicherer kognitiver Leistung berücksichtigt werden, da eine gute Konzentrationsleistung die Voraussetzung für eine zuverlässige Messung darstellt.

4.2.4. DBS - Patienten

Der Effekt, den die tiefe Hirnstimulation auf perzeptive Leistungen allgemein ausübt, ist aufgrund der interindividuellen Voraussetzungen sehr variabel. Jüngste Studien belegen eine Verbesserung einzelner sensorischer Modalitäten, wie z.B. der haptischen Perzeption (Aman, Abosch, Bebler, Lu, & Konczak, 2014). Die Beeinträchtigung multisensorischer Integration (visuell-motorische Koordination)

scheint jedoch unter stereotaktischer Stimulation nicht verbessert zu sein. Dies konnte kürzlich an 13 PD mit DBS im bilateralen STN gezeigt werden (Israeli-Korn, Hocherman, Hassin-Baer, Cohen, & Inzelberg, 2013).

Die Ergebnisse beider DBS-Patienten zeigen einen Unterschied, der zwar nicht signifikant ist, dennoch sind sie dem ON-MED-Patientenkollektiv deutlich überlegen. Dies kann drei Gründe haben. Die tiefe Hirnstimulation, v.a. die des STN verbessert zum einen nachweislich und signifikant die Zeitwahrnehmung, was Studien an zwar wenigen Patienten belegen, sich aber dennoch mit den Erkenntnissen vorliegender Studie decken (Koch et al., 2004). GUEHL et al. berichten sogar, dass die Patienten unter DBS-Stimulation signifikant besser abschnitten, als Patienten im medikamentösen OFF (Guehl et al., 2008). Zum anderen hatten die beiden DBS-Patienten musikalische Vorerfahrungen und wurden mit einem mittleren und hohen Musikverständnis klassifiziert. Die Interferenz zwischen JND und Krankheitsstadium und Musikverständnis konnte in einer zweifaktoriellen ANOVA nicht sicher ermittelt werden, könnte aber bei beiden Patienten einen erheblichen Einfluss gehabt haben. Einer der DBS Patienten war motorisch zwar sehr schwer betroffen, befand sich noch dazu im OFF-MED und ON-DBS, war aber musikalisch über Jahrzehnte ausgebildet und wies einen JND von 85ms auf. Drittens muss auch hier eine multifaktorielle Beteiligung angenommen werden. Besonders ist die Rolle der Verarbeitung musikalischer Syntax hervorzuheben, die eben auch unabhängig von der musikalischen Vorbildung des Einzelnen suffizient erfolgen kann und nicht unweigerlich mit der Musikalität zusammenhängen muss. Welchen Stellenwert Einflussfaktoren wie die musikalische Vorbildung jedoch im Einzelnen haben, müsste auch hier in weiteren Studien an DBS-Patienten explizit evaluiert werden. Diese sollten entweder ausschließlich musikalisch professionell ausgebildete PD-Patienten berücksichtigen oder gar die Gruppe der Profimusiker eher exkludieren, da diese in der Bevölkerung ohnehin nicht häufig vertreten sind.

Im bereits erwähnten Fallbericht einer Geigerin mit DBS im bilateralen STN wird interessanterweise der eher negativere Einfluss der stereotaktischen Stimulation auf

die musikalische Performanz deutlich, was insbesondere die zeitliche Präzision („timing“) unter Metronomstimulation betrifft (van Vugt, Schupbach, et al., 2013). Daran anknüpfend könnte eine weitere Studie an PD-Patienten mit DBS untersuchen, ob die zeitliche Performanz mit der Zeitwahrnehmung, also die motorische mit der perceptiven Leistung unmittelbar korreliert.

4.2.5. Abhängigkeit vom Krankheitsstadium

Die bereits diskutierte Beeinträchtigung im oberen Zeitbereich (220-300ms) zeigt eine Korrelation zum fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Anders als zu den Erkenntnissen von ARTIEDA et al. (Artieda et al., 1992) muss im Rahmen dieser Studie aber auch hier am ehesten von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden.

Das Ergebnis in der JND-Auswertung ergab keinen Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (vgl. Abb. 3.3-17). Es ist auch hier nicht eindeutig zu beantworten, ob ein höheres Krankheitsstadium mit einer schlechteren sensorischen Leistung – gemessen am JND – einhergeht, obwohl diese Studie Daten betroffener Patienten im höchsten Stadium (H&Y Stadium 5) nicht erfasst hat. In diesem Zusammenhang wäre erneut das bereits angeführte Kompensationsmodell (Abb. 4.3-1) zu etablieren, welches bestehende Defizite im Zeitsystem über andere neuronale Kreisläufe ausgleicht und so den unbeeinträchtigten JND erklären könnte. Obwohl im Vergleich der schwer Betroffenen zur Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied im JND zu verzeichnen war, ist davon auszugehen, dass der erörterte Kompensationsmechanismus über Prinzipien der Gestaltwahrnehmung (Verarbeitung musikalischer Syntax respektive *Paradigma der Zeit-Syntax-Kongruenz*) mit Fortschreiten der Erkrankung zusammenbricht (vgl. Abb. 3.3-17 und Tab. 3.3-17). Die Defizite der Zeitwahrnehmung können im höheren Krankheitsstadium zwar nicht mehr gut, aber dennoch tolerabel kompensiert werden. Weitere Untersuchungen müssten hierzu an Patienten im H&Y Stadium 4 bis 5 durchgeführt werden, die jedoch an kognitiven Beeinträchtigungen scheitern könnten.

4.2.6. Freezing

Zwischen dem Freezing und der Unterschiedsschwelle besteht kein direkter Zusammenhang. Es muss darauf hingewiesen werden, dass drei der sechs Patienten, die unter Freezing litten, wegen des nicht erfüllten kritischen Wertes in die JND-Auswertung *nicht* miteinbezogen werden konnten und somit die Fallzahl ohnehin sehr niedrig ausfiel. Die Frage bleibt unbeantwortet, ob jene Patienten gerade wegen ihres Freezings einen schlechten JND erzielten oder dies unabhängig davon zu betrachten ist. Freezing als Störung der Ganginitiierung und -kontinuierung ist sicherlich Ausdruck pathologisch affektierter Rhythmusperzeption. Wenn man von einem übergeordneten Rhythmustrigger oder sensorischen Taktgeber der BG ausgeht, welcher der motorischen Exekutive vorausgeht, bleibt die Antwort dennoch unklar, ob sich das sensorische oder doch eher das exekutiv-motorische Korrelat im Freezing widerspiegelt. Das Freezing könnte jedoch in weiteren Studien als Rhythmusparameter in den Fokus genommen und konkreter untersucht werden.

4.2.7. Alter

Eine berechtigte Frage ist es, ob jene sensorische Diskriminierungsleistung mit höherem Lebensalter genauso wie das Sehen (Presbyopie) und Hören etwa (Presbyakusis) beeinträchtigt wird. Man könnte augenscheinlich konstatieren, dass sich mit zunehmendem Alter diese Wahrnehmungsleistung ebenso reduziert. Die typischen Altersdefizite sind jedoch auf natürliche, organische Alterungsprozesse zurückzuführen, wohingegen die kognitive Leistungsfähigkeit und Plastizität des Gehirns - abhängig von der mentalen Beanspruchung des Einzelnen - bis ins hohe Alter erhalten bleiben kann (B. J. Kim & Oh, 2013; Mahncke, Bronstone, & Merzenich, 2006). Auch wenn vorliegende Ergebnisse eine positive, mittlere Korrelation zum JND zeigen ($r = 0.3484$, vgl. Abb. 3.3-18), so setzt aber jene im Experiment nachgewiesene Diskriminierungsleistung ein bereits angeführtes, komplexes Zusammenspiel multipler

neuronaler Netzwerke voraus. Dies kann durchaus bis ins hohe Alter unbeeinträchtigt bestehen bleiben. Interindividuelle Faktoren wie kognitive Voraussetzungen, musikalische Vorbildung und formales Training (vgl. Abb. 4.2-1) interferieren in diesem Zusammenhang maßgeblich, sodass keine klare Aussage getroffen werden kann. Viele professionelle Musiker sind bis ins hohe Alter aktiv und haben wenig oder keinerlei Einbußen ihrer sensorischen Diskriminierungsfähigkeit, was letztlich auch auf ein jahrzehntelanges Training zurückzuführen ist (weltberühmte Musiker wie der Pianist WLADIMIR HOROWITZ oder der Geiger YEHUDI MENUHIN konzertierten bis ins hohe Alter). In der Literatur finden sich keine klaren Hinweise, dass das Alter die Zeitwahrnehmung oder gar die Verarbeitung musikalischer Syntax beeinträchtigt.

4.2.8. Musikverständnis und JND

„Unser Gehirn spiegelt das wider, mit dem wir uns im Leben intensiv beschäftigen, es ist Struktur gewordene Lebensgeschichte (Altenmüller, 2006, S. 65).“

Die Eingangshypothese, dass eine Beziehung zwischen dem Musikverständnis und dem JND als abhängige Variable besteht, konnte bestätigt werden. Je höher das allgemeine Musikverständnis der Teilnehmer, desto feiner war ihre individuell ermittelte Unterschiedsschwelle (JND). Musikverständnis meint den Grad musikalische Inhalte zu verstehen, zu antizipieren und in einen größeren Kontext zu stellen. Ein hohes Maß an Musikverständnis ist nicht gleichzusetzen mit hoher Musikalität, da die vorliegende Studie dies bei den Teilnehmern nicht ausreichend evaluieren konnte. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Teilnehmer mit hohem Musikverständnis sicherlich auch entsprechende Ergebnisse in Evaluationen zur Musikalität erzielen würden (z.B. OMSI Test, etc.). Diese Versuchspersonen zeigten im hohen Zeitbereich (> 220ms Intervall) schnell eine Sättigung, d.h. sie nahmen zeitlich längere Pausen (> 600ms) solide wahr. Je größer das artifizielle Intervall zeitlich wurde, desto eindeutiger konnten sie dieses identifizieren. Diese Erkenntnis ist nicht sehr erstaunlich, wenn man vorliegende Ergebnisse mit einschlägiger Forschungsliteratur vergleicht.

In einer Studie an 36 professionell ausgebildeten Musikern und 36 Nichtmusikern wurde nachgewiesen, dass Musiker in zeitlichen Diskriminierungstests, Tests zur Rhythmusperzeption und auditorischen Fusion generell bessere perzeptive, zeitliche Fähigkeiten aufweisen als Nichtmusiker (Rammsayer & Altenmüller, 2006). Musiker zeigen jedoch – unabhängig von der sensorischen Modalität (visuelle oder auditorische) – in Aufgaben zur zeitlichen Generalisierung, welche gedächtnisvermittelt sind, keinen überlegenen Vorteil zu Nichtmusikern (Rammsayer & Altenmüller, 2006, 2011). Musikalisches Training scheint also diese Leistung nicht unbedingt zu beeinflussen. Probleme der Zeitperzeption wurden in einer Studie an Patienten mit Musikerdystonie (primär ausgebildete Musiker) nachgewiesen, wobei dies eher als Konsequenz der dystonen Symptome als deren Ursache interpretiert wurde (V. K. Lim, Bradshaw, Nicholls, & Altenmüller, 2003). An dieser Stelle muss erneut betont werden, dass Patienten mit Amusien, die durch BG Läsionen bedingt sind, ebenso ein musikperzeptives Defizit aufweisen und hier die funktionellen BG-Kreisläufe, aber auch crossover Areale eine wesentliche Rolle spielen (Schuppert et al., 2000).

Aktives Musizieren setzt vor der aktiv-motorischen Komponente eine intakte Perzeption von Zeit, Rhythmus und Musikwahrnehmung voraus. Diese Fähigkeit und Ausprägung der Perzeption wird entscheidend vom Instrument, das gespielt wird, beeinflusst.⁴¹ Aktives Musizieren ist stets eng mit zeitlicher Exaktheit verbunden und gar Voraussetzung für das Spiel im Ensemble, Band und im Orchester.⁴² Besonders das Ausführen barocker Klavier- und Violinmusik (J.S. BACH) koppelt sich stark an eine Puls

⁴¹ Instrumentalisten eines Melodieinstrumentes (Violine, Trompete, etc.) zeigen bessere Leistungen bei einem einstimmigen Gehördiktat als Instrumentalisten mit Harmonieinstrument, wie Klavier, Akkordeon oder Harfe. Dafür sind diese im vierstimmigen Gehördiktat, welches harmonisches Hören voraussetzt, überlegen.

⁴² Synchronie der Einsätze ist im Chor oder in einzelnen Orchesterregistern in allen Stimmen unabdingbar, um ein polyphones Ganzes zu erzeugen. Synkopierte Pausen über einem stabilen Rhythmus sind v.a. im Jazz wesentlich und sorgen für die typische „rhythmische Würze“ und den Groove dieser Musik.

Unabhängig von expressiver Spielweise hinterlässt ein Pianist durch kleinste zeitliche Abweichungen beim Spiel von Tonleitern seinen individuellen, künstlerischen Fingerabdruck, wie eine Studie kürzlich zeigen konnte (Van Vugt, Jabusch, & Altenmüller, 2013).

Salienz (die Technik des *Basso continuo* sei hier als wesentliches Kriterium genannt). Ein zum Musikinstrumentenspiel schlagendes Metronom bahnt die sensomotorische Integration, indem es klare Akzente schafft und damit das zeitlich exakte Spiel fördert und erleichtert. Das Gruppieren von metrischen Einheiten gewinnt hier insbesondere eine erstaunliche, musikpraktische Relevanz. Interessant ist außerdem die Tatsache, dass ein klar organisiertes, rhythmisches Gruppieren von vom-Blatt-gespielter Musik die motorische Performanz von Musikern wesentlich beeinflusst, wie eine Studie an 16 Pianisten zeigen konnte (Halsband, Binkowski, & Camp, 1994). Die enge Verzahnung zwischen Rhythmusperzeption und motorischer Exekutive kann daher erklärt werden.

Das Extrahieren musikalischer Syntax ist weiterhin wesentlich für Phrasierungen im instrumentalen Spiel, die interindividuell unterschiedlich gestaltet werden können und den künstlerischen Stil und die Interpretation eines Werkes kennzeichnen oder sogar etablieren. Das Verstehen und Artikulieren von musikalischem Satzbau ist daher entscheidend für das aktive und passive Musizieren. Ergo ist es nicht verwunderlich, dass Unterschiede in der Perzeption zwischen „Musikern“ und „Nicht-Musikern“ im Rahmen dieser Studie festgestellt wurden. Auf neuroanatomischer Ebene – in Form von neuronaler Plastizität – können diese Unterschiede nachgewiesen werden. Musiker zeigen im Vergleich zu Nichtmusikern eine wesentlich stärkere Ausprägung des Corpus callosum, wodurch die interhemisphärische Kommunikation beschleunigt ist, was jedoch lediglich für auditorische Informationen gelten kann (Woelfle & Grahn, 2013). Aber auch der primär sensomotorische Cortex, das Cerebellum und der primär auditorische Cortex weisen strukturelle Unterschiede zu Nicht-Musikern auf (Schlaug, 2006, S. 142).

Elektrophysiologische Studien konnten ein wesentlich höheres MMN-Muster bei Musikern nachweisen, die komplexe auditorische Muster, also vier bis acht Töne hören mussten (Boh, Herholz, Lappe, & Pantev, 2011). Anders als die ERAN zeigte sich außerdem eine linkshemisphärische Lateralisation bei 6-Ton-Mustern, was auf ein multineuronales Netzwerk hindeutet. Die Kapazität des auditorischen Kurzzeitgedächtnisses für komplexe Tonmuster wird laut den Autoren unabhängig von

der Aufmerksamkeit unterschiedlich stark beeinflusst. Musikalische Inkongruenzen (harmonischer, melodischer oder rhythmischer Art) werden außerdem von Musikern im Vergleich zu Nicht-Musikern wesentlich schneller erkannt (Besson, Faita, & Requin, 1994). Dieses Ergebnis ist konsistent mit der vorliegenden Studie, da eine melodisch-rhythmische Inkongruenz, ausgelöst durch das artifizielle Intervall, von den „musikalischen“ Testpersonen schneller erkannt wurde. Musikalisches Kurzzeit- und Langzeittraining moduliert weiterhin die Verarbeitung musikalischer Syntax, insbesondere die ERAN, aber auch der P600/LPC, wobei hierzu zwar wenige Studien existieren, die aber alle konsistent sind (Stefan Koelsch, 2013, S. 149-150): Musiker und Amateurmusiker zeigen im Vergleich zu Nicht-Musikern ein größeres ERAN, wobei die ERAN aber auch durch die Aufmerksamkeit moduliert wird, obwohl frühe Stadien unbewusst ablaufen und unabhängig von der Aufmerksamkeit wahrgenommen werden (Brattico et al., 2006; Stefan Koelsch, 2013, S. 147). FITZROY et al. berichten sogar, dass sich musikalische Expertise im Sinne einer mehr spezialisierten kortikalen Organisation auf die Verarbeitung musikalischer und linguistischer Syntax auswirkt (Fitzroy & Sanders, 2012). Laut einer neusten Studie wird professionellen Musikern anhand von EEG Mustern ein deutlich intensiveres, emotionales Musikerleben attestiert (Mikutta, Maissen, Altorfer, Strik, & Koenig, 2014).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse in Bezug auf das formulierte *Paradigma der Zeit-Syntax-Kongruenz* also, dass ein hohes Musikverständnis deutlich mit einem niedrigen JND korreliert ist. In der Diskriminierungsleistung für zeitliche, aber auch syntaktische Fehler im musikalischen Gefüge, respektive Musik, besteht daher bei musikalisch vorgebildeten Personen ein Vorteil gegenüber musikalisch weniger ausgebildeten Menschen (Musikverständnis und musikalisches Training als Kompensationsfaktor).

4.2.9. Verständnis für das Experiment

Als Nebenbeobachtung wurde während der Durchführung des Experiments festgestellt, dass Testpersonen mit musikalischer Vorbildung ein eher besseres

Verständnis für den Inhalt des Versuches aufwiesen. Die objektive Auswertung ergab, dass jene Vermutung nicht ganz unberechtigt schien. Personen mit einem hohen Musikverständnis zeigten ein ebenso schnelles Verständnis für das Experiment (*p = 0,0148, n = 47). Dies ist wegen erläuteter Erkenntnis bereits redundant (vgl. Kap. 4.2.8.). Die Referenz des dargebotenen Stimulus zur eigenen Musikbiographie kann z.B. unmittelbar gegeben sein: ein Klavierstimulus wird von einem Pianisten anders assoziiert als von einem Trompeter oder Cellisten. Die non-verbale Komponente der Musik benötigt manchmal keine Erklärung, daher können falsche oder schräge Töne, Verletzungen musikalischer und/oder musik-syntaktischer Parameter von Musikern relativ schnell detektiert werden (Seither-Preisler et al., 2007).

4.2.10. Einfluss rhythmischer Musik auf motorische Defizite

„Beim Singen frage ich mich, ob die Krankheit überhaupt noch da ist.“ (Zitat eines Patienten im Rahmen des Experimentes)

Die Frage nach der subjektiven Verbesserung der Motorik durch Musik soll an dieser Stelle aufgegriffen werden. Aufgrund der im Rahmen dieser Studie erhobenen Musikanamnese kann nicht eindeutig beantwortet werden, ob Musik zu einer subjektiven Besserung des motorischen Verhaltens beiträgt, und bleibt interindividuell verschieden. Knapp die Hälfte der 25 Patienten (48%) gab eine eindeutige Verbesserung an, 16% hatten noch nicht darauf geachtet und 36% gaben an, keine Verbesserung der Motorik durch Musik zu erfahren. Die emotionale und soziale Komponente von Musik darf in diesem Kontext nicht unterschätzt werden. Das Musikhören, Musikmachen oder zur-Musik-Tanzen in einer Gruppe oder alleine kann große Freude bereiten und die soziale Interaktion, insbesondere die Gruppenkohäsion fördern.⁴³ Im Kontext positiver Wirkung auf die Motorik der Patienten können unspezifische Faktoren wie Entspannung, emotionales Wohlbefinden und Ablenkung ebenso eine wichtige Rolle spielen. Abhängig von den individuellen Präferenzen und

⁴³ Eine prospektive Pilotstudie (RCT) über zwei Jahre macht aktuell auf den positiven Nutzen aufmerksam, den gemeinschaftliches Tanzen auf die motorischen und nichtmotorischen Symptome der PD Erkrankung ausübt (Duncan & Earhart, 2014).

dem Bezug, den die Musik zur eigenen Biographie und Hörbiographie herstellt, kann Musik sicherlich eine positive Wirkung entfalten. Neurologische Musiktherapie (NMT) bei PD in den Klinikalltag zu integrieren, ist ein vielversprechender Ansatz, wenn sie effektive externe, rhythmische Stimuli zur Bahnung von Motorik berücksichtigt und diese somit den „inneren“ gestörten Taktgeber ersetzen (Nombela et al., 2013). Hier wäre neben der RAS die von dem Jazz-Musiker relativ neu entwickelte *Ronnie Gardiner Rhythm and Music (RGRM™) Methode* anzuführen, die mit vielversprechenden Ergebnissen evaluiert wurde (Pohl, Dizdar, & Hallert, 2013). Auch im Rahmen einer länger andauernden, akuten Therapiephase der PD-Patienten (z.B. Komplexbehandlung) könnte NMT im Sinne von Gangtraining, Tanz, RAS oder *RGRM™* einen wichtigen Beitrag zum multimodalen, therapeutischen Gesamtkonzept leisten.⁴⁴ Der Vorteil wäre die Möglichkeit der stationären und ambulanten Anwendung, aber auch das Fortführen in häuslicher Umgebung (de Bruin et al., 2010).

Auch ist zu diskutieren, ob sich über ein sensorisches Training die Motorik verbessern ließe. In der Literatur finden sich Vorschläge zur Implementierung von aktiver Musiktherapie in der rehabilitativen Phase von PD-Patienten, die ebenso auf die sensomotorische Integration abzielen (Pacchetti et al., 1998; Pacchetti et al., 2000). Musikalische Aktivität hat ohnehin in jedem Lebensalter eine Förderung neuronaler Plastizität zur Folge und kann unabhängig von NMT ebenso als therapeutische Intervention bei PD-Patienten eingesetzt werden (Wan & Schlaug, 2010).

Musik ist sicherlich nur ein Faktor, der sich im Kontext vieler therapeutischer Variablen partiell auf Patienten positiv auswirken und nicht nur explizit für PD-Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität schaffen kann. Von einer Überbewertung oder einseitigen Betrachtungsweise von Musik als therapeutisches Medium möchte ich mich daher klar distanzieren.

⁴⁴ Einige Patienten, die an der Studie teilnahmen, äußerten den Wunsch, dass sie sich innerhalb der Komplexbehandlung über Musiktherapie freuen würden. Dies wäre ein Ansatz für eine Therapie-Evaluation unter den Patienten.

4.3. Kritik am Experiment

Praktisches Vorgehen. An dieser Stelle ist es wichtig zu betonen, dass nur diejenigen Patienten am Experiment teilnahmen, bei denen im Vorherein eine hohe Compliance und daher eine gute Konzentration zu erwarten war, welche eine wesentliche Bedingung für das Experiment darstellte. Dies zeigte sich schnell in der initialen Begegnung mit dem Patienten und einer kurzen neurologischen Exploration, die eine kurze Anamnese und eine objektive Evaluation der kognitiven und motorischen Beeinträchtigung vorsah (gemessen an PANDA und UPDRS III). Bestehende Hörhilfen waren des Weiteren ein initiales Ausschlusskriterium. Bei der Auswahl der Probanden wurde ebenso auf deren kognitive Leistungsfähigkeit, aber auch darauf geachtet, dass nicht zu viele mit „hoher Musikalität“, also hohem Musikverständnis teilnahmen, die ein Ergebnis hätten verfälschen können. Weiterhin fand nach der Audiometrie und der psychophysischen Testung eine weitere Filterung durch die quantitative Datenanalyse jener Daten statt, sodass in die finale Auswertung der Unterschiedsschwellen nur diejenigen Patientendaten mit einfließen, die suffiziente Ergebnisse im Experiment erzielten.

Artifizielles Intervall und zwei kuriose Fälle. Ein Intervall von 60ms innerhalb des Stimulus lässt sich mit dem Zuschlagen eines Metronoms (M.M. ♩ = 100) klar erkennen, da es deutlich vom isochronen Schlag abweicht. Im Rahmen des Experiments wurden eine Patientin und ein Proband getestet, die beide beim 20ms-Intervall tatsächlich angaben, diese gehört zu haben. Die Angaben waren während der etwa 100 Darbietungen bei guter Konzentration relativ konstant, machten mich aber insgesamt skeptisch, da sie beim "echten" Beethoven-Stimulus (ohne artifizielle Pause) ebenfalls eine fehlerhafte Pause zu hören angaben. Sie wurden aus der JND-Wertung herausgenommen, da eine vermutete Übermotivation nicht abwegig schien. Eine Pause von 20ms zu differenzieren, überschreitet nach meiner Ansicht die physiologische Kapazität. Es ist ebenso zu vermuten, dass es sich beim BEETHOVEN-Stimulus um eine komplexe akustische Gestalt handelt und hier eventuell die

Schwellen niedriger liegen, als bei anderen Tempi. Es wäre interessant, ausgebildete Perkussionisten, Schlagzeuger oder Paukisten daraufhin zu untersuchen, die sensorisch auf zeitliche Exaktheit langjährig trainiert sind.

Auswertung. Der JND spiegelt zwar nur einen statistischen Schätzwert aus einer Interpolationsgerade (bei $\gamma = 0,5$) wider und konnte daher von einzelnen Messdatenpunkten abweichen. Das errechnete JND-Ergebnis war jedoch überwiegend konsistent mit den Angaben, die von den Versuchsteilnehmern im Experiment in den einzelnen Intervallrängen gemacht wurden und erwies sich daher als suffiziente Methode (vgl. Abb. 3.3-12a-d).

4.4. Erstes Fazit, Konsequenzen und weitere Studienansätze

Paradigma der Zeit-Syntax-Kongruenz in der Musikwahrnehmung. Es ist davon auszugehen, dass gehörte Melodie – also Musik im weitesten Sinne – und damit die intakte Verarbeitung musikalischer Syntax bestehende Defizite in der Verarbeitung zeitlicher Parameter als Ausdruck der Dysfunktion des BG-Netzwerkes bei PD-Patienten kompensieren kann. Es ist von einer wechselseitigen Beeinflussung zwischen der funktionellen Basalganglienschleife auf der einen Seite und auf der anderen Seite die Mitbeteiligung anderer neuronaler Netzwerke, die die Verarbeitung musiksyntaxischer Wege miteinbezieht, auszugehen. Interagierende bottom-up-top-down-Prozesse wirken dabei vermutlich supportiv, um sensorische Defizite auszugleichen. Mit diesem Paradigma soll weiterhin der Forderung von MATTHEWS und MECK im Kontext von Zeitwahrnehmung Rechnung getragen werden, aktuell existente TP-Modelle stärker zu vernetzen und bestehende Paradigmen zu mehr natürlichen Aufgaben mit praktischer Konsequenz auszuweiten (Matthews & Meck, 2014).

Musikwahrnehmung. Auch wenn in diesem Paradigma die zeitliche und melodische Komponente im Vordergrund der Perzeption steht, so ist allgemein von einer generellen Übertragung auf die Musikwahrnehmung auszugehen (induktives Vorgehen). Zeitliche Fehler in der Musik sind abhängig von ihrer zeitlichen, rhythmischen und musiksyntaxischen Struktur, bedingen sich einander und werden

multineuronale verarbeitet. Dies wäre ein Ausgangspunkt für weiterführende, musikpsychologische Fragestellungen.

Die lineare Korrelation zwischen **Musikverständnis Score** und JND kann als Maß für die Validität des Scores gelten und zeigt, dass dieser tatsächlich das Musikverständnis der Teilnehmer erfasst hat. Eine Implementierung des Scores könnte daher bei weiteren Studien in Betracht gezogen werden.

Auf **neurowissenschaftlicher** Ebene gab das Experiment allgemein erneut die Bestätigung über die kognitiv breit gefächerte Leistungsfähigkeit des Menschen, aber auch deren Heterogenität. Bedenkt man, dass ein ereigniskorreliertes Potential (EKP), insbesondere die ERAN mit einer Latenzzeit von 170-220ms nach einem Stimulus auftritt, so ist es doch erstaunlich, dass der Mensch auf zeitliche Strukturen im Subsekundenbereich zu reagieren vermag. Von einer ohnehin schon hohen Konzentrationsleistung abgesehen, erfordert es eine enorme Diskriminierungsleistung, Musik und im Speziellen musikalische Parameter distinkt zu extrahieren. Die Trainierbarkeit multineuronaler, sensorischer Leistungen wäre in diesem Kontext in weiteren Studien zu überprüfen. Dass fächerübergreifende, neurowissenschaftliche Studien fruchtbar sein können, ist wahrlich keine neue Erkenntnis. KANDEL macht jedoch erneut darauf aufmerksam und fordert eine enge interdisziplinäre Vernetzung zwischen der Neurowissenschaft und anderen Forschungsdisziplinen (E. Kandel, 2013).

Musikermedizin. Für an PD erkrankte Berufsmusiker wäre eine Einschränkung des JNDs durchaus von praktischer Relevanz, da für das aktive Musizieren eine exakte Abstimmung zeitlicher Parameter essentiell ist (insbesondere für Dirigenten oder Perkussionisten), wobei exekutiv-motorische Defizite sicherlich jene sensorischen überlagern würden. Außerdem ist davon auszugehen, dass Musiker auf diese Defizite evtl. im Kontakt zu anderen Musikern (etwa bei Spielen im Orchester) durch ein mögliches Negativ-Feedback sehr schnell aufmerksam gemacht würden. Andererseits könnten betroffene Musiker ohnehin, bedingt durch ihre Musikpraxis und das langjährige, formale Training eine gute Kompensationsgrundlage aufweisen und den Krankheitsverlauf möglicherweise positiv beeinflussen. Bei professionell ausgebildeten

Musikern mit diagnostiziertem PD wäre interessant zu evaluieren, ab welchem sensorischen Level Defizite in Erscheinung treten.

M. Parkinson und Alltagsrelevanz. Etliche Patienten fragten nach der praktischen Schlussfolgerung und der therapeutischen Relevanz für ihre Erkrankung, die aus den gewonnenen Erkenntnissen zu ziehen wären. Vorliegende Studie hatte zwar die Zeitwahrnehmung unter musikalischen Bedingungen zum Hauptgegenstand der Betrachtung. Im Alltag jedoch fällt das Detektieren von zeitlichen Fehlern in musikalischen Inhalten weniger stark ins Gewicht, als vielmehr die kommunikatorische Komponente von Zeit- und Rhythmusperzeption, die aber stets vom situativen und sozialen Kontext abhängig ist. Die Ergebnisse könnten neben den bereits berichteten einen Hinweis auf potentielle Defizite im sensorischen Sprachverständnis, also der kommunikationsrelevanten Diskriminierung von zeitlichen Fehlern innerhalb der Sprachmelodie liefern und Ausgang für Studien sein, die diese Richtung konkretisieren. Es wäre interessant, die Zeit- und Rhythmuswahrnehmung im Kontext von Sprache bei PD-Patienten genauer zu untersuchen, da zwischen beiden Domänen wesentliche Überschneidungen existieren. Dies könnte weiter Aufschluss über etwaige Kompensationsstrategien geben, wie sie im Rahmen dieser Studie beschrieben wurden. Dem gegenüber stehen die primär motorischen Beeinträchtigungen der Patienten, die stadienabhängig zu gravierenden Einschränkungen im Alltag führen und in keiner Relation zu jenen beschriebenen Besonderheiten stehen. Etwaige sensorische Defizite treten in solchen Fällen natürlich in den Hintergrund der Aufmerksamkeit.

Die **Effektgröße** vorliegender Studie liegt bei 0.71. Die Berechnung für eine *a priori* Testung bei einer geforderten Power von 80% ergab eine Stichprobe von 68 (jeweils 34 Probanden und Patienten), die für weitere Studien zu berücksichtigen wäre.

5. Zusammenfassung

Parkinson Patienten sind im Gegensatz zu gesunden Probanden in der kognitiven Verarbeitung zeitlicher Parameter, im Sinne einer Diskriminierungsfähigkeit für zeitliche Fehler innerhalb der Musikwahrnehmung beeinträchtigt. Dies betrifft lediglich die Zeiterkennung in höheren Intervallbereichen ($> 600\text{ms}$) und ist am ehesten durch Fluktuationen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, aber auch im Vergleich zu anderen Studien durch methodische Ansätze zu erklären. Durch die Koppelung des Audiostimulus an klare Rhythmusstrukturen weist diese Studie jedoch darauf hin, dass Überschneidungen zu anderen neuronalen Netzwerken existieren, die zur Kompensationsstrategie rekrutiert und nutzbar gemacht werden können. Dazu gehören etwa die Verarbeitung zeitlicher (Cerebellum) und musikperzeptiver Leistungen, wie etwa die Verarbeitung musikalischer Syntax (BA 6, 22, 44). Etwaige Wahrnehmungsdefizite können durch Mechanismen musiksyntaxischer Verarbeitung kompensiert werden, da zeitliche und syntaktische Strukturen in der Musik auf ihre Kongruenz hin abgeglichen und somit multineuronale mediiert werden (*Paradigma der Zeit-Syntax-Kongruenz* in der Musikwahrnehmung). Weiterhin sind vermutlich top-down-bottom-up-Prozesse als multimodale Interaktionen an diesem Kompensationsmechanismus beteiligt. Außerdem ist festzuhalten, dass das Krankheitsstadium nicht zwangsläufig mit einem stärkeren Wahrnehmungsdefizit für zeitliche Strukturen einhergehen muss, obwohl – wenn auch noch tolerabel – mit Progression der Erkrankung dieses Kompensationsmodell über Prinzipien der Gestaltwahrnehmung zusammenbricht und es hier zu schlechteren perzeptiven Leistungen kommen kann.

Die Ergebnisse der OFF-Testungen und jener unter DBS-Therapie lassen weiterhin aufgrund der kleinen Stichprobe keine klare Aussage zu und machen weitere Untersuchungen notwendig. Das physiologische Alter korreliert außerdem mit der sensorischen Leistung, die allerdings starken, individuellen Unterschieden ausgesetzt

ist und von multifaktoriellen Voraussetzungen abhängt. Auch zeigt die Studie, dass Menschen mit einem hohen Musikverständnis und einer musikalischen Ausbildung ein feineres Diskriminierungsvermögen in der zeitlichen Verarbeitung besitzen, welches v.a. im zeitlich niedrigen Intervallbereich (< 500ms) evident wird.

Perception of Time in Music in Patients with Parkinson's Disease – A psychophysical study

Abstract

Higher cognitive processes such as the perception of time, rhythm and musical structures are complex mechanisms in a human's brain and require an intact network of multiple of neural sources and are therefore sensitive to impairment. Many psychophysical studies have shown that patients with Parkinson's disease (PD) have deficits in perceiving time and rhythms, notably beat-based rhythmic structures, due to a malfunction of the basal ganglia network. Only a few studies have focused on the perception of musical structures in PD. In this study we investigated the time perception of PD patients under the condition of music perception in particular the processing of musical syntax by detecting their individual just noticeable difference (JND). In a temporal discrimination task using a short melody implicating a clear beat-based rhythm patients under L-Dopa administration had to detect an artificial interval in the range of milliseconds in the middle of the musical period. PD patients did not show any significant deficit of their JND in comparison to controls, although patients in higher stadiums lack of intervals in higher time frames > 600ms. Taken together the results of the present study we suggest at first a *paradigm of time-syntax-congruency* in music perception presuming that the processing of time and rhythm goes hand in hand in a mutual dependency and that other areas of the brain involving in processing of musical syntax (BA 6, 22, 44) may be recruited and compensate impaired BG circuits responsible for time processing and rhythm perception. This mechanism may emerge more strongly as the deficits in time processing and rhythm perception arise and progress. Furthermore top-down-bottom-up-processes could also interfere and interact in this context of compensation. The deficits in longer time intervals in patients with progressive disease are most likely due to fluctuations in concentration and memory which have already been described in former studies. Additionally, musical trained persons seem to have a peculiar higher resolution in detecting deviations in time and syntactic structures of music in comparison to persons with no formal training.

Perception of Time in Music in Patients with Parkinson's Disease—The Processing of Musical Syntax Compensates for Rhythmic Deficits⁴⁵

Objective: Perception of time as well as rhythm in musical structures rely on complex brain mechanisms and require an extended network of multiple neural sources. They are therefore sensitive to impairment. Several psychophysical studies have shown that patients with Parkinson's disease (PD) have deficits in perceiving time and rhythms due to a malfunction of the basal ganglia (BG) network.

Method: In this study we investigated the time perception of PD patients during music perception by assessing their just noticeable difference (JND) in the time perception of a complex musical *Gestalt*. We applied a temporal discrimination task using a short melody with a clear beat-based rhythm. Among the subjects, 26 patients under L-Dopa administration and 21 age-matched controls had to detect an artificially delayed time interval in the range between 80 and 300 ms in the middle of the musical period. We analyzed the data by (a) calculating the detection threshold directly, (b) by extrapolating the JNDs, (c) relating it to musical expertise.

Results: Patients differed from controls in the detection of time-intervals between 220 and 300 ms ($*p = 0.0200$, $n = 47$). Furthermore, this deficit depended on the severity of the disease ($*p = 0.0452$; $n = 47$). Surprisingly, PD patients did not show any deficit of their JND compared to healthy controls, although the results showed a trend ($*p = 0.0565$, $n = 40$). Furthermore, no significant difference of the JND was found according to the severity of the disease. Additionally, musically trained persons seemed to have lower thresholds in detecting deviations in time and syntactic structures of music ($*p = 0.0343$, $n = 39$).

Conclusion: As an explanation of these results, we would like to propose the hypothesis of a *time-syntax-congruency in music perception* suggesting that processing of time and rhythm is a Gestalt process and that cortical areas involved in processing of musical syntax may compensate for impaired BG circuits that are responsible for time processing and rhythm perception. This mechanism may emerge more strongly as the deficits in time processing and rhythm perception progress. Furthermore, we presume that top-down-bottom-up-processes interfere additionally and interact in this context of compensation.

⁴⁵ Publikation der Disseration von Bellinger, D., Altenmüller, E. & Volkman, J. (2017) in *Frontiers of Neuroscience*, 11, 68. doi: 10.3389/fnins.2017.00068

Anhang

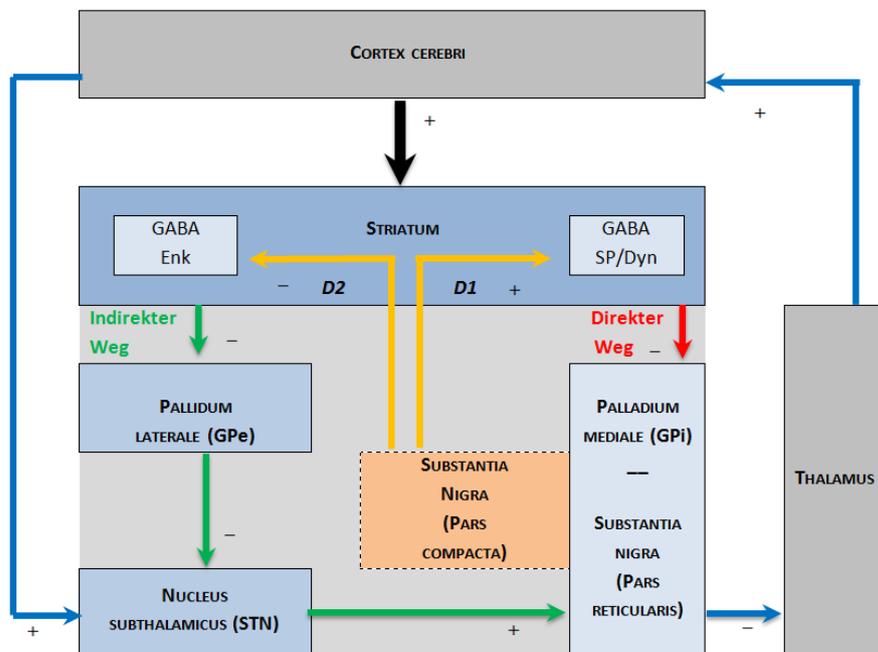


Abb. 1.1-1 Allgemeine Darstellung der funktionellen BG- Schleife (übernommen und modifiziert nach Benninghoff & Drenckhahn, 2004, S. 526; Abb. 12.8-70a).

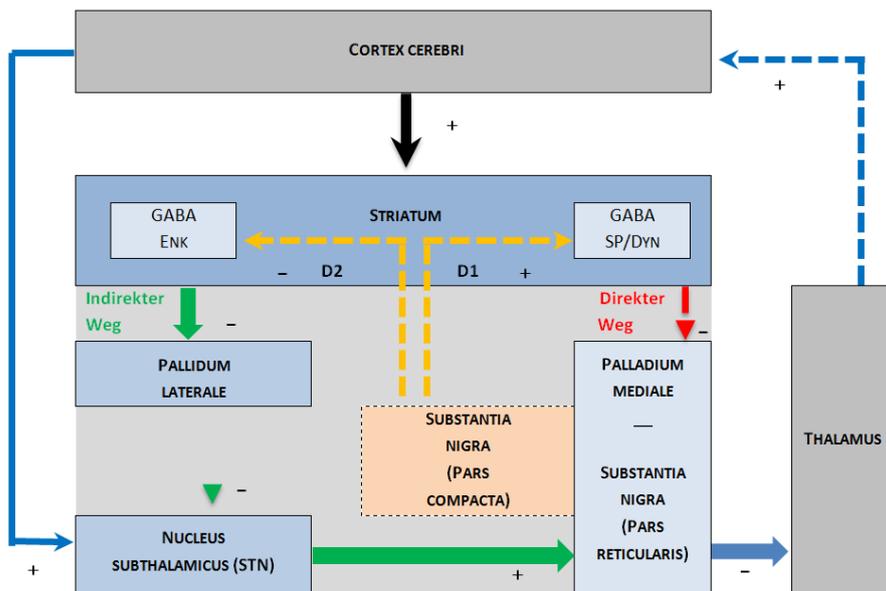


Abb. 1.1-3 Pathophysiologie der funktionellen BG-Schleife beim M. Parkinson (übernommen und modifiziert nach Benninghoff & Drenckhahn, 2004, S. 526; Abb. 12.8-70b).

Schritt 1 Diagnose von Parkinson Syndromen
• Bradykinese
• Wenigstens eines folgender Symptome:
o Muskelsteife
o 4-7Hz Ruhetremor
o Posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion verursacht ist
Schritt 2 Ausschlusskriterien für M. Parkinson
• Anamnestisch wiederholte Schlaganfälle mit schrittweiser Progression von Parkinsonmerkmalen
• Wiederholte Kopfverletzungen
• Gesicherte Enzephalitis
• Okulomotorische Apraxie
• Neuroleptische Behandlung bei Symptombeginn
• Mehr als ein betroffener Verwandter
• Anhaltende Remission
• Strikt unilaterale Symptomatik nach drei Jahren
• Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
• Zerebelläre Zeichen
• Frühe, schwere autonome Beeinträchtigung
• Schwere Demenz mit Störungen in Gedächtnis, Sprache und Praxis
• Babinski-Reflex
• Vorhandensein eines zerebralen Tumors oder Hydrocephalus communicans in der Bildgebung
• Negatives Ansprechen auf hohe L-Dopa Dosis in Abwesenheit einer Malabsorption
• MPTP Exposition
Schritt 3 Unterstützende prospektive positive Kriterien für Parkinson
Drei oder mehr Kriterien in Kombination mit Schritt eins für die definitive PD-Diagnose erforderlich
• Unilateraler Beginn
• Bestehender Ruhetremor
• Progressives Fortschreiten
• Persistierende Asymmetrie, die hauptsächlich die Seite mit Symptombeginn involviert
• Hervorragendes Ansprechen auf L-Dopa (70-100%)
• Schwere L-Dopa-induzierte Chorea
• L-Dopa Ansprechen für 5 Jahre oder mehr
• Klinischer Verlauf von 10 Jahren oder mehr

Abb. 1.1-4 Dreistufiger Prozess der PD-Diagnosestellung (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria) (nach Hughes et al., 1992).

Musikwahrnehmung	Merkmalsextraktion	Gestaltungsbildung	Intervallanalyse	Struktur-bildung	Strukturelle Reanalyse und Revision	Vitalisation	Prämotorik, Immunsystem
Aufgabe	Erste Erkennung eines auditorischen Stimulus	Rhythmisches und melodisches Gruppieren	Exakte Analyse von Melodie und zeitliche Organisation	Syntaktische Erkennung und Differenzierung	Korrektur und Revision	Kurzfristige physiologische Reaktionen	Langfristige physiologische Reaktionen
Anatomisches und/oder Elektrophysiologisches Korrelat	Auditorischer Hirnstamm, Thalamus Auditorischer Kortex (Kern und Gürtelregion, BA 41,42, 52)	Auditorisches, sensorisches Gedächtnis (echoisches Gedächtnis), STG (=auditorische Szenenanalyse und auditorisches Stream segregation → v.a. planum temporale ⁴⁶ , BA 22p)	Auditorischer Kortex (Tonhöhe); v.a. rechter posteriorer STG (BA22p) (Melodiekontur); bilateral: posteriore und anteriore Areale des supratemporalen Cortex (genaue Informationen über Intervalle); BG und Cerebellum (Zeitintervalle)	ERAN = inferior pars opercularis des inferioren fronto-lateralen Cortex (BA44v), ventrolateraler prämotorischer Cortex (BA6) und anteriorer STG (planum polare, BA 22a); RATN	P600/LPC = nicht genau bekannt; vermutliche Analogie zu linguistischen Areale: posterior-sup. und mittlerer Temporalcortex ; BG; Arbeitsgedächtnis: präfrontale Regionen und inferiorer Lobus parietalis	Autonomes NS (Sympathikus/Parasympathikus); endokrines System	Unspezifisch

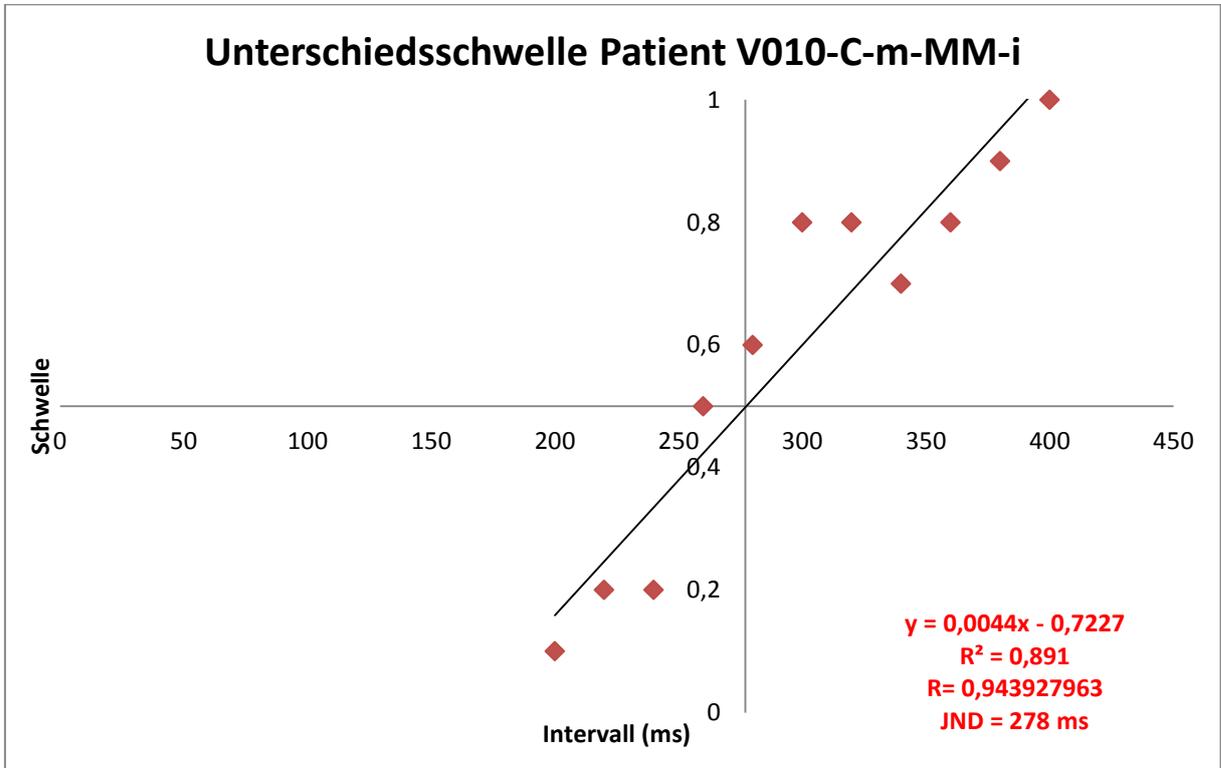
Abb. 1.2-5 Anatomische und elektrophysiologischen Korrelate der Musikwahrnehmung (übernommen und modifiziert nach Stefan Koelsch, 2013, S. 90; Figure 8.1, 89-95). Einzelheiten siehe Text.

⁴⁶ Das Planum temporale zeigt strukturelle Unterschiede (eine linksseitige Asymmetrie) bei Menschen mit absolutem Gehör (Schlaug, 2006, S. 142).

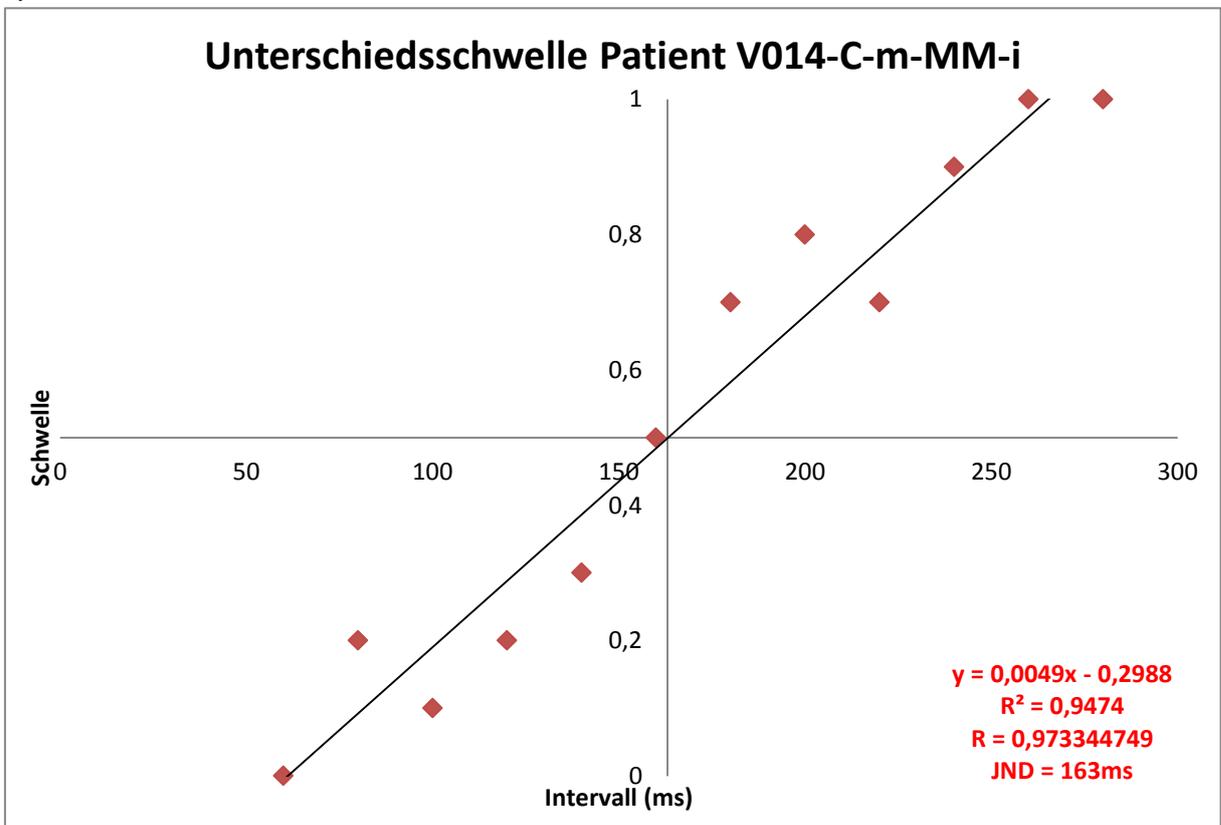
Frage/Kategorie	Punkte
Haben Sie ein Instrument gelernt? (Erfahrung mit Musikinstrument)	0 = Nein 1 = Ja
Mögen Sie es zu singen oder singen Sie in einem Chor*? (Singen)	0 = Nein 1 = Ja
Spielen Sie aktuell ein Instrument oder singen Sie regelmäßig? (Aktives Musizieren)	0 = Nein 1 = Ja
Wieviel Jahre Musikerfahrung oder Jahre aktiver musikalischer Aktivität haben Sie? (Aktive Musikerfahrung)	1-5 Jahre = 1 5- 10 Jahre = 2 > 10 Jahre = 3 > 20 Jahre = 4 > 30 Jahre = 5
Hören Sie gerne klassische Musik? (Musikalische Vorbildung/ „Passive“ Musikerfahrung)	0 = Nein 1 = Ja
Wie würden Sie Ihre eigene Musikalität subjektiv einstufen (korrespondierend zu dem vom Untersucher objektivem Einschätzung der Musikalität während des Experiments)? (subjektiv und objektiv bewertete bewertete "Musikalität")	1 = niedrig 2 = mittel 3 = hoch
	Total: 12

Tab. 2.3-2: Beurteilung des individuellen Musikverständnisses anhand eines 12-Punkte Musikscore und Übertragung in drei unterschiedliche Kategorien des Musikverständnisses: niedrig (0-4 Punkte), mittel (5-8 Punkte), hoch (9-12 Punkte). *Die Frage, ob man gerne singe, setzt eine suffiziente Qualität des Singens voraus und antizipiert ein Minimum von Musikalität (Mullensiefen et al., 2014).

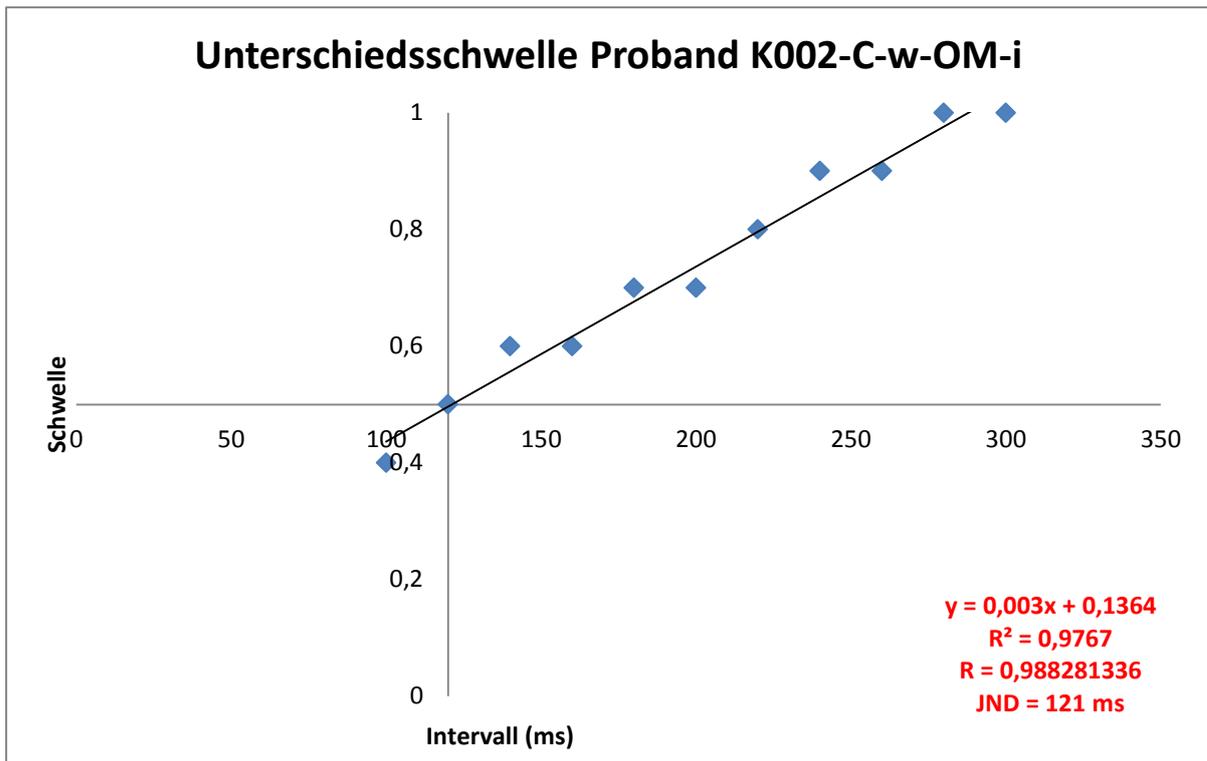
a)



b)



c)



d)

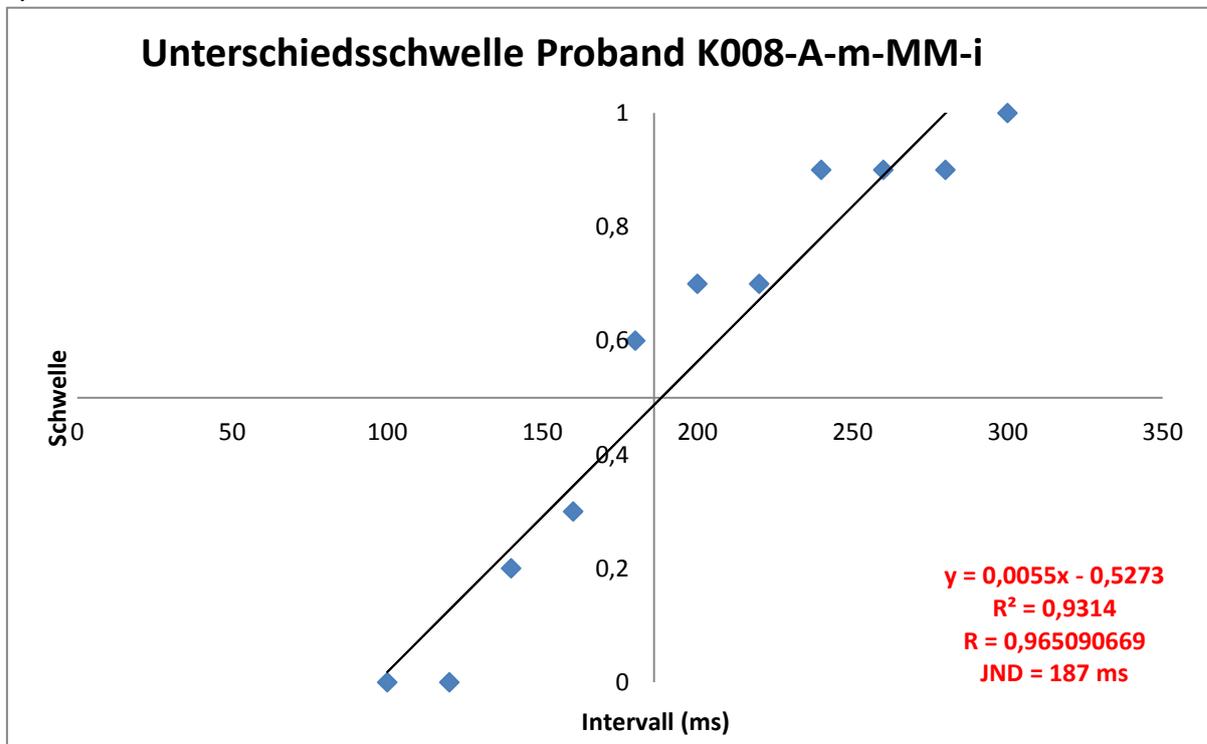


Abb. 3.3-12a-d Beispiele für die JND Berechnung zweier Patienten und zweier Probanden aufgrund der Messdaten mit Regressiongerade. y = errechnete Steigung der Regressionsgerade aus den Messdaten; R^2 =Bestimmtheitsmaß; R = Korrelationskoeffizient; x = ermittelter JND durch Extrapolation bei $y = 0,5$.

Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*, *60*(3), 387-392.
- Abbruzzese, G., & Berardelli, A. (2003). Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord*, *18*(3), 231-240.
- Abrams, D. A., Bhatara, A., Ryali, S., Balaban, E., Levitin, D. J., & Menon, V. (2011). Decoding temporal structure in music and speech relies on shared brain resources but elicits different fine-scale spatial patterns. *Cereb Cortex*, *21*(7), 1507-1518.
- Altenmüller, E. (2006). Neuronale Auswirkungen musikalischen Lernens im Kindes- und Jugendalter und Transfereffekte auf Intelligenzleistungen. In B. f. B. u. F. (BMBF) (Ed.), *Macht Mozart schlau? Die Förderung kognitiver Kompetenzen durch Musik* (Vol. 18). Bonn, Berlin: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).
- Altenmüller, E. (2012). Musiwahrnehmung und Amusien. In H.-O. Karnath & P. H. Thier (Eds.), *Kognitive Neurowissenschaften* (Vol. 3.). Berlin Heidelberg Springer-Verlag
- Aman, J. E., Abosch, A., Bebler, M., Lu, C. H., & Konczak, J. (2014). Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves somatosensory function in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *29*(2), 221-228.
- Artieda, J., Pastor, M. A., Lacruz, F., & Obeso, J. A. (1992). Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, *115 Pt 1*, 199-210.
- Auhagen, W. (2009). Rhythmus und Timing. In H. Bruhn, R. Kopiez & A. C. Lehmann (Eds.), *Musikpsychologie - Das neue Handbuch* (2. ed.): Rowohlt's Enzyklopädie im Rowohlt Taschenbuch Verlag.
- Avanzino, L., Pelosin, E., Martino, D., & Abbruzzese, G. (2013). Motor timing deficits in sequential movements in Parkinson disease are related to action planning: a motor imagery study. *PLoS One*, *8*(9), e75454.
- Bengtsson, S. L., Ullen, F., Ehrsson, H. H., Hashimoto, T., Kito, T., Naito, E., . . . Sadato, N. (2009). Listening to rhythms activates motor and premotor cortices. *Cortex*, *45*(1), 62-71.
- Benninghoff, A., & Drenckhahn, D. (2004). *Anatomie - Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie* (D. Drenckhahn Ed. 16 ed. Vol. 2). München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- Besson, M., Faita, F., & Requin, J. (1994). Brain waves associated with musical incongruities differ for musicians and non-musicians. *Neurosci Lett*, *168*(1-2), 101-105.
- Birkmayer, W., & Hornykiewicz, O. (2001). The effect of l-3,4-dihydroxyphenylalanine (= DOPA) on akinesia in parkinsonism. 1961. *Wien Klin Wochenschr*, *113*(22), 851-854.
- Boh, B., Herholz, S. C., Lappe, C., & Pantev, C. (2011). Processing of complex auditory patterns in musicians and nonmusicians. *PLoS One*, *6*(7), e21458.
- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* (6. ed.). Heidelberg: Springer-Verlag.
- Bradt, J., Magee, W. L., Dileo, C., Wheeler, B. L., & McGilloway, E. (2010). Music therapy for acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*(7), Cd006787.
- Brattico, E., Tervaniemi, M., Naatanen, R., & Peretz, I. (2006). Musical scale properties are automatically processed in the human auditory cortex. *Brain Res*, *1117*(1), 162-174.
- Brattico, E., Tupala, T., Glerean, E., & Tervaniemi, M. (2013). Modulated neural processing of Western harmony in folk musicians. *Psychophysiology*, *50*(7), 653-663.

- Breen, D. P., Vuono, R., Nawarathna, U., Fisher, K., Shneerson, J. M., Reddy, A. B., & Barker, R. A. (2014). Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol*, *71*(5), 589-595.
- Bregman, A. S. (1990). *Auditory scene analysis. The perceptual organisation of sound*. Cambridge, Massachusetts; London: MIT Press.
- Breit, S., Schulz, J. B., & Benabid, A. L. (2004). Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res*, *318*(1), 275-288.
- Brown, S., Martinez, M. J., & Parsons, L. M. (2006). The neural basis of human dance. *Cereb Cortex*, *16*(8), 1157-1167.
- Bruhn, H., Kopiez, R., & Lehmann, A. C., (Hrsg.). (2009). *Musikpsychologie - das neue Handbuch* (2. ed.): Rowohlt Verlag.
- Caselli, L., Iaboli, L., & Nichelli, P. (2009). Time estimation in mild Alzheimer's disease patients. *Behav Brain Funct*, *5*, 32.
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*, *8*(5), 464-474.
- Chen, J. L., Penhune, V. B., & Zatorre, R. J. (2009). The role of auditory and premotor cortex in sensorimotor transformations. *Ann N Y Acad Sci*, *1169*, 15-34.
- Dalla Bella, S., Bialuncka, A., & Sowinski, J. (2013). Why movement is captured by music, but less by speech: role of temporal regularity. *PLoS One*, *8*(8), e71945.
- de Bruin, N., Doan, J. B., Turnbull, G., Suchowersky, O., Bonfield, S., Hu, B., & Brown, L. A. (2010). Walking with music is a safe and viable tool for gait training in Parkinson's disease: the effect of a 13-week feasibility study on single and dual task walking. *Parkinsons Dis*, *2010*, 483530.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., & Agid, Y. (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*, *368*(21), 2038.
- Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*, *72*, 517-549.
- Donnay, G. F., Rankin, S. K., Lopez-Gonzalez, M., Jiradejvong, P., & Limb, C. J. (2014). Neural substrates of interactive musical improvisation: an fMRI study of 'trading fours' in jazz. *PLoS One*, *9*(2), e88665.
- Doppler, K., Ebert, S., Uceyler, N., Trenkwalder, C., Ebentheuer, J., Volkman, J., & Sommer, C. (2014). Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol*.
- Duncan, R. P., & Earhart, G. M. (2014). Are the Effects of Community-Based Dance on Parkinson Disease Severity, Balance, and Functional Mobility Reduced with Time? A 2-Year Prospective Pilot Study. *J Altern Complement Med*.
- Dusek, P., Jech, R., Sieger, T., Vymazal, J., Ruzicka, E., Wackermann, J., & Mueller, K. (2012). Abnormal activity in the precuneus during time perception in Parkinson's disease: an fMRI study. *PLoS One*, *7*(1), e29635.
- Ebersbach, G., Ebersbach, A., Edler, D., Kaufhold, O., Kusch, M., Kupsch, A., & Wissel, J. (2010). Comparing exercise in Parkinson's disease--the Berlin LSVT(R)BIG study. *Mov Disord*, *25*(12), 1902-1908.
- Eggert K; Oertel W, R. H., Arnold G, Baas H, Berg D, Deuschl G, Dodel R, Gasser T, Gerlach M, Höglinger G, Jost W, Mehdorn M, Müngersdorf M, Poewe W , Reuther P, Riederer P, Schulz J, Spieker S, Storch A, Tatsch K, Trenkwalder C, Waldvogel D. (2012). AWMF-Leitlinie: Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie.
- Elsinger, C. L., Rao, S. M., Zimbelman, J. L., Reynolds, N. C., Blindauer, K. A., & Hoffmann, R. G. (2003). Neural basis for impaired time reproduction in Parkinson's disease: an fMRI study. *J Int Neuropsychol Soc*, *9*(7), 1088-1098.

- Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*, 2(10), 704-716.
- Enzensberger, W., & Fischer, P. A. (1996). Metronome in Parkinson's disease. *Lancet*, 347(9011), 1337.
- Essens, P. J. (1986). Hierarchical organization of temporal patterns. *Percept Psychophys*, 40(2), 69-73.
- Fitch, W. T. (2013). Rhythmic cognition in humans and animals: distinguishing meter and pulse perception. *Front Syst Neurosci*, 7, 68.
- Fitzroy, A. B., & Sanders, L. D. (2012). Musical expertise modulates early processing of syntactic violations in language. *Front Psychol*, 3, 603.
- Flowers, K. A., & Robertson, C. (1995). Perceptual abnormalities in Parkinson's disease: top-down or bottom-up processes? *Perception*, 24(10), 1201-1221.
- Freire, C., & Koifman, S. (2012). Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology*, 33(5), 947-971.
- Friedrich, O. (2007). *Physiologie - GK1* (1. ed.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Fujii, S., & Schlaug, G. (2013). The Harvard Beat Assessment Test (H-BAT): a battery for assessing beat perception and production and their dissociation. *Front Hum Neurosci*, 7, 771.
- Gao, L., Tang, H., Nie, K., Wang, L., Zhao, J., Gan, R., . . . Wang, L. (2014). Cerebrospinal fluid Alpha-synuclein as A Biomarker for Parkinson's disease Diagnosis: A Systematic review and Meta-analysis. *Int J Neurosci*, 1-26.
- Gerlach, M., Reichmann, H., & Riederer, P. (2007). *Die Parkinson-Krankheit - Grundlagen, Klinik, Therapie* (4. ed.). Wien, New York: Springer-Verlag.
- Gerrig, R. J., & Zimbardo, P. G. (2008). *Psychologie* (18. ed.): Pearson Studium.
- Gibbon, J., Malapani, C., Dale, C. L., & Gallistel, C. (1997). Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol*, 7(2), 170-184.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23(15), 2129-2170.
- Grahn, J. A. (2009). The role of the basal ganglia in beat perception: neuroimaging and neuropsychological investigations. *Ann N Y Acad Sci*, 1169, 35-45.
- Grahn, J. A., & Brett, M. (2009). Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease. *Cortex*, 45(1), 54-61.
- Grahn, J. A., Henry, M. J., & McAuley, J. D. (2011). fMRI investigation of cross-modal interactions in beat perception: audition primes vision, but not vice versa. *Neuroimage*, 54(2), 1231-1243.
- Grahn, J. A., & Rowe, J. B. (2009). Feeling the beat: premotor and striatal interactions in musicians and nonmusicians during beat perception. *J Neurosci*, 29(23), 7540-7548.
- Grahn, J. A., & Rowe, J. B. (2013). Finding and feeling the musical beat: striatal dissociations between detection and prediction of regularity. *Cereb Cortex*, 23(4), 913-921.
- Granert, O., Peller, M., Jabusch, H. C., Altenmüller, E., & Siebner, H. R. (2011). Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82(11), 1225-1231.
- Guatteo, E., Cucchiaroni, M. L., & Mercuri, N. B. (2009). Substantia nigra control of basal ganglia nuclei. *J Neural Transm Suppl*(73), 91-101.
- Guehl, D., Burbaud, P., Lorenzi, C., Ramos, C., Bioulac, B., Semal, C., & Demany, L. (2008). Auditory temporal processing in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 46(9), 2326-2335.

- Halsband, U., Binkowski, F., & Camp, M. (1994). The Role of the Perception of Rhythmic Grouping in Musical Performance: Evidence from Motor-Skill Development in Piano Playing. *Music Perception, 11*(3), 265-288.
- Hardy, J., Lewis, P., Revesz, T., Lees, A., & Paisan-Ruiz, C. (2009). The genetics of Parkinson's syndromes: a critical review. *Curr Opin Genet Dev, 19*(3), 254-265.
- Harrington, D. L., Haaland, K. Y., & Hermanowicz, N. (1998). Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology, 12*(1), 3-12.
- Harrington, D. L., Haaland, K. Y., & Knight, R. T. (1998). Cortical networks underlying mechanisms of time perception. *J Neurosci, 18*(3), 1085-1095.
- Herholz, S. C., & Zatorre, R. J. (2012). Musical training as a framework for brain plasticity: behavior, function, and structure. *Neuron, 76*(3), 486-502.
- Herlofson, K., Lie, S. A., Arslan, D., & Larsen, J. P. (2004). Mortality and Parkinson disease: A community based study. *Neurology, 62*(6), 937-942.
- Hinton, S. C., & Meck, W. H. (2004). Frontal-striatal circuitry activated by human peak-interval timing in the supra-seconds range. *Brain Res Cogn Brain Res, 21*(2), 171-182.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 55*(3), 181-184.
- Israeli-Korn, S. D., Hoehman, S., Hassin-Baer, S., Cohen, O. S., & Inzelberg, R. (2013). Subthalamic nucleus deep brain stimulation does not improve visuo-motor impairment in Parkinson's disease. *PLoS One, 8*(6), e65270.
- Ivry, R. B. (1996). The representation of temporal information in perception and motor control. *Curr Opin Neurobiol, 6*(6), 851-857.
- Ivry, R. B., & Spencer, R. M. (2004). The neural representation of time. *Curr Opin Neurobiol, 14*(2), 225-232.
- Ivry, R. B., Spencer, R. M., Zelaznik, H. N., & Diedrichsen, J. (2002). The cerebellum and event timing. *Ann N Y Acad Sci, 978*, 302-317.
- Jentschke, S., Friederici, A. D., & Koelsch, S. (2014). Neural correlates of music-syntactic processing in two-year old children. *Dev Cogn Neurosci, 9*, 200-208.
- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H. U., . . . Kessler, J. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord, 14*(2), 93-101.
- Kalda, T., & Minati, L. (2012). Detecting scale violations in absence of mismatch requires music-syntactic analysis: a further look at the early right anterior negativity (ERAN). *Brain Topogr, 25*(3), 285-292.
- Kandel, E. (2013). The new science of mind and the future of knowledge. *Neuron, 80*(3), 546-560.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of Neural Sciences* (5. ed.): McGraw-Hill.
- Kempster, P. A., Hurwitz, B., & Lees, A. J. (2007). A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology, 69*(5), 482-485.
- Kim, B. J., & Oh, S. H. (2013). Age-Related Changes in Cognition and Speech Perception. *Korean J Audiol, 17*(2), 54-58.
- Kim, C. H., Lee, S., Kim, J. S., Seol, J., Yi, S. W., & Chung, C. K. (2014). Melody effects on ERANm elicited by harmonic irregularity in musical syntax. *Brain Res, 1560*, 36-45.
- Klöppel, R., & Altenmüller, E. (2013). *Die Kunst des Musizierens - Von den physiologischen und psychologischen Grundlagen zur Praxis* (6. ed.). Mainz Berlin London: Schott Verlag.

- Koch, G., Brusa, L., Caltagirone, C., Oliveri, M., Peppe, A., Tiraboschi, P., & Stanzione, P. (2004). Subthalamic deep brain stimulation improves time perception in Parkinson's disease. *Neuroreport*, *15*(6), 1071-1073.
- Koch, G., Costa, A., Brusa, L., Peppe, A., Gatto, I., Torriero, S., . . . Caltagirone, C. (2008). Impaired reproduction of second but not millisecond time intervals in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *46*(5), 1305-1313.
- Koelsch, S. (2005). Neural substrates of processing syntax and semantics in music. *Curr Opin Neurobiol*, *15*(2), 207-212.
- Koelsch, S. (2011). Toward a neural basis of music perception - a review and updated model. *Front Psychol*, *2*, 110.
- Koelsch, S. (2012). Investigating the Brain with Music: Prof. Stefan Koelsch In G. C. f. R. I. (GCRI) (Ed.), *Music and the Brain: German Center for Research & Innovation (GCRI)*.
- Koelsch, S. (2013). *Brain and Music* (First ed.): Wiley-Blackwell.
- Koelsch, S., Rohrmeier, M., Torrecuso, R., & Jentschke, S. (2013). Processing of hierarchical syntactic structure in music. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *110*(38), 15443-15448.
- Kopec, C. D., & Brody, C. D. (2010). Human performance on the temporal bisection task. *Brain Cogn*, *74*(3), 262-272.
- Krengel, U. (2005). *Einführung in die Wahrscheinlichkeitstheorie und Statistik* (Vol. Auflage: 8., erw. Aufl. 2005). Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag.
- Krumhansl, C. L. (2000). Rhythm and pitch in music cognition. *Psychol Bull*, *126*(1), 159-179.
- Kung, S. J., Chen, J. L., Zatorre, R. J., & Penhune, V. B. (2013). Interacting cortical and basal ganglia networks underlying finding and tapping to the musical beat. *J Cogn Neurosci*, *25*(3), 401-420.
- Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W., & Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, *219*(4587), 979-980.
- Large, E. W., & Snyder, J. S. (2009). Pulse and meter as neural resonance. *Ann N Y Acad Sci*, *1169*, 46-57.
- Laskowska, I., Dalla Bella, S., Rolinska, P., Binek, M., Stachowiak, A., & Gorzelańczyk, E. J. (2006). Sensory-motor synchronization with musical and non-musical stimuli in patients with Parkinson's disease (Poster). San Francisco (USA): Annual Meeting of the Cognitive Neuroscience Society 2006.
- Lee, F. S., Matthews, L. J., Dubno, J. R., & Mills, J. H. (2005). Longitudinal study of pure-tone thresholds in older persons. *Ear Hear*, *26*(1), 1-11.
- Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, *373*(9680), 2055-2066.
- Levitin, D. J., & Tirovolas, A. K. (2009). Current advances in the cognitive neuroscience of music. *Ann N Y Acad Sci*, *1156*, 211-231.
- Lim, I., van Wegen, E., de Goede, C., Deutekom, M., Nieuwboer, A., Willems, A., . . . Kwakkel, G. (2005). Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil*, *19*(7), 695-713.
- Lim, V. K., Bradshaw, J. L., Nicholls, M. E., & Altenmuller, E. (2003). Perceptual differences in sequential stimuli across patients with musician's and writer's cramp. *Mov Disord*, *18*(11), 1286-1293.
- Lucas, M., Chaves, F., Teixeira, S., Carvalho, D., Peressutti, C., Bittencourt, J., . . . Arias-Carrion, O. (2013). Time perception impairs sensory-motor integration in Parkinson's disease. *Int Arch Med*, *6*(1), 39.
- Mahncke, H. W., Bronstone, A., & Merzenich, M. M. (2006). Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Prog Brain Res*, *157*, 81-109.
- Malapani, C., Dubois, B., Rancurel, G., & Gibbon, J. (1998). Cerebellar dysfunctions of temporal processing in the seconds range in humans. *Neuroreport*, *9*(17), 3907-3912.

- Matell, M. S., & Meck, W. H. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Brain Res Cogn Brain Res*, 21(2), 139-170.
- Matthews, W. J., & Meck, W. H. (2014). Time perception: the bad news and the good. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 5(4), 429-446.
- McIntosh, G. C., Brown, S. H., Rice, R. R., & Thaut, M. H. (1997). Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(1), 22-26.
- MDS. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*, 18(7), 738-750.
- Meck, W. H. (2005). Neuropsychology of timing and time perception. *Brain Cogn*, 58(1), 1-8.
- Meck, W. H., Penney, T. B., & Pouthas, V. (2008). Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Curr Opin Neurobiol*, 18(2), 145-152.
- Mikutta, C. A., Maissen, G., Altorfer, A., Strik, W., & Koenig, T. (2014). Professional musicians listen differently to music. *Neuroscience*, 268, 102-111.
- Miller, N. S., Kwak, Y., Bohnen, N. I., Muller, M. L., Dayalu, P., & Seidler, R. D. (2013). The pattern of striatal dopaminergic denervation explains sensorimotor synchronization accuracy in Parkinson's disease. *Behav Brain Res*, 257, 100-110.
- Müller, T. (2010). *Medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson. UNI-MED Verlag, Bremen, 4. Auflage.*
- Mullensiefen, D., Gingras, B., Musil, J., & Stewart, L. (2014). The musicality of non-musicians: an index for assessing musical sophistication in the general population. *PLoS One*, 9(2), e89642.
- Nenadic, I., Gaser, C., Volz, H. P., Rammsayer, T., Hager, F., & Sauer, H. (2003). Processing of temporal information and the basal ganglia: new evidence from fMRI. *Exp Brain Res*, 148(2), 238-246.
- Nombela, C., Hughes, L. E., Owen, A. M., & Grahn, J. A. (2013). Into the groove: Can rhythm influence Parkinson's disease? *Neurosci Biobehav Rev*.
- Nozaradan, S., Peretz, I., & Mouraux, A. (2012). Selective neuronal entrainment to the beat and meter embedded in a musical rhythm. *J Neurosci*, 32(49), 17572-17581.
- Nozaradan, S., Zerouali, Y., Peretz, I., & Mouraux, A. (2013). Capturing with EEG the Neural Entrainment and Coupling Underlying Sensorimotor Synchronization to the Beat. *Cerebr Cortex*.
- Oertel, W. H. H., Deuschl, G. H., & Poewe, W. H. (2012). *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. Stuttgart*
- New York: Thieme Verlag.
- Ollen, J. E. (2006). A criterion-related validity test of selected indicators of music sophistication using expert ratings (Doctoral dissertation).
- Pacchetti, C., Aglieri, R., Mancini, F., Martignoni, E., & Nappi, G. (1998). Active music therapy and Parkinson's disease: methods. *Funct Neurol*, 13(1), 57-67.
- Pacchetti, C., Mancini, F., Aglieri, R., Fundaro, C., Martignoni, E., & Nappi, G. (2000). Active music therapy in Parkinson's disease: an integrative method for motor and emotional rehabilitation. *Psychosom Med*, 62(3), 386-393.
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), 223-236; discussion 222.
- Parncutt, R. (1994). A perceptual model of pulse salience and metrical accent in musical rhythms. *Music Perception*, 11(4), 409-464.
- Patel, A. D. (2003). A new approach to the cognitive neuroscience of melody. In I. Peretz & R. J. Zatorre (Eds.), *The cognitive neuroscience of Music* (Vol. 1.). New York: Oxford University Press Inc. .

- Patel, A. D. (2008). *Music, Language and the Brain*. New York: Oxford University Press, Inc.
- Patel, A. D., & Balaban, E. (2000). Temporal patterns of human cortical activity reflect tone sequence structure. *Nature*, *404*(6773), 80-84.
- Patel, A. D., Iversen, J. R., Bregman, M. R., & Schulz, I. (2009). Experimental evidence for synchronization to a musical beat in a nonhuman animal. *Curr Biol*, *19*(10), 827-830.
- Pedersen, K. E., Rosenhall, U., & Moller, M. B. (1989). Changes in pure-tone thresholds in individuals aged 70-81: results from a longitudinal study. *Audiology*, *28*(4), 194-204.
- Peretz, I., Champod, A. S., & Hyde, K. (2003). Varieties of musical disorders. The Montreal Battery of Evaluation of Amusia. *Ann N Y Acad Sci*, *999*, 58-75.
- Peretz, I., & Zatorre, R. J. (2005). Brain organization for music processing. *Annu Rev Psychol*, *56*, 89-114.
- Pohl, P., Dizdar, N., & Hallert, E. (2013). The Ronnie Gardiner Rhythm and Music Method - a feasibility study in Parkinson's disease. *Disabil Rehabil*, *35*(26), 2197-2204.
- Poryazova, R., Mensen, A., Bislimi, F., Huegli, G., Baumann, C. R., & Khatami, R. (2013). Time perception in narcolepsy in comparison to patients with Parkinson's disease and healthy controls - an exploratory study. *J Sleep Res*, *22*(6), 625-633.
- Potter-Nerger, M., & Volkmann, J. (2013). Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *28*(11), 1609-1615.
- Povel, D. J., & Essens, P. J. (1985). Perception of temporal patterns. *Music Perception*, *2*(4), 411-420.
- Rammsayer, T., & Altenmüller, E. (2006). Temporal information processing in musicians and nonmusicians. *J Music Perception*, *24*(1), 37-48.
- Rammsayer, T., & Altenmüller, E. (2011). Musicians do better than Nonmusicians in both auditory and visual timing task. *J Music Perception*, *30*(1), 85-96.
- Rammsayer, T., & Classen, W. (1997). Impaired temporal discrimination in Parkinson's disease: temporal processing of brief durations as an indicator of degeneration of dopaminergic neurons in the basal ganglia. *Int J Neurosci*, *91*(1-2), 45-55.
- Reese, R., Knudsen, K., Falk, D., Mehdorn, H. M., Deuschl, G., & Volkmann, J. (2014). Motor outcome of dystonic camptocormia treated with pallidal neurostimulation. *Parkinsonism Relat Disord*, *20*(2), 176-179.
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Forstl, H., Henn, F., . . . Wittchen, H. U. (2008). Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol*, *255*(2), 255-264.
- Roederer, J. G. (2008). *The Physics and Psychophysics of Music - An Introduction*. New York: Springer Science and Media, LLC.
- Salmen, W., & Schneider, N. J. (1991). *Der musikalische Satz* (W. Salmen & N. J. Schneider Eds. 2. ed.). Innsbruck: Edition Helbig.
- Schlaug, G. (2006). Brain structures of musicians: executive functions and morphological implications. In E. Altenmüller, M. Wiesendanger & J. Kesselring (Eds.), *Music, Motor control and the Brain*. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Schlerf, J. E., Spencer, R. M., Zelaznik, H. N., & Ivry, R. B. (2007). Timing of rhythmic movements in patients with cerebellar degeneration. *Cerebellum*, *6*(3), 221-231.
- Schuepbach, W. M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., . . . Group, E. S. (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*, *368*(7), 610-622.
- Schuppert, M., Munte, T. F., Wieringa, B. M., & Altenmüller, E. (2000). Receptive amusia: evidence for cross-hemispheric neural networks underlying music processing strategies. *Brain*, *123 Pt 3*, 546-559.

- Schwartz, M., Keller, P. E., Patel, A. D., & Kotz, S. A. (2011). The impact of basal ganglia lesions on sensorimotor synchronization, spontaneous motor tempo, and the detection of tempo changes. *Behav Brain Res*, *216*(2), 685-691.
- Seger, C. A., Spiering, B. J., Sares, A. G., Quraini, S. I., Alpeter, C., David, J., & Thaut, M. H. (2013). Corticostriatal contributions to musical expectancy perception. *J Cogn Neurosci*, *25*(7), 1062-1077.
- Seidel, W. (1998). Rhythmus, Metrum, Takt. In L. Finscher (Ed.), *Die Musik in Geschichte und Gegenwart - Allgemeine Enzyklopädie der Musik* (Vol. Sachteil: 8). Kassel, Basel, London: Bärenreiter.
- Seither-Preisler, A., Johnson, L., Krumbholz, K., Nobbe, A., Patterson, R., Seither, S., & Lutkenhoner, B. (2007). Tone sequences with conflicting fundamental pitch and timbre changes are heard differently by musicians and nonmusicians. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, *33*(3), 743-751.
- Spitzer, M. (2009). *Musik im Kopf* (9. unveränderter Nachdruck der 1. Auflage 2002 ed.). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Stebbins, G. T., & Goetz, C. G. (1998). Factor structure of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Motor Examination section. *Mov Disord*, *13*(4), 633-636.
- Teixeira, S., Machado, S., Paes, F., Velasques, B., Silva, J. G., Sanfim, A. L., . . . Arias-Carrion, O. (2013). Time perception distortion in neuropsychiatric and neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, *12*(5), 567-582.
- Thaut, M. H., McIntosh, G. C., Rice, R. R., Miller, R. A., Rathbun, J., & Brault, J. M. (1996). Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord*, *11*(2), 193-200.
- Thaut, M. H., & Mutsumi, A. (2009). Rhythmic Auditory Stimulation in Rehabilitation of Movement Disorders: A Review of Current Research. *Music Perception*, *27*(4), 263-269.
- Tomic, S. T., & Janata, P. (2008). Beyond the beat: modeling metric structure in music and performance. *J Acoust Soc Am*, *124*(6), 4024-4041.
- Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Clarke, C. E., Stowe, R., Shah, L., . . . Ives, N. (2012). Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, *7*, Cd002817.
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *25*(15), 2649-2653.
- Twelves, D., Perkins, K. S., & Counsell, C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord*, *18*(1), 19-31.
- Valkovic, P., Brozova, H., Botzel, K., Ruzicka, E., & Benetin, J. (2008). Push-and-release test predicts Parkinson fallers and nonfallers better than the pull test: comparison in OFF and ON medication states. *Mov Disord*, *23*(10), 1453-1457.
- van der Steen, M. C., van Vugt, F. T., Keller, P. E., & Altenmüller, E. (2014). Basic timing abilities stay intact in patients with musician's dystonia. *PLoS One*, *9*(3), e92906.
- van Tricht, M. J., Smeding, H. M., Speelman, J. D., & Schmand, B. A. (2010). Impaired emotion recognition in music in Parkinson's disease. *Brain Cogn*, *74*(1), 58-65.
- Van Vugt, F. T., Jabusch, H. C., & Altenmüller, E. (2013). Individuality That is Unheard of: Systematic Temporal Deviations in Scale Playing Leave an Inaudible Pianistic Fingerprint. *Front Psychol*, *4*, 134.
- van Vugt, F. T., Schupbach, M., Altenmüller, E., Bardinet, E., Yelnik, J., & Halbig, T. D. (2013). Effects of dopaminergic and subthalamic stimulation on musical performance. *J Neural Transm*, *120*(5), 755-759.

- Volkman, J. (2004). Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol*, 21(1), 6-17.
- Volkman, J., Albanese, A., Kulisevsky, J., Tornqvist, A. L., Houeto, J. L., Pidoux, B., . . . Agid, Y. (2009). Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24(8), 1154-1161.
- Wan, C. Y., & Schlaug, G. (2010). Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span. *Neuroscientist*, 16(5), 566-577.
- Watson, S. L., & Grahn, J. A. (2013). Perspectives on rhythm processing in motor regions of the brain *Music Therapy Perspectives*, 31(1), 25-30.
- Winkler, I., Haden, G. P., Ladinig, O., Sziller, I., & Honing, H. (2009). Newborn infants detect the beat in music. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(7), 2468-2471.
- Wirdefeldt, K., Adami, H. O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*, 26 Suppl 1, S1-58.
- Witt, S. T., Laird, A. R., & Meyerand, M. E. (2008). Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: an ALE meta-analysis. *Neuroimage*, 42(1), 343-356.
- Wittwer, J. E., Webster, K. E., & Hill, K. (2013). Rhythmic auditory cueing to improve walking in patients with neurological conditions other than Parkinson's disease--what is the evidence? *Disabil Rehabil*, 35(2), 164-176.
- Woelfle, R., & Grahn, J. A. (2013). Auditory and visual interhemispheric communication in musicians and non-musicians. *PLoS One*, 8(12), e84446.
- Zar, J. H. (1984). *Biostatistical Analysis* (Second Edition ed.): Prentice Hall, Inc.
- Zatorre, R. J., Chen, J. L., & Penhune, V. B. (2007). When the brain plays music: auditory-motor interactions in music perception and production. *Nat Rev Neurosci*, 8(7), 547-558.
- Zatorre, R. J., & Salimpoor, V. N. (2013). From perception to pleasure: music and its neural substrates. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110 Suppl 2, 10430-10437.

Danksagung

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jens Volkmann für die Ermöglichung dieser Arbeit, die stets vertrauensvolle Zusammenarbeit und hervorragende Betreuung und Anleitung in allen Phasen der Dissertation. Ich bin sehr dankbar für die vielen, lehrreichen Gespräche, die stets zielführend das Projekt in die richtige Richtung lenkten und vorantrieben. Außerdem danke ich für die Freiheit, die ich bei der Entwicklung der Studie zugestanden bekam und für die Unterstützung in allen kleinen und großen Dingen.

Meinen ebenso herzlichen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. Eckart Altenmüller aus dem Institut für Musikphysiologie und Musikermedizin in Hannover aussprechen, der mit seiner fachlichen Expertise und stets offenem Ohr oftmals entscheidende Hinweise und Ratschläge gegeben hat, die unabdingbar für das Gelingen dieser Studie waren.

Herrn Dipl.-Ing. (FH) Ralph Keim aus dem Comprehensive Hearing Center der HNO Klinik des Universitätsklinikums Würzburg danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Audiometers und bereitwillige Unterstützung in allen technischen Fragen.

Frau Dipl.-Math. Sabine Karl aus dem Lehrstuhl für Mathematik VIII (Statistik) der Universität Würzburg danke ich herzlich für die zielführende Beratung und wichtigen Hinweise bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Ein ebenso großer Dank für Ihre Zeit und Geduld geht an alle Patienten und Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Meinen Eltern gilt mein großer Dank, die mich intensiv gefördert und stets unterstützt haben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet. Meinen Geschwistern Michael, Christiane und Verena danke ich ebenso für die vielen, ermutigenden Worte. Meinen Schwiegereltern danke ich ebenso herzlich für ihre großartige Unterstützung.

Zu guter Letzt danke ich meiner lieben Frau Sonya für ihre Geduld, rüchhaltlose Unterstützung und Liebe, durch die diese Arbeit überhaupt erst möglich wurde.

Lebenslauf

Dieser wird aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht aufgeführt