



Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**Körperselbstgefühl und Puppenhandillusion bei Patienten mit
Morbus Parkinson im medikamentösen ON und OFF**

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

vorgelegt von

Amelie Friederike Waldmann

aus Kiel

Würzburg, Juli 2020

Referent: Priv.-Doz. Dr. Daniel Zeller

Koreferentin: Prof. Dr. Grit Hein

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 04.03.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Ein abstraktes Gefühl.....	1
1.2 Einführung des Experiments.....	2
1.3 Modelle der Wahrnehmung.....	3
1.4 Neuronale Korrelate der Puppenhandillusion	8
1.5 Der Einsatz der Puppenhandillusion an Patienten	9
1.6 Die Parkinsonerkrankung	11
1.7 Untersuchung der Raumwahrnehmung.....	13
1.8 Ziel und Hypothesen	15
2 Material und Methoden	17
2.1 Patienten und Kontrollen.....	17
2.2 Händigkeit	18
2.3 PANDA und Uhrentest	19
2.4 MDS-UPDRS III.....	20
2.5 Fragebogen zum Körper selbstgefühl	21
2.6 Extrapersonaler Neglect.....	22
2.6.1 Letter cancellation task.....	22
2.6.2 Landmark task.....	23
2.7 Puppenhandillusion.....	23
2.8 Statistische Auswertung	26
3 Ergebnisse	28
3.1 Klinische und neuropsychologische Charakterisierung der Parkinsonpatienten und der Kontrollgruppe	28
3.1.1 Klinische Parkinsontypen und Lateralisierung.....	28
3.1.2 MDS-UPDRS III.....	29
3.1.3 PANDA und Uhrentest.....	29
3.1.4 Händigkeit	31
3.1.5 Körper selbstgefühl	31
3.1.6 Neglect.....	32
3.2 Vergleich der Puppenhandillusion zwischen Parkinsonpatienten und Kontrollen	33
3.2.1 Propriozeptiver Drift	33

3.2.1.1 Verallgemeinerte Schätzungsgleichungen.....	33
3.2.1.2 Vergleiche innerhalb der Parkinson- und Kontrollgruppe.....	34
3.2.2 Illusionsscore	35
3.2.2.1 Verallgemeinerte Schätzungsgleichungen.....	35
3.2.2.2 Vergleiche innerhalb der Parkinson- und Kontrollgruppe.....	38
3.3 Vergleiche innerhalb der Patientenkohorte – ON versus OFF	39
3.3.1 MDS-UPDRS III.....	39
3.3.2 Körper selbstgefühl	39
3.3.3 Neglect.....	40
3.3.4 Puppenhandillusion	41
3.3.4.1 Propriozeptiver Drift	41
3.3.4.2 Illusionsscore.....	42
4 Diskussion	44
4.1 Klinische und neuropsychologische Daten	44
4.1.1 Parkinsontypen und Lateralisierung	44
4.1.2 PANDA- und Uhrentest	44
4.1.3 Fragebogen zum Körper selbstgefühl.....	45
4.1.4 Neglect.....	45
4.2 Propriozeptiver Drift bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu Gesunden	46
4.3 Illusionsscore bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu Gesunden	48
4.4 Neuropsychologische Daten bei Parkinsonpatienten: ON vs. OFF	50
4.4.1 Fragebogen zum Körper selbstgefühl.....	50
4.4.2 Neglect.....	50
4.5 Puppenhandillusion bei Parkinsonpatienten: ON vs. OFF	51
4.6 Vergleich mit Ding et al. 2017	53
4.7 Limitationen der Studie	57
5 Zusammenfassung.....	58
6 Literaturverzeichnis	60
7 Anhang.....	71
7.1 Abkürzungsverzeichnis	71
7.2 Abbildungsverzeichnis.....	72
7.3 Tabellenverzeichnis.....	73
7.4 Publikationen	74
7.5 Materialien	75

7.5.1 PANDA.....	75
7.5.2 Händigkeitsfragebogen nach Oldfield	78
7.5.3 Fragebogen zum Körperselbstgefühl.....	79
7.5.4 Letter cancellation task.....	80
7.5.5 RHI-Fragebogen	81

Danksagung

Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Ein abstraktes Gefühl

„Denn was ist für uns von elementarerer Bedeutung als die Steuerung, der Besitz und die Handhabung unseres physischen Selbst? Und doch geschieht dies so automatisch und selbstverständlich, dass wir nie einen Gedanken darauf verschwenden“ (Sacks, 1985).

So beschreibt der Neurologe und Autor Oliver Sacks das Phänomen, dass wir die Wahrnehmung unseres Körpers für gegeben hinnehmen und leitet damit seine Geschichte über eine seiner Patienten ein, und zwar „Die körperlose Frau“, der genau diese grundlegende Komponente unseres Selbstbewusstseins abhanden gekommen ist (Sacks, 1985, S. 75).

Ebendiese Wahrnehmungen, die im alltäglichen Leben für selbstverständlich genommen werden, stellen für Kognitionswissenschaftler oftmals die größten Herausforderungen dar (Botvinick, 2004). Das Körperselbstgefühl (KSG) ist eines dieser wissenschaftlichen Herausforderungen, da es sich nur vage beschreiben lässt. Dies spiegelt sich bereits in der unterschiedlichen Terminologie wider: Auf das Gefühl des eigenen Körpers wird in der Literatur mit „Körperbesitz“ („body ownership“ (Botvinick, 2004; Tsakiris, 2010)), „körperliches Selbstbewusstsein“ („bodily self-consciousness“ (Blanke, Slater, & Serino, 2015; Lenggenhager, Tadi, Metzinger, & Blanke, 2007)), „physische Kenntnis“ („corporeal awareness“ (Berlucchi & Aglioti, 1997)), „Verkörperlichung“ („embodiment“ (Arzy, Overney, Landis, & Blanke, 2006)) oder „Leibempfindung“ („coenaesthesia“ (Critchley, 1971)) Bezug genommen. Darüber hinaus wird von einigen Autoren eine Unterteilung der Körperrepräsentation („body representation“) in Körperschema („body scheme“) und Körperbild („body image“) empfohlen (de Vignemont, 2010; Gallagher, 2005; Haggard & Wolpert, 2005).

Neben eher passiv-perzeptiv erscheinenden Komponenten trägt auch der so genannte „sense of agency“ zu einer einheitlicheren Körperselbstwahrnehmung bei (Tsakiris, Schutz-Bosbach, & Gallagher, 2007). Dieser kann mit dem Wort

„Handlungsmacht“ gleichgesetzt werden und beschreibt damit das Bewusstsein für die Initiierung und Ausführung einer motorischen Handlung. Würde beispielsweise jemand anderes den eigenen Arm bewegen, fehlt dieser vorherige Schritt, sodass wir die Bewegung als nicht selbstständig durchgeführt identifizieren können.

Diese Prozesse der Differenzierung, dass ein sichtbares Körperteil uns zugehörig und nicht Teil der Umwelt oder eines Nebenmanns ist, bleibt Gegenstand der aktuellen Forschung. Die klassische Herangehensweise in der Wissenschaft wäre der direkte Vergleich zwischen zwei Versuchsbedingungen, unter denen das Phänomen, also das KSG, entweder kontrolliert vorhanden oder abwesend ist (Tsakiris, 2010). Aber wie sollen diese Versuchsbedingungen geschaffen werden, wo doch der Körper immer da ist („(...) the feeling of the same old body always there, (...)“, William James, 1890, S. 242)?

1.2 Einführung des Experiments

Mit der so genannten Puppenhandillusion wurde ein einfach anzuwendendes Paradigma beschrieben, mit dessen Hilfe die Erfahrung des eigenen Körpers manipuliert werden kann, indem ein externes Objekt das eigene Körperteil ersetzt und in das Körperschema integriert wird (Armel & Ramachandran, 2003; Botvinick & Cohen, 1998; Tsakiris, 2010).

Die Anwendung der Puppenhandillusion, nachfolgend auch RHI (*Rubber Hand Illusion*) genannt, wurde zum ersten Mal 1998 von Botvinick und Cohen in *Nature* publiziert. Bei zehn gesunden Probanden wurde eine Wand so zwischen der linken Probandenhand und einer lebensgroßen linken Puppenhand platziert, dass die Sicht auf die eigenen Hand abgeschirmt und die vor einem liegende Puppenhand fixiert wurde. Mithilfe zweier Pinsel wurden Probanden- und Puppenhand so gleichzeitig wie möglich für zehn Minuten bestrichen und anschließend ein Fragebogen vorgelegt, der das Eintreten neun spezifischer Wahrnehmungen während des Versuchs überprüft. Die ausgefüllten Fragebögen wiesen darauf hin, dass die Probanden die Puppenhand als zu ihnen gehörige Hand empfanden, an der sie auch die gesehenen Pinselstriche fühlten.

Die Auswirkung dieser Empfindung auf die Positionswahrnehmung der Hand wurde zusätzlich getestet, indem Probanden aufgefordert wurden, jeweils vor und nach den Pinselstrichen ihren linken Zeigefinger bei geschlossenen Augen mittels des rechten Zeigefingers zu lokalisieren. Die geschätzte Position des linken Zeigefingers nach der Versuchsdurchführung war regelmäßig in Richtung der Puppenhand verschoben. Dabei verhielt sich das Ausmaß dieses so genannten propriozeptiven Drifts proportional zur berichteten Illusionsdauer (Botvinick, 1998; Longo 2008).

Als Kontrollexperiment wurden eigene Hand und Puppenhand in einer weiteren Probandengruppe asynchron berührt. Diese Dissoziation von Gesehenem und Gefühltem hatte zur Folge, dass die Illusion seltener bzw. schwächer auftrat und der propriozeptive Drift geringer war.

Neben der Beantwortung der Fragebögen als mutmaßlich von der individuellen Introspektionsfähigkeit abhängiges Maß und dem propriozeptiven Drift konnten im Rahmen der RHI darüber hinaus gehende vegetative Veränderungen festgestellt werden: Die echte Hand kühlte sich ab (Moseley et al., 2008) oder zeigte, wenn ein Finger der Puppenhand in eine scheinbar schmerzhaft Position gebracht wurde, eine erhöhte Hautleitfähigkeit (Armel & Ramachandran, 2003). Diese Ableitung der Hautleitfähigkeit kann als physiologisches Maß für Angst oder *Arousal* genutzt werden. Passend hierzu konnte in einer funktionellen MRT-Studie gezeigt werden, dass der angedrohte Einstich mit einer Nadel in die Puppenhand diejenigen Hirnregionen aktiviert, die mit Angst und erhöhter Aufmerksamkeit assoziiert sind (Ehrsson, Wiech, Weiskopf, Dolan, & Passingham, 2007).

1.3 Modelle der Wahrnehmung

Es existieren verschiedene Erklärungsansätze für dieses Phänomen, ein fremdes Objekt ins eigene Körperbild zu integrieren.

Der Mensch ist stets mit Reizen verschiedener Sinnesmodalitäten aus der Umwelt konfrontiert und muss herleiten können, ob sie derselben Ursache zuzuschreiben sind oder nicht (Kording et al., 2007). Wie wahrscheinlich ist es nun, dass die taktilen und visuellen Reize während der RHI eine Ursache haben,

namentlich die Puppenhand, oder zwei, die Existenz der eigenen und der Puppenhand? Eine Annäherung an dieses Problem liefert das Gehirn, indem es nach dem Bayes'schen Wahrscheinlichkeitsmodell operiert (Knill & Pouget, 2004): Demzufolge werden die Erwartungswerte und Varianzen (Unsicherheiten) von sensorischen Signalen zu einer bedingten Wahrscheinlichkeitsverteilung (*posterior probability density function*) verarbeitet. Eine geringe Varianz des eingehenden Signals spricht für eine hohe Verlässlichkeit und wird dadurch stärker gewichtet – beispielsweise ein visuelles stärker als ein auditives (Kording et al., 2007). Auf diese Weise stehen auf jeder Verarbeitungsebene sowohl die Erwartungswerte als auch die entsprechenden Varianzen (Unsicherheiten) für die Gesamtwahrnehmung zur Verfügung.

Im Falle der RHI wird durch das simultane Eintreffen das visuelle an das taktile Signal gekoppelt (Armel & Ramachandran, 2003) und gemäß Knill und Pouget (Knill & Pouget, 2004) der Peak der errechneten Wahrscheinlichkeitsverteilung in Richtung des verlässlicheren visuellen Signals verschoben – mit der Folge, dass beiden Reizen als Ursprungsort die Puppenhand zugeordnet wird. Wichtig ist hierbei der zeitlich nur geringe Unterschied zwischen den beiden Stimuli, da nur so die Verknüpfung der beiden hergestellt wird (Christ & Reiner, 2014; Kording et al., 2007).

Die allgemeinen Prozesse der Wahrnehmung können einer Bottom-up- oder Top-down-Verarbeitung folgen. Dabei basiert bei dem Bottom-up-Modell die Weiterleitung von Reizen an das Gehirn auf physikalischen Reizmerkmalen (Huestegge, 2014). Diese können im Falle des Sehens beispielsweise die objektiv unterschiedlichen Helligkeiten oder Farben von Strukturen sein (ebd., S. 1563). Die Top-down-Verarbeitung bezieht hingegen höhere kognitive Leistungen wie Erwartungen, Vorwissen und Erfahrungen mit ein. Damit werden Annahmen zur Identifizierung (was?) und Lokalisierung (wo?) eines Objekts aufgestellt. Insgesamt wird von einer Wechselwirkung beider Prozesse ausgegangen (s. Abbildung 1).

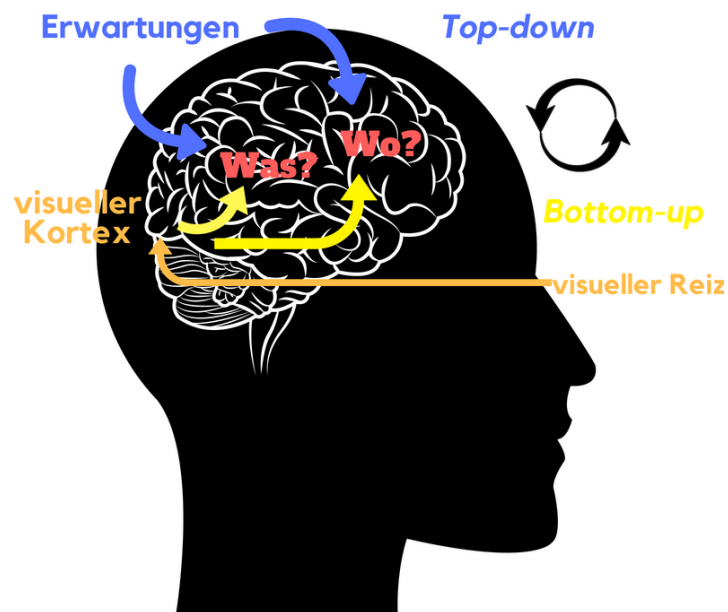


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Bottom-up- und Top-down-Modells der Wahrnehmung

Im Hinblick auf die Puppenhandillusion kann das Bottom-up-Modell insofern als Erklärungsansatz herangezogen werden, als dass visuelle Information und Berührung zeitlich korrelieren und das eine hinreichende Bedingung für die Inkorporation der Puppenhand darstellt („(...) intermodal matching can be sufficient for self-attribution“, Botvinick & Cohen, 1998). Dieser Grundsatz resultiert in der Annahme, dass auch weitere, nicht-menschliche Objekte als eigen aufgefasst werden, solange taktile und visuelle Reize gleichzeitig auftreten. Diesbezüglich weiteten Armel und Ramachandran 2003 den Versuch der RHI auf das bloße synchrone Bestreichen eines Tisches und der Probandenhand aus. Als abhängige Variablen dienten ein Fragebogen sowie oben erwähnte Ableitung der Hautleitfähigkeit. Probanden- und Puppenhand wurden synchron gestreichelt sowie in einer weiteren Versuchsanordnung anstelle der Puppenhand nur der Tisch berührt. Anschließend erfolgte das gewaltsame Zurückbiegen eines Puppenfingers bzw. das Abreißen eines Klebebands von der Tischoberfläche. Die Bedingung „Puppenhand“ erzielte zwar höhere subjektive Bewertungen bezüglich Illusionsstärke – die abgeleiteten Hautleitfähigkeitsreaktionen als Ausdruck der Ängstlichkeit unterschieden sich in den beiden Bedingungen allerdings nicht signifikant und weisen somit darauf hin, dass auch der Tisch ins Körperbild as-

similiert wurde. Es ist zu beachten, dass dem simultanen Bestreichen des Tisches stets der klassische Versuchsaufbau mit der Puppenhand vorausging. Hohwy and Paton (2010) griffen diesen Aspekt auf und wiesen nach, dass ein nicht-menschliches Objekt, in ihrem Fall eine Kartonschachtel, keine Zugehörigkeit zum eigenen Körper erzeugt. Wird allerdings die Illusion zunächst mittels der Puppenhand induziert, wird sie gewissermaßen aufrechterhalten und kann nachfolgend auch dem nicht-menschlichen Objekt zugeschrieben werden. Dies weist auf eine abgeschwächte Spezifität bezüglich der verwendeten Objekte hin, sofern zuvor die Illusion mit dem traditionellen Versuchsaufbau induziert wurde.

Als Gegenentwurf zum Bottom-up- existiert das Top-down-Modell: Angeborene und auf Erfahrung basierende Körperrepräsentationen werden als Referenzmodell mit eingehenden sensorischen Impulsen in dem Maße abgeglichen, dass die körperliche Integrität erhalten bleibt (Maravita & Iriki, 2004; Tsakiris & Haggard, 2005). Denn dass die RHI durch eine reine Bottom-up-Assoziation von visuellen und taktilen Ereignissen hervorgerufen wird, wird den folgenden Beobachtungen nicht gerecht: Entgegen den Ergebnissen von Armel und Ramchandran gibt es ebenso Belege, dass nicht-menschliche Objekte, wie z.B. ein Holzstock, keine Illusion auslösen können (Tsakiris, Costantini, & Haggard, 2008; Tsakiris & Haggard, 2005).

Außerdem ist es von entscheidender Bedeutung, dass die betrachtete Hand eine kongruente anatomische Position einnimmt (Zeller, Litvak, Friston, & Classen, 2015) und dieselbe Lateralität aufweist (Tsakiris & Haggard, 2005).

Über diese visuell-taktile Kongruenz hinaus darf der horizontale Abstand zwischen der Puppen- und Probandenhand während der Versuchsdurchführung 30cm nicht überschreiten (Lloyd, 2007).

Auch das asynchrone Bestreichen ging mit einer gewissen Assimilierung der künstliche Hand einher, was das Paradigma der zwingend simultanen Berührung anführt (Longo, Cardozo, & Haggard, 2008; Maselli & Slater, 2013).

In einem Versuchsteil nach Tsakiris and Haggard (2005) erfährt auch der unstimulierte Mittelfinger den gleichen propriozeptiven Drift wie die beiden ihm

benachbarten, stimulierten Finger. Dies könnte darauf hindeuten, dass ein globales, kohärentes Körperbild bewahrt werden soll, indem die visuell-taktile Integration mit den allgemeinen Körperrepräsentationen synchronisiert wird. Diese Körperrepräsentationen sind dynamisch und nicht unbedingt identisch mit dem bewussten Körperbild, da z.B. eine von der eigenen abweichende Hautfarbe keinen limitierenden Faktor der RHI darstellt (Armel & Ramachandran, 2003).

Am wahrscheinlichsten ist jedoch von einer Kombination aus Bottom-up- und Top-down-Prozessen als Grundlage der RHI auszugehen (s. Abbildung 1), da Konsens darüber besteht, dass die Synchronität von visuellem Input und Berührung notwendig für die RHI ist, jedoch durch weitere Bedingungen ergänzt werden muss. Die oben genannten stellen nur eine Auswahl der möglichen Modulationen der Versuchsbedingungen dar – ein Umstand, der die Komplexität der Illusion und der beteiligten Systeme widerspiegelt.

Die Kombination aus Bottom-up- und Top-down-Prozessen greift schließlich auch das Modell des Predictive Codings auf. Bei dieser Form der Signalprozessierung läuft im Grunde eine Komprimierung der sensorischen Information ab: Anstatt jedes Signal einzeln zu übermitteln, werden nur unerwartete Abweichungen kodiert. Das bedeutet, dass das Gehirn Erwartungen an die Umwelt bereit hält und Differenzen davon als Vorhersagefehler weitergeleitet werden (Clark, 2013). Die Erwartungen entsprechen hierbei der Top-down- und die Vorhersagefehler der Bottom-up-Verarbeitung (Zeller, Friston, & Classen, 2016). Dieses Modell impliziert bereits eine hierarchische Organisation des sensorischen Kortex (K. Friston, 2008): Neurone auf höheren Prozessierungsstufen errechnen Vorhersagen, welche die Datenverarbeitung auf niedrigeren Stufen beeinflussen (Heilbron & Chait, 2017). Dabei handelt es sich aber nicht um einen rein unidirektionalen Informationsfluss, denn die Vorhersagefehler werden dazu verwendet, eine neue, verbesserte Einschätzung zu generieren (Mumford, 1992). Somit handelt es sich um ein dynamisches Modell, das fortlaufend an die eintreffenden Vorhersagefehler angepasst wird. Bei widersprüch-

lichen oder mehrdeutigen sensorischen Informationen wird nach Bayes'schem Ansatz eine unterschiedliche Gewichtung der Stimuli anhand ihrer Genauigkeit vorgenommen, um den Vorhersagefehler zu minimieren und eine befriedigende Erklärung für unsere Umwelt zu liefern (Zeller et al., 2016).

1.4 Neuronale Korrelate der Puppenhandillusion

Als wesentliche neuronale Strukturen, die zum Eintreten der Illusion beitragen, wurden die Basalganglien (Nagy, Eordeghe, Paroczky, Markus, & Benedek, 2006), der rechte temporo-parietale Übergang (Tsakiris et al., 2008), der posteriore parietale Kortex (Makin, Holmes, & Ehrsson, 2008), der prämotorische Kortex (Ehrsson, Spence, & Passingham, 2004) sowie die rechte posteriore Insula (Karnath, Baier, & Nagele, 2005) identifiziert. Den Basalganglien wird im Allgemeinen eine zentrale Rolle für die multisensorische Integration zugeschrieben (Lucas et al., 2013; Nagy et al., 2006). Bezüglich der RHI im Speziellen gilt der rechte temporo-parietale Übergang als erster entscheidender Kontrollpunkt, ob ein Objekt nach Vergleich mit bestehenden Körpermodellen inkorporiert werden kann. Dies wurde daran festgemacht, dass transkranielle Magnetstimulation über diesem Areal zu einer beeinträchtigten Diskriminierung zwischen körperlichen und nicht-körperlichen Objekten führte (Tsakiris et al., 2008), das heißt die Puppenhand wurde nicht mehr signifikant stärker ins eigene Körperbild aufgenommen als ein neutrales Objekt.

Im posterioren parietalen Kortex soll der Konflikt zwischen eingehenden visuellen und taktilen Signalen mittels Rekalibrierung der Handposition gelöst werden (Ehrsson et al., 2004; Kanayama, Sato, & Ohira, 2009; Makin et al., 2008). Darauf folgt die ins Bewusstsein tretende Zuweisung der Berührung zur Puppenhand („(...) referral of the tactile sensation to the rubber hand“, Tsakiris, 2010) durch den prämotorischen Kortex (Ehrsson et al., 2004; Zeller, Gross, Bartsch, Johansen-Berg, & Classen, 2011).

Schließlich korreliert die anhaltende, bewusste Körperselbstwahrnehmung mit der Aktivität der rechten posterioren Insula. Dies deckt sich mit Läsionsstudien: Die rechte posteriore Insel ist gewöhnlich bei Menschen mit Anosognosie für

Hemiplegie, also das Nichterkennen der offensichtlichen Lähmung, nicht aber bei reiner Halbseitenlähmung betroffen (Karnath et al., 2005).

Insgesamt scheint eine Lateralisierung zugunsten der rechten Hemisphäre für die Erzeugung des Körperselbstgefühls zu bestehen (Ocklenburg, Ruther, Peterburs, Pinnow, & Gunturkun, 2011; Tsakiris, Hesse, Boy, Haggard, & Fink, 2007).

1.5 Der Einsatz der Puppenhandillusion an Patienten

Die meisten Untersuchungen mit der Puppenhandillusion sind in Gruppen gesunder, junger Probanden erfolgt. Darüber hinaus wurden jedoch auch Patienten mit neurologischen bzw. psychiatrischen Erkrankungen untersucht, die mit einer mehr oder weniger im Vordergrund stehenden Störung der Körperselbstwahrnehmung einhergehen können. Ein ischämischer Insult beispielsweise kann eine so genannte Asomatognosie nach sich ziehen, die den Verlust des Gefühls beschreibt, dass bestimmte Körperteile zum eigenen Körper gehören. Es scheint naheliegend, dass in der Weise betroffene Patienten auch die Puppenhand geringer inkorporieren als Gesunde. In einer Läsionsstudie wurde allerdings keine Korrelation zwischen einer manifesten Asomatognosie und dem Nichteintreten der RHI auf der betroffenen Seite ermittelt, was zur Annahme führte, dass den beiden Mechanismen unterschiedliche neuronale Netzwerke zugrunde liegen (Zeller et al., 2011). Dies konnten Martinaud et al. verifizieren: Patienten mit einem gestörten Empfinden einer Extremität nach rechte-hemisphärischem Infarkt erlebten bereits durch reines Betrachten der Puppenhand eine starke Illusion (Martinaud, Besharati, Jenkinson, & Fotopoulou, 2017) – und zwar verglichen mit Gesunden zu einem so hohen Anteil, dass bestimmte zentrale Läsionen zu dieser Bereitschaft der Inkorporation geführt haben müssen. Interessanterweise stimmten die für diese Illusionsbereitschaft identifizierten Läsionen nicht mit jenen geschädigten Hirnregionen überein, die das gestörte Empfinden einer Extremität verursachten (frontales Operculum und inferiorer frontaler Gyrus für die Illusion vs. rechter temporoparietaler Übergang und supramarginaler Gyrus für das gestörte Empfinden einer Extremität).

Eindrucksvoll ist auch das „Alien limb“-Phänomen, das bei einem Teil der Patienten mit einer so genannten atypischen Parkinsonerkrankung, namentlich dem kortikobasalen Syndrom, spontan auftritt. Hierbei wird eine Extremität nicht nur als nicht zugehörig, sondern als fremdartig, mit eigenem Willen ausgestattet empfunden (Doody & Jankovic, 1992). Eine Untersuchung der RHI bei Patienten mit dieser vergleichsweise seltenen Erkrankung ist im Rahmen einer Dissertationsarbeit erfolgt (Hullin, 2016). Hier zeigte sich – limitiert durch die kleine Zahl an Patienten – eine Tendenz zur niederschweligen Integration der linken Hand, und zwar unabhängig von der Stimulationsart (ebd., S.47).

Peled et al. führten den klassischen Puppenhandversuch an Schizophrenie-Patienten durch und erhielten das Ergebnis, dass die Illusion schneller und stärker eintrat (Peled et al., 2000). 2011 konnten Albrecht et al. nach Verabreichung eines Dopaminagonisten bei gesunden Probanden eine erhöhte Illusionsstärke nachweisen (Albrecht et al., 2011). Beide Untersuchungen weisen auf eine zentrale Rolle des Neurotransmitters Dopamin im Rahmen der Puppenhandillusion hin. Hieraus ergibt sich die Frage, ob im Umkehrschluss ein defizitäres dopaminerges System mit einer Abschwächung der RHI einhergehen würde. Eine geeignete Untersuchungsgruppe für diese Frage stellen Patienten mit einer Parkinsonerkrankung wegen des damit assoziierten zentralen Mangels an Dopamin dar. Dieser Mangel ist Folge einer Degeneration vorwiegend nigrostriataler Projektionen auf Ebene der Basalganglien, ihrerseits eine wichtige Station der multisensorischen Integration (Lucas et al., 2013; Nagy et al., 2006). Daher erscheint eine Untersuchung von Körper selbstgefühl und Puppenhandillusion in diesem Patientenkollektiv im direkten Vergleich zu gesunden Kontrollen vielversprechend.

Tatsächlich untersucht eine 2017 von Ding et al. veröffentlichte Studie die Frage der veränderten Körperwahrnehmung bei Morbus Parkinson, allerdings in einem Versuchsdesign, das sich teilweise vom hier vorgestellten unterscheidet (siehe 4.7 für einen direkten Vergleich). Die Hypothese, eine Parkinsonerkrankung ginge beim Puppenhandversuch ungeachtet der Stimulationsbedingung (synchron oder asynchron) sowohl mit einem erhöhten propriozeptiven Drift als auch mit einem vermehrten Illusionserleben einher, bestätigte sich nur bedingt:

Während in der synchronen Bedingung kein Unterschied zwischen Patienten und Gesunden in der Beantwortung des Fragebogens vorlag, zeigte sich in der asynchronen Bedingung, in der bei Gesunden keine oder allenfalls eine schwache Illusionswahrnehmung zu erwarten wäre, bei Parkinsonpatienten eine stärkere Zustimmung zu illusionsbezogenen Fragen. Der Vergleich von ON- und OFF-Daten innerhalb der Patientengruppe ergab weiterhin, dass die Suggestibilität im ON-Status allgemein erhöht war, ohne dass ein spezifischer Einfluss auf die RHI nachweisbar gewesen wäre (Ding et al., 2017).

1.6 Die Parkinsonerkrankung

Erstmals von James Parkinson im Jahr 1817 als „Schüttellähmung“ beschrieben (Parkinson, 2002) [Nachdruck des Originalartikels]), sind heutzutage 797 bis 961 pro 100.000 Einwohner der über 50-Jährigen in Deutschland von dieser progressiven neurodegenerativen Erkrankung betroffen (Nerius, Fink, & Doblhammer, 2017) – mit steigender Tendenz aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung. Sie ist eine Erkrankung des Alters mit durchschnittlich 70,5 Jahren bei Diagnosestellung (Van Den Eeden et al., 2003). Dabei sind Männer häufiger betroffen als Frauen (Nerius et al., 2017; Pringsheim, Jette, Frolkis, & Steeves, 2014).

Die neuropathologischen Grundlagen blieben bis ins frühe 20. Jahrhundert ungeklärt, bis 1919 Tretiakoff erstmals Morbus Parkinson mit dem neuronalen Verlust in der Substantia nigra pars compacta im Mittelhirn in Zusammenhang brachte (Parent & Parent, 2010). Die Substantia nigra bildet einen Teil der Basalganglien, die sich weiterhin aus dem Striatum (mit Putamen und Nucleus caudatus), Nucleus subthalamicus und Globus pallidus zusammensetzen (Trepel, 2012). Erst 50 Jahre später konnte der Mangel an Dopamin in jener Gehirnregion als zentraler Auslöser vieler Symptome der Parkinson'schen Krankheit ausfindig gemacht werden (Parent & Parent, 2010). Dieser Mangel – eingebettet in einer komplexen Regelschleife zwischen Basalganglien, Thalamus und Großhirn – hat schließlich zur Folge, dass motorische Areale der Großhirnrinde weniger exzitatorische Signale erhalten (Trepel, 2012).

Galt Morbus Parkinson langjährig als rein motorische Erkrankung mit den Kardinalsymptomen Bradykinese, Tremor und Rigor, wird er heute als komplexes Krankheitsbild verstanden mit zahlreichen nicht-motorischen Manifestationen (Langston, 2006; Pfeiffer, 2016). Dazu zählen beispielsweise Demenz, Psychosen, Depression, Schlafstörungen, Schmerzen in Muskeln und Gelenken, Obstipation, orthostatische Dysregulation, Salbengesicht und Verlust des Geruchsvermögens (Barone et al., 2009; Hussl, Seppi, & Poewe, 2013).

Bei der Diagnosestellung handelt es sich um eine klinische Diagnose. Sie wird gemäß den Kriterien der *Movement Disorder Society* gestellt. Diese setzen das Vorhandensein einer Bradykinese, d. h. einer verlangsamten Willkürmotorik, plus eines Ruhetremors und/oder Rigors (erhöhter Muskeltonus) voraus (Postuma et al., 2015). Abhängig davon, welche dieser Beschwerden überwiegen, kann man die Patienten einer Untergruppe zuordnen, die Einfluss auf die Prognose haben kann (Eggers et al., 2012): der Tremordominanz-Typ, der akinetisch-rigide Typ oder der Äquivalenz-Typ. Weiterhin existieren bestimmte Merkmale, welche die Diagnose unterstützen (z.B. das Ansprechen auf dopaminerge Medikamente) sowie Warnsignale (z.B. rasche Progression der Gangstörung) und Ausschlusskriterien (z.B. vertikale Blickparese), die Hinweise auf ein atypisches Parkinsonsyndrom liefern.

Für die medikamentöse Behandlung des Morbus Parkinson stehen mehrere Präparate zur Verfügung: Levodopa, Dopaminagonisten, MAO-B-Inhibitoren, COMT-Inhibitoren, NMDA-Antagonisten und Anticholinergika. Im Wesentlichen wirken sie dem Dopaminmangel auf unterschiedliche Weise entgegen, z.B. indem sie den Abbau des Neurotransmitters hemmen oder direkt an den Dopaminrezeptor binden. Letztendlich wird dadurch jedoch nur eine Linderung der Symptome erzielt – der Abbau der dopaminergen Zellen in der Substantia nigra lässt sich nicht aufhalten oder gar rückgängig machen. Die Wahl des Medikaments bzw. der Medikamentenkombination richtet sich u.a. nach dem Alter, der Funktionsbeeinträchtigung, dem Vorhandensein einer relevanten Gangstörung und der (subjektiven) Einschränkung im Beruf und sozialen Leben (Olanow, Watts, & Koller, 2001). Darüber hinaus trägt ein positives Ansprechen der Symptome auf eine Levodopa-Gabe zur Diagnosestellung bei, was im sog. L-

Dopa-Test geprüft wird. Hierbei werden die motorischen Parkinsonsymptome anhand eines standardisierten Bewertungsbogens (*MDS-UPDRS-Score*, Teil III) vor und nach der Gabe von Levodopa mit einer Punktzahl bewertet. Der Test fällt positiv aus, sofern eine Abnahme der Punkte von mindestens 30 Prozent stattgefunden hat (Merello, Nouzeilles, Arce, & Leiguarda, 2002). Zur Vorbereitung dieses Tests müssen alle Parkinsonmedikamente vorab abgesetzt werden, um das Ansprechen unverfälscht evaluieren zu können. Für Patienten resultiert hieraus eine Phase mit sehr schlechter Beweglichkeit, der sog. medikamentöse OFF-Zustand, wohingegen nach Einnahme der Medikamente mit Substitution des Dopaminmangels eine Phase der guten Beweglichkeit generiert wird, die medikamentöses ON genannt wird.

1.7 Untersuchung der Raumwahrnehmung

In dieser Studie wird das Körper selbstgefühl bei Parkinsonpatienten in Relation zur Objekt- und Raumwahrnehmung ausgewertet, da eine mögliche Störung dieser Funktionen die Befunde der Puppenhandillusion beeinflussen könnte.

Eine Beeinträchtigung in der Raumwahrnehmung, die nicht auf eine Läsion des Auges oder der Sehbahn zurückzuführen ist, wird als „Neglect“ bezeichnet.

Der Neglect ist ein neuropsychologisches Phänomen, bei dem „isoliert oder in Kombination [...] motorische, sensible, akustische und visuelle Reize vernachlässigt werden“ (Hacke, 2015, S.94). Dies ist nicht auf eine verminderte Bewusstseinslage oder Schädigung von Rezeptoren zurückzuführen. Vielmehr wird als Erklärung eine Aufmerksamkeitsstörung herangezogen (ebd.). Wichtiges Merkmal des Neglects ist, dass vom Betroffenen jener Ausfall nicht bemerkt wird, so dass beispielsweise nur die eine Hälfte vom Teller gegessen oder ein Bild nur zur Hälfte abgezeichnet wird.

Der uns umgebende Raum kann in drei Abschnitte unterteilt werden: Der personale Raum bezieht sich auf den vom eigenen Körper in Anspruch genommenen Bereich, der peripersonale Raum, der in „greifbarer Nähe“ ist, und schließlich der extrapersonale Raum, der über diese Reichweite hinausgeht (Vaishnavi, Calhoun, & Chatterjee, 2001). Der Neglect muss prinzipiell nicht alle diese Bereiche betreffen, sondern kann auch nur in einem oder zwei dieser be-

schriebenen Räume symptomatisch werden (Cowey, Small, & Ellis, 1994; Halligan & Marshall, 1991).

In der klinischen Praxis erkranken am häufigsten Schlaganfallpatienten an einem Neglect, der mit einem Insult des rechten Parietallappen assoziiert ist (Moscovitch & Behrmann, 1994). Es sind allerdings auch Patienten mit subkortikalen Läsionen und daraus resultierendem Neglect beschrieben worden (Villardita, Smirni, & Zappala, 1983).

Auch bei Patienten mit Parkinsonerkrankung ist die Frage nach einer möglichen Asymmetrie der Raumwahrnehmung von Interesse: Einerseits manifestieren sich die motorischen Symptome initial häufig mit deutlicher Asymmetrie, sodass es nahe liegt, dass auch die nicht-motorischen Aspekte eine Asymmetrie aufweisen könnten. Andererseits wurde in früheren Studien ein Ansprechen dieses neuropsychologischen Krankheitsbildes auf dopaminerge Medikation beobachtet (Corwin et al., 1986; Hurford, Stringer, & Jann, 1998). Im Umkehrschluss kann daher bei einer Depletion dopaminerger Neurone die Entwicklung eines zumindest mild ausgeprägten Neglects in Erwägung gezogen werden.

Die anfänglichen Vorbehalte, dass die positiven Resultate bezüglich des Neglects bei Parkinsonpatienten vielmehr auf defizitäre Exekutivfunktionen oder Schwierigkeiten bei Ausführungen von gerichteten Bewegungen als auf visuell-prozessierende Störungen an sich zurückzuführen seien, konnten beispielsweise in der Publikation von Lee, Harris, Atkinson, and Fowler (2001) durch den speziellen Versuchsaufbau widerlegt werden. Dabei zeigten vor allem die linksseitig stärker betroffenen Patienten einen geringen, aber beständigen linksseitigen Neglect, wohingegen diejenigen, die eine Lateralität nach rechts aufwiesen, ähnliche Muster wie die Kontrollprobanden gezeigt haben, und zwar eine leichte Vernachlässigung der rechten Raumseite, die – analog zur bekannten Asymmetrie bei Gesunden – als Pseudoneglect bezeichnet wird (Bowers & Heilman, 1980).

1.8 Ziel und Hypothesen

Ziel dieser Studie ist es, die Modulierbarkeit des Körperselbstgefühls von Patienten mit idiopathischer Parkinsonerkrankung im Vergleich zu altersabgestimmten, gesunden Probanden mithilfe der Puppenhandillusion zu untersuchen.

A priori könnte die Selbstattribuierung einer fremden Plastikhand bei Parkinsonpatienten sowohl (i) geringer als auch (ii) stärker gegenüber Gesunden eintreten:

(i) Frühere Untersuchungen bei Schizophreniepatienten haben – mutmaßlich aufgrund eines relativen Überschusses an Dopamin – eine im Vergleich mit gesunden Kontrollen stärkere, schneller eintretende Illusion beschrieben (Peled, Pressman, Geva, & Modai, 2003; Peled et al., 2000; Thakkar, Nichols, McIntosh, & Park, 2011). Im Umkehrschluss könnte ein Dopaminmangel eine Abschwächung der Illusion zur Folge haben. In diesem Fall könnte der Einfluss des dopaminergen Systems auf die Illusion genauer untersucht werden, indem Parkinsonpatienten sowohl im ON- als auch im OFF-Zustand untersucht werden.

Es ist hierbei allerdings zu berücksichtigen, dass die Patienten mit Schizophrenie in den genannten Studien unter neuroleptischer Therapie standen, das heißt unter Einnahme von Dopaminantagonisten, sodass die Ergebnisse von einem iatrogen herbeigeführten Dopaminmangelzustand beeinflusst sein könnten.

(ii) Alternativ könnte die Puppenhand bei Parkinsonpatienten sogar stärker ins eigene Körperbild assimiliert werden, da der Morbus Parkinson eine höhere Schwelle für die Diskriminierung von propriozeptiven und taktilen Signalen bedingt (Conte, Khan, Defazio, Rothwell, & Berardelli, 2013), mit Störungen der Raumwahrnehmung (Lee et al., 2001) und mit einer erhöhten Anfälligkeit für Halluzinationen einhergeht (Diederich, Fenelon, Stebbins, & Goetz, 2009).

Geleitet von den Ergebnissen aus Ding et al. (2017) werden in der vorliegenden Arbeit folgende Hypothesen untersucht:

- (i) Aufgrund einer erhöhten Suszeptibilität für Halluzinationen sowie einer gestörter multisensorischen Integration mit stärkerer Gewichtung

visueller Reize weisen Parkinsonpatienten im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden eine erhöhte Bereitschaft zur Puppenhandillusion auf. Diese Hypothese bezieht sich gleichermaßen auf die asynchrone Stimulationsbedingung, da bei Parkinsonpatienten auch Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zeitlich gekoppelter sensorischer Signale vorbeschrieben wurden (Artieda, Pastor, Lacruz, & Obeso, 1992).

- (ii) Da für Dopamin ein Einfluss auf die Top-down-Steuerung nachgewiesen wurde (White et al., 2014), und zwar in Richtung einer erhöhten Präzision der eingehenden Signale (K. J. Friston et al., 2012), wird sich die erhöhte Bereitschaft zur Puppenhandillusion nach Absetzen der dopaminergen Medikation (im OFF-Status) zusätzlich verstärken.

Eine Störung des Körperselbstgefühls bzw. seiner Modulierbarkeit wäre insofern von großem Interesse, als es als ein weiteres nicht-motorisches Symptom des Morbus Parkinson bei multimodalen Therapieanstrengungen Berücksichtigung finden müsste.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Kontrollen

Die Durchführung der Studie wurde unter der Nummer AZ- 45/14 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt.

Für die Studie wurden 42 Patienten mit Morbus Parkinson ohne weitere relevante neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universitätsklinik Würzburg und der zugehörigen neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik rekrutiert. Die Diagnose wurde zuvor gemäß den Kriterien der *Movement Disorder Society* gestellt (s. S.12f.). 17 dieser Patienten mit Morbus Parkinson konnten zusätzlich zum medikamentösen ON auch im medikamentösen OFF getestet werden. Hierzu wurden aus klinischer Indikation (z.B. L-Dopa-Test, Voruntersuchung für eine mögliche tiefe Hirnstimulation) alle Parkinson-Medikamente für mindestens 12h abgesetzt.

Alle Patienten haben ihre schriftliche Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung gegeben.

Zum Vergleich wurde eine überwiegend historische (n=40), zur Erzielung eines optimalen Matchings ergänzte (n=8) Kontrollgruppe aus 48 altersgematchten gesunden Probanden herangezogen. Der historische Anteil dieser Gruppe war im Rahmen einer vorausgegangenen Dissertation (Dr. Marcus Hullin) in derselben Arbeitsgruppe untersucht worden.

Die klinischen und demografischen Daten der Patienten- und Probandengruppe sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die beiden Untersuchungsgruppen sind kongruent in Bezug auf Alter, Händigkeit, Kognition und Stimmungslage. Die motorische Performance der Untergruppe ON vs. OFF unterscheidet sich signifikant.

Tabelle 1: Demographische Daten von Parkinsonpatienten und Kontrollprobanden (SD = Standardabweichung (standard deviation); IQR = Interquartilsabstand; NA = nicht verfügbar (not applicable); H&Y= Hoehn und Yahr; UPDRS_ON_42 = Unified Parkinson's Disease Rating Scale aller 42 Parkinsonpatienten im ON; UPDRS_OFF_17 = Unified Parkinson's Disease Rating Scale der 17 Parkinsonpatienten im OFF).

	Patienten	Kontrollen	Statistik	p-Wert
Anzahl	42	48		
Mittleres Alter (Jahre± SD)	64.50 ± 8.66	67.06 ± 9.75	t=1.31, df=88	.19✓
Anzahl an Rechtshändern (Anzahl an Beidhändern)	36; (6 ambidexter)	46; (2 ambidexter)	Fishers exakter Test	0.14 (2-seitig)✓
Medianer PANDA _{kognition} Wert (IQR)	25 (21–27.25)	24 (20–27)	Mann-Whitney-U	.529✓
Medianer PANDA _{Depression} Wert (IQR)	1 (0–2.25)	1 (0–2)	Mann-Whitney-U	.552✓
Lateralisierung nach links	23	N/A		
Mediane tägliche L-Dopa Äquivalenzdosis in mg (IQR)	957.5 (604.25–1258.75)	N/A		
H&Y-Stadium	1.0 – 5.0	N/A		
Medianer UPDRS_ON_42 (IQR)	25 (17–31)	N/A		
Medianer UPDRS_OFF_17 (IQR)	41 (29.5–45)	N/A	Wilcoxon-Test	.0003✓
Medianer UPDRS_ON_17 (IQR)	20 (11.5–29.5)		On vs OFF Wert: Z= -3.62	

2.2 Händigkeit

Die Händigkeit der Patienten wurde anhand einer modifizierten Variante des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) erfasst. Es sind zehn Tätigkeiten des alltäglichen Lebens aufgelistet, die unzweifelhaft mit nur einer bevorzugten Hand (-2 oder +2), mit einer bestimmten Hand ein wenig bevorzugt (-1 oder +1) oder mit beiden Händen gleichwertig (0) ausgeführt werden können. Die Werte rangieren dementsprechend von -20 für starke Linkshändigkeit bis +20 für starke Rechtshändigkeit. Bei Werten von -12 bis +12 gilt der Patient als ambidexter.

2.3 PANDA und Uhrentest

Die Punktprävalenz einer Demenz liegt bei Parkinsonpatienten bei bis zu 30%, die Inzidenzrate ist vier- bis sechsmal höher als bei Kontrollen (Aarsland & Kurz, 2010). Daher erfolgte eine orientierende kognitive Testung mittels PANDA (**PA**rkinson **NE**uropsychometric **D**ementia **A**ssessment) (Kalbe et al., 2008) und dem Uhrentest nach Shulman (Shulman, Gold, Cohen, & Zuccherro, 1993).

Der PANDA-Test besteht aus einem kognitiven Teil mit insgesamt fünf Aufgaben und einem Teil mit drei Fragen zu Stimmung, Antrieb und Interesse des Patienten, um eine eventuell vorhandene Depression mit möglichem nachteiligen Einfluss auf die Kognition zu detektieren. Dies ist wichtig, da eine Prävalenz klinisch bedeutsamer depressiver Symptome von 35% bei Patienten mit Morbus Parkinson beschrieben wurde (Reijnders, Ehrt, Weber, Aarsland, & Leentjens, 2008).

Die Bereiche exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und visuell-räumliche Fähigkeiten werden von den fünf kognitiven Aufgaben abgedeckt, welche eine Sensitivität von 90% und Spezifität von 91% für das Erkennen einer Parkinsondemenz aufweisen (Kalbe et al., 2008). Zunächst wird das so genannte „Paarassoziationslernen“ getestet. Dazu werden dreimal vier Paare von semantisch nicht verwandten Wörtern vorgelesen und nach jedem Mal unmittelbar abgerufen, nachdem nur eines dieser Wörter vorgesagt wird. Die Reihenfolge ist bei jedem Durchgang unterschiedlich. Die fünfte Aufgabe des PANDA stellt die verzögerte Abfrage dieser Wortpaare (ca. 6 bis 8min später) dar.

Bei der zweiten Aufgabe handelt es sich um einen alternierenden Wortflüssigkeitstest, bei dem der Patient innerhalb einer Minute so viele Beispiele einer Kategorie hervorbringen soll wie möglich, wobei zwischen den zwei Kategorien nach jedem Mal gewechselt wird.

Das räumliche Vorstellungsvermögen wird in der dritten Aufgabe anhand dreier Gebilde getestet, die im Prinzip gedanklich an einer Ebene gespiegelt werden und die korrekte Lösung aus vier möglichen ausgewählt werden muss.

Die vierte Aufgabe prüft das Arbeitsgedächtnis, indem eine unterschiedlich lange Reihe von Zahlen vorgelesen wird und der Patient sie in aufsteigender Reihenfolge widerzugeben hat.

Die Punktwerte werden in Abhängigkeit vom Alter (< 59 oder ≥ 60 Jahre) transformiert und können anhand von Cutoff-Werten interpretiert werden: Bis 14 Punkte ist eine demenzielle Symptomatik wahrscheinlich, bei 15 bis 17 Punkten hält man eine leichte kognitive Dysfunktion für möglich und ab 18 Punkten liegt die Leistung im Normbereich.

Bezüglich der Stimmungsfragen wird ab fünf Punkten eine depressive Stimmungslage für wahrscheinlich gehalten.

Als besonders schnell und einfach durchführbarer Screeningtest auf eine „zerebral-organische Dysfunktion“ gilt der Uhrentest (Shulman, Shedletsky, & Silver, 1986). Der Proband wird instruiert, die fehlenden Ziffern und Uhrzeiger in einen vorgezeichneten Kreis einzutragen. Die Zeiger sollen dabei die Uhrzeit „10 nach 11“ angeben. Verblüffend ist, wie dadurch bei zunächst unauffällig erscheinenden Probanden subtile kognitive Einschränkungen aufgedeckt werden können. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Zeichnen einer Uhr mehrere höhere kognitive Fähigkeiten wie z.B. visuell-räumliche Organisation und abstraktes Denken zur gleichen Zeit erfordert (Shulman et al., 1993). Das Resultat kann anschließend anhand bestimmter Kriterien einem Score von 1 („ohne Fehler“) bis 6 („keine Uhr erkennbar“) zugeordnet werden. Ein Score von ≥ 3 ist als pathologisch zu werten. Zusätzlich bietet das Zeichnen der Uhr einen orientierenden Test auf extrapersonellen Neglect (Azouvi et al., 2002), der in dieser Studie primär durch zwei weitere, unten beschriebene Tests erfasst wurde.

2.4 MDS-UPDRS III

Zur Beurteilung der motorischen Beeinträchtigung wurde Teil III der MDS-UPDRS-Skala (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease rating scale, revidierte Form des UPDRS) verwendet (Goetz et al., 2008).

Dieser Teil der Skala prüft die folgenden 18 Items, die vom Untersucher jeweils mit „0 = normal“ bis „4 = schwer ausgeprägt“ bewertet werden: Sprache, Gesichtsausdruck, Rigor, Fingertippen, Handbewegungen, Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände, Vorfußtippen, Beweglichkeit der Beine, Aufstehen vom Stuhl, Gangbild, Blockaden beim Gehen, posturale Stabilität, Körperhaltung, Bradykinesie des Körpers, Halte- und Bewegungstremor der Hände, Amplitude und Konstanz des Ruhetremors.

Abschließend wird der Patient noch einem der fünf Stadien nach Hoehn und Yahr (0: keine Anzeichen der Erkrankung bis 5: der Patient ist ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig) zugeordnet (Hoehn and Yahr, 1967).

2.5 Fragebogen zum Körper selbstgefühl

Mittels eines Fragebogens, der in vorherigen Studien schon Verwendung fand (Zeller et al., 2011), werden qualitative Fragen zum Körper selbstgefühl gestellt und in einem zweiten Teil eine Quantifizierung per Skala vorgenommen.

Zunächst wird mit drei Fragen auf bereits erlebte Asomatognosie Bezug genommen: „Zur Zeit weiß ich manchmal nicht, wo sich einer meiner Arme befindet“, „Eine Körperseite kommt mir momentan irgendwie fremd vor“ und „Neuerdings fühlt sich einer meiner Arme manchmal fremd an, als ob er nicht zu mir gehören würde“. Es werden die Antwortmöglichkeiten „nie“, „gelegentlich“ und „oft“ zur Auswahl gestellt. Wird einer Aussage zugestimmt, soll die entsprechende Körperseite angekreuzt werden. Bei den letzten beiden Fragen handelt es sich um das „momentane[...] Gefühl, wie sehr Ihre jeweilige Hand zu Ihnen gehört“ (s. Anhang). Dazu sind zwei Skalen für die jeweils rechte und linke Hand aufgetragen, die von null bis 100% reichen. Eine Abweichung von 100% wird als Störung des Körper selbstgefühls zum Zeitpunkt der Untersuchung gewertet.

2.6 Extrapersonaler Neglect

2.6.1 Letter cancellation task

Prinzipiell steigert die Kombination von einzelnen Neglecttests die Sensitivität (Azouvi et al., 2002; Norton, Jaywant, Gallart-Palau, & Cronin-Golomb, 2015). In dieser Studie wurden daher der *Letter cancellation task* und der *Line bisection task* zur Detektion eines extrapersonalen Neglects angewandt.

Seit der Verbreitung durch Albert 1973 erfreuen sich *cancellation tasks* aufgrund ihrer einfachen und schnellen Durchführbarkeit im klinischen Alltag immer größerer Beliebtheit. Dennoch ließen die Resultate lediglich eine Aussage darüber machen, ob ein Neglect vorhanden ist oder nicht – jedoch keine differenzierte Angabe über die Schwere. Rorden und Karnath haben 2010 eine Methode von Binder et al. (1992) aufgegriffen, welche die gezeigte Raumvernachlässigung mittels eines so genannten *Center of cancellation (CoC)* quantifizieren lässt. Dazu wird der Proband angewiesen, alle 60 „A's“ auf einem horizontal ausgerichteten DIN A4-Blatt – bedeckt von vielen weiteren Buchstaben – durchzustreichen (Weintraub & Mesulam, 1985). Die markierten bzw. ausgelassenen Targets können anschließend in eine von Rorden und Karnath entwickelte Software übertragen werden, woraus die mittlere horizontale Koordinate für die gefundenen „A's“ ermittelt wird (s. Link im Anhang). Um dieser subjektiven Mitte einen standardisierten Wert zuweisen zu können, wurde folgende Skalierung der Bildbreite vorgenommen: Der Abstand zwischen dem am meisten links bis zum am meisten rechts liegende Target entspricht 2. Kennzeichnet ein Proband nun ausschließlich das am weitesten links liegende „A“, erhält dieser als *CoC-Score* eine -1, bei dem am weitesten rechts liegende „A“ korrespondiert dies mit einer +1. Werden alle Targets gefunden bzw. zeigen die ausgelassenen ein symmetrisches Muster auf, resultiert ein Score von null (Rorden & Karnath, 2010). Den Cutoff-Wert für das Vorliegen eines Neglects definierten Rorden und Karnath mit 0,083 (ebd.).

2.6.2 Landmark task

Der zweite Test, der einen Hinweis auf eine asymmetrische Raumwahrnehmung geben kann, ist der *Landmark task* nach Milner, Harvey, Roberts, and Forster (1993). Im Gegensatz zum klassischen *Line bisection task*, bei dem die Mitte einer aufgemalten Linie vom Probanden einzuzeichnen ist, werden nach Milner et al. 20 bereits geteilte Linien präsentiert und nach der vom Probanden kürzer wahrgenommenen Seite gefragt. Die Linien sind 20cm lang und 1,5mm breit und jeweils in der Mitte eines horizontal ausgerichteten DINA4-Blatts aufgedruckt. Den *Landmark* stellt ein vertikaler Strich von 10mm Länge und 1mm Breite dar, der eine Anzahl von 10 horizontalen Linien 1, 2, 3, 4 oder 5mm nach rechts oder links abweichend von der genauen Mitte im rechten Winkel teilt. Die restlichen 10 Linien sind genau mittig geteilt und sollen dennoch vom Probanden nach der subjektiv wahrgenommenen kürzeren Seite kategorisiert werden. Lediglich diese 10 Antworten kommen zur Auswertung, wobei eine Abweichung von der zufällig zu erwartenden 50:50-Verteilung auf eine Asymmetrie der Raumwahrnehmung hinweisen kann.

2.7 Puppenhandillusion

Der Versuchsaufbau orientiert sich an der ursprünglich beschriebenen horizontalen Anordnung (Botvinick & Cohen, 1998). Zwei Holzkästen, die jeweils 20cm breit, 30cm tief und 10cm hoch sind, sind an ihrer Längsseite aneinander geschraubt. Die kurzen Seitenflächen enthalten Öffnungen, damit der Proband von der einen Seite seine Hand in einen der Kästen legen und der Versuchsleiter von der anderen den Pinsel heranführen kann. Außerdem sind die oberen Flächen offen, um den Blick auf die Puppenhand zu gewähren. Diese oberen Öffnungen lassen sich unabhängig voneinander abdecken. Zusätzlich befindet sich auf der einen Seite senkrecht zu den Kästen eine Holzplatte, die den Versuchsleiter während der Durchführung verdeckt (s. Abbildung 2 für eine schematische Darstellung).

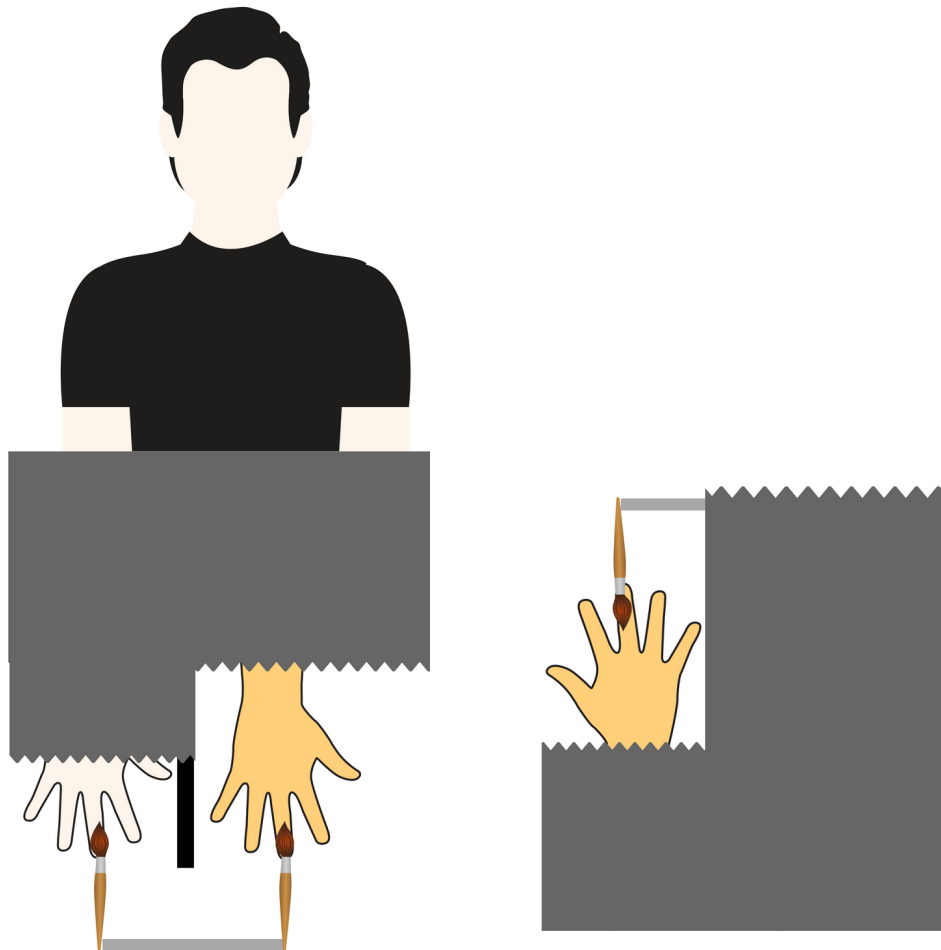


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus. Auf dem linken Bild wird die Probandenhand (hell) zeitgleich mit der Puppenhand (ocker) berührt. Dabei kann der Proband nur das Bestreichen der Puppenhand sehen, während seine eigene Hand verdeckt bleibt (siehe Darstellung rechts).

Zuerst wird der sitzende Proband gebeten, eine seiner Hände durch die Öffnung in den vor ihm stehenden Kasten zu führen, wobei der Zeigefinger auf einem 3x2,5cm großen Rechteck zu liegen kommt. Die rechte Hand gelangt dabei in den vom Probanden aus gesehenen rechten Kasten und vice versa. Somit wird gewährleistet, dass die Puppenhand in dem danebenliegenden Kasten medial der echten Hand und mittig vor dem Probanden positioniert ist. Damit befindet sich die Puppenhand im „peripersonalen Raum“ und erfüllt damit eine Bedingung zur Induktion der RHI (Preston, 2013).

Der Zeigefinger der korrespondierenden Puppenhand kommt ebenfalls auf einem Rechteck zu liegen und weist dadurch einen Abstand von 17 cm zur Pro-

bandenhand auf. Dies entspricht nach Lloyd (2007) demjenigen Abstand, bei dem die höchsten Bewertungen bezüglich der Illusion erzielt wurden.

Der Arm des Probanden wird mit einem schwarzen Tuch zugedeckt, um eine visuelle Kontrolle der Armposition auszuschließen.

Beide Deckel werden nun geschlossen und verdecken die Hände. Der Proband wird angewiesen, anhand eines am Oberrand des Kastens in Links-rechts-Richtung angelegten Maßbandes seinen eigenen Mittelfinger zu lokalisieren und die entsprechende Ziffer zu benennen. Der gleiche Vorgang findet unmittelbar nach der Durchführung des Versuchs mit einer verschobenen Skala statt. Durch das Verschieben der Skala muss sich der Proband erneut konzentrieren und wiederholt nicht nur die Zahl aus der vorangegangenen Abfrage. Die ermittelte Differenz der Positionen vor und nach dem Versuch ergibt eine Abweichung der wahrgenommenen Fingerlokalisierung in Richtung der Puppenhand (+) oder von ihr weg (-), den so genannten propriozeptiven Drift.

Während des Experiments wird einzig der Deckel oberhalb der Puppenhand geöffnet, welche vom Probanden fixiert werden soll. Für zwei Minuten finden dann die Berührungen von Zeige-, Mittel- und Ringfinger statt, und zwar vom Fingerknöchel bis zur Fingerspitze mit einer Frequenz von ungefähr einer Berührung pro Sekunde.

Der Versuch besteht aus insgesamt vier Durchgängen, zwei pro Seite, in randomisierter Reihenfolge. Auf jeder Seite findet ein Durchgang mit synchronen Pinselstrichen an der eigenen und der Puppenhand statt. Diese Synchronität wird gewährleistet, indem zwei durch ein Plexiglasrohr fixierte und parallel ausgerichtete Borstenpinsel verwendet werden.

Als Kontrollbedingung werden die Finger zeitlich asynchron berührt.

Nach jedem Versuchsdurchgang wird ein Fragebogen mit neun Aussagen zum Erleben der Illusion vorgelegt (s. Anhang). Der Proband drückt seine Zustimmung oder Ablehnung dieser Aussagen unter Verwendung einer siebenstufigen Likert-Skala aus ((+++) stark bejahend bis (---) stark dementierend). In der statistischen Auswertung rangieren daher die Antworten von 1 (---) bis 7

(+++). Die Reihenfolge der Fragen variiert zwischen den vier Versuchsdurchgängen zufällig.

Die erste publizierte Puppenhandillusions-Studie hat gezeigt, dass den Items 1, 2 und 3 bei stattgehabter Illusion signifikant positive Werte zugeordnet werden (Botvinick & Cohen, 1998). Der Mittelwert der Scores dieser drei Fragen (Illusionsscore) wurde als subjektives Maß für die Illusion verwendet. Der Mittelwert aus den Items 4 bis 9, welche als Fragen ohne direkten Zusammenhang zum Illusionserleben aufgefasst werden, dienen als Kontrolle (*foil score*) (Zeller & Hullin, 2018).

Abbildung 3 gibt einen grafischen Überblick über den Ablauf der Studie.

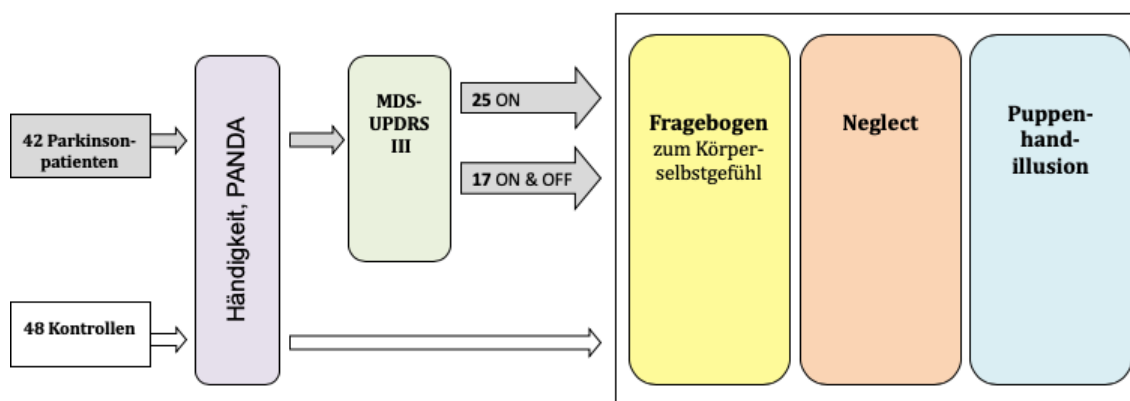


Abbildung 3: Übersicht über den Ablauf der Studie

2.8 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mithilfe von IBM® SPSS® Statistics vorgenommen. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgelegt.

Die Vergleiche zwischen der Parkinson- und Probandengruppe bezüglich des propriozeptiven Drifts und des Fragebogens erfolgten mithilfe einer Verallgemeinerten Schätzungsgleichung (GEE, *Generalized Estimating Equations*). Diese Wahl ist darauf zurückzuführen, dass bei einer ANOVA der Umstand, dass an ein und derselben Person die vier Versuche ausgeführt wurden, sondern auch 4x42 bzw. 4x48 Probanden jeweils einen Versuch hätten ausführen können, nicht berücksichtigt ist. Diesem Aspekt der Wiederholung wird bei An-

wendung der so genannten Verallgemeinerten Schätzungsgleichungen in der Rechnung getragen.

Die statistische Auswertung innerhalb einer Gruppe, z.B. in der Parkinsongruppe der Vergleich zwischen ON- und OFF-Status, erfolgte bei normalverteilten Daten mittels gepaarten t-Tests bzw. bei nicht-normalverteilten Daten mittels Wilcoxon-Vorzeichenrangtest.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische und neuropsychologische Charakterisierung der Parkinsonpatienten und der Kontrollgruppe

3.1.1 Klinische Parkinsontypen und Lateralisierung

Die Verteilung der unterschiedlichen Parkinson-Untergruppen sowie der stärker betroffenen Körperhälfte sind in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt. Unter den 42 Patienten überwiegt der akinetisch-rigide Typ mit 50%, gefolgt vom Äquivalenz-Typ mit 35,7% und dem Tremordominanz-Typ mit 14,3%.

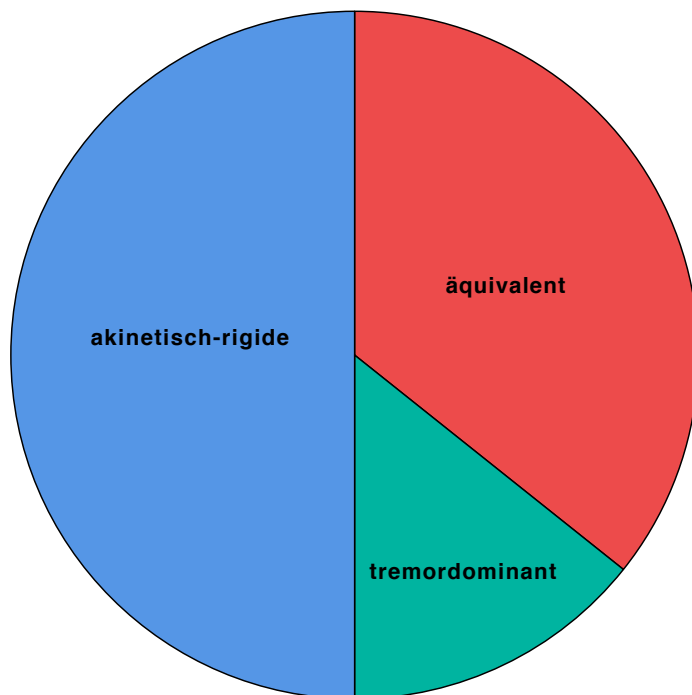


Abbildung 4: Verteilung der drei klinischen Parkinsontypen (n=42)

Bei 54,8% der Patienten war die linke Körperseite stärker von der Parkinsonsymptomatik betroffen (s. Abbildung 5).

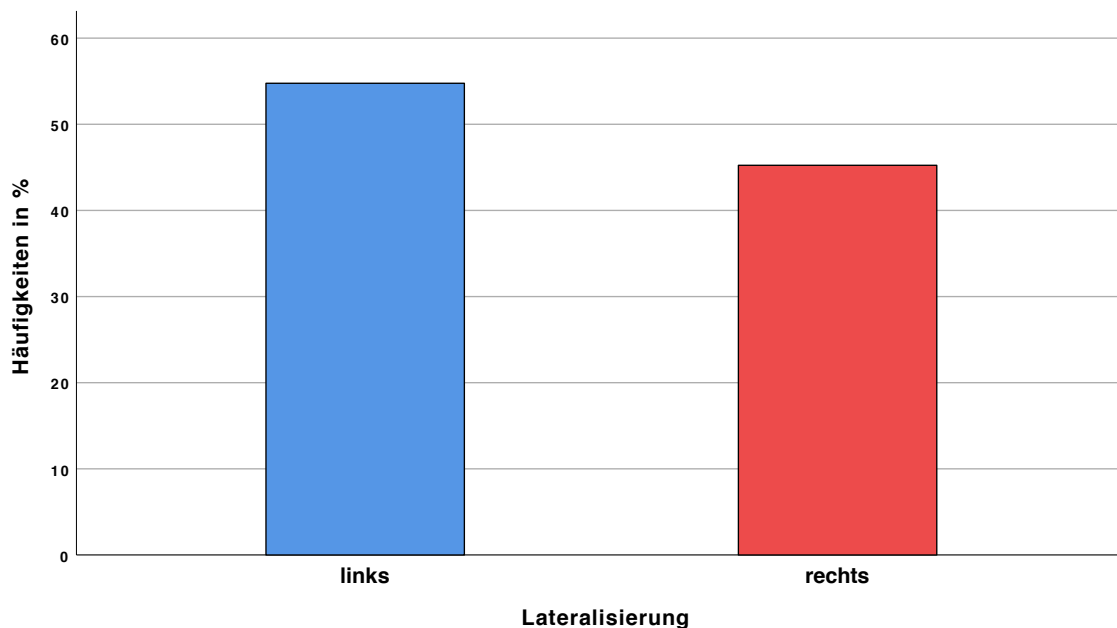


Abbildung 5: Seitenbetonung der Parkinsonsymptomatik (stärker betroffene Körperhälfte)

3.1.2 MDS-UPDRS III

Der Medianwert des Tests auf Motorik lag bei den Parkinsonpatienten bei 25 Punkten (IQR 17 bis 31) und ist damit bei einer maximal möglichen Punktzahl von 72 Punkten in einem moderaten Krankheitsstadium anzusiedeln. Der angegebene Interquartilsabstand gibt allerdings einen Hinweis darauf, dass die Wertungen breit streuen und damit unterschiedlich stark betroffene Patienten in dieser Studie vertreten sind.

3.1.3 PANDA und Uhrentest

Anhand des PANDA und Uhrentests konnte mehrheitlich eine klinisch relevante Demenz ausgeschlossen werden (s. Tabelle 2). Lediglich vier Parkinsonpatienten lagen mit 14 (3 Patienten) und 13 Punkten (1 Patient) bereits knapp in dem Bereich, welcher auf eine Demenz hindeutet. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich bei der gesunden Kontrollgruppe mit jeweils einem Probanden bei 11, 13 und 14 Punkten.

Tabelle 2: Verteilung der Punktzahlen im PANDA-Demenztest von Parkinsonpatienten und Gesunden

PANDA-Kognition	Interpretation	Parkinson (n=42)	Kontrollen (n=48)
≥18 Punkte	Leistung normwertig	35 (83,3%)	43 (89,6%)
15-17 Punkte	Leichte kognitive Dysfunktion	3 (7,1%)	2 (4,2%)
≤14 Punkte	Demenz wahrscheinlich	4 (9,5%)	3 (6,3%)

In Tabelle 3 wird die Verteilung der Ergebnisse des orientierenden Depressivitätstests aufgeführt. Sowohl bei den Patienten als auch bei den Gesunden lag bei zwei Probanden der Verdacht auf eine depressive Stimmungslage nahe.

Tabelle 3: Verteilung der Punktzahlen im PANDA-Depressionstest von Parkinsonpatienten und Gesunden

PANDA-Stimmung	Interpretation	Parkinson (n=42)	Kontrollen (n=48)
0-4 Punkte	Depression unwahrscheinlich	40 (95,2%)	46 (95,8%)
5-9 Punkte	Depression wahrscheinlich	2 (4,8%)	2 (4,2%)

Der Uhrentest nach *Shulman* fiel bei sechs der Parkinsonpatienten sowie vier der Kontrollprobanden pathologisch aus (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Verteilung der Punktzahlen im Uhrentest als Hinweis auf eine Demenz bei Parkinsonpatienten und Kontrollen

Uhrentest	Interpretation	Parkinson (n=42)	Kontrollen (n=48)
1-2 Punkte	Leistung normwertig	36 (85,7%)	44 (91,7%)
≥3 Punkte	pathologisch	6 (14,3%)	4 (8,3%)

3.1.4 Händigkeit

In der Gruppe der Parkinsonpatienten waren gemäß Oldfield-Inventory 36 Testpersonen rechtshändig, sechs beidhändig.

In der Kontrollgruppe erwiesen sich 46 der Gesunden als rechtshändig und zwei als beidhändig.

3.1.5 Körperselbstgefühl

Für das spontane Körperselbstgefühl ergaben sich bei neun der Patienten mit Morbus Parkinson von der Norm abweichende Antworten (s. Tabelle 5) – und zwar beantworteten drei der Patienten mindestens eine der drei qualitativen Fragen mit „gelegentlich rechts“ sowie fünf weitere Teilnehmer mit „gelegentlich links“. Nur vier dieser acht Patienten markierten auch auf der Skala ein von 100% abweichendes Zugehörigkeitsgefühl ihrer entsprechenden Hand. Ein Patient gab nur auf der Skala ein 90%-iges Gefühl seiner linken Hand an, während er in den drei vorausgegangenen Fragen das Vorkommen eines abweichenden Körperselbstgefühls für einen Arm/eine Körperseite verneinte.

Die als abnorm angegebene Seite stimmte stets mit der von der Parkinsonerkrankung stärker betroffenen Seite überein.

Tabelle 5: Verteilung der Antworten auf dem Fragebogen zum Körperselbstgefühl bei den Parkinsonpatienten (n=42)

Pat.nr.	„gelegentlich rechts“	„gelegentlich links“	Handzugehörigkeit auf Skala <100%
Park_02	x		
Park_04		x	Linke Hand 50%
Park_13		x	Linke Hand 80%
Park_16		x	
Park_17	x		
Park_19		x	Linke Hand 90%
Park_22	x		
Park_32		x	Linke Hand 70%
Park_33			Linke Hand 90%

Bei der Kontrollgruppe gab ein Proband an, gelegentlich nicht zu wissen, wo sich einer seiner Arme befinde, sowie ein weiterer, dass seine linke Hand momentan nur zu 80% zu ihm gehöre.

3.1.6 Neglect

Von allen 60 vorhandenen „A's“ im *Letter cancellation task* betrug in der Parkinsongruppe der Medianwert der gefundenen 58 (IQR 56,75 bis 59). Das gleichzeitig errechnete mediane *Center of cancellation* lag bei -0,002 (IQR -0,017 bis 0,001). Da der Interquartilbereich nur geringfügig um den Wert null streut und damit die subjektive Mitte mehrheitlich zentriert war, ergab sich unter Verwendung dieser Durchstreichaufgabe kein Hinweis auf einen Neglect bei den Teilnehmern.

42,9% der 42 Teilnehmer entschieden sich bei den zehn genau mittig geteilten Linien im *Landmark task* häufiger – d.h. mindestens sechsmal – für die linke Seite. 40,5% erachteten die rechte Seite als kürzer und bei 16,7% war die Auswahl ausgeglichen, d.h., dass sie sich fünfmal für die eine und fünfmal für die andere Seite entschieden (Abweichungen von 100% sind rundungsbedingt). Die Einschätzung „linke Seite kürzer“ wurde zwar am häufigsten abgegeben, allerdings unterschied sich die Anzahl an Linksentscheidungen nicht von einer rein zufälligen, d.h. 50:50-Verteilung (Mittelwert=51,19; Standardabweichung=27,25; Testwert=50; $p=0,778$).

In der Kontrollgruppe lag der Median der gefundenen „A's“ bei 60 (IQR 59 bis 60) und dementsprechend das *Center of cancellation* bei null, sodass keine Tendenz zur visuellen Vernachlässigung einer Raumhälfte bei den Gesunden vorlag.

Die Kontrollprobanden entschieden sich bei den zehn mittig geteilten Linien im *Landmark task* häufiger für die linke Seite, und zwar 54,2%. Für die rechte Seite waren es 25% und 20,8% für beide Seiten gleich häufig. Im Gegensatz zu der Parkinsongruppe ist bei den Kontrollprobanden ein knapp signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit an Linksentscheidungen und einer 50:50-Verteilung zu verzeichnen (Mittelwert=57,92; Standardabweichung=26,73;

Testwert=50; $p=0,046$), was einen relativen Hemineglect nach links in dieser Kohorte annehmen lässt.

3.2 Vergleich der Puppenhandillusion zwischen Parkinsonpatienten und Kontrollen

3.2.1 Propriozeptiver Drift

3.2.1.1 Verallgemeinerte Schätzungsgleichungen

Wird die Abweichung von der tatsächlichen Lage des Mittelfingers als abhängige Variable und die dichotomen Ausprägungen „Vorliegen von Parkinson“, „Synchronität“ und „stimulierte Seite“ als Haupteffekte sowie die Interaktion von Parkinson mit der Stimulationsart in das Modell der Verallgemeinerten Schätzungsgleichungen aufgenommen, so erhält man folgendes Ergebnis (s. Tabelle 6): Parkinsonpatienten erfahren global betrachtet eine signifikant höhere Abweichung als die Kontrollen (Regressionskoeffizient $B=1,039$; $p=0,015$). Es besteht kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen dem Vorliegen der Erkrankung und der Stimulationsart (Regressionskoeffizient $B=0,219$; $p=0,647$), sodass die Aussage getroffen werden kann, dass bei Parkinsonpatienten unabhängig davon, ob sie synchron oder asynchron stimuliert werden, eine größere Abweichung als bei Gesunden resultiert. Aus diesem Grund ist in diesem Modell das synchrone Bestreichen isoliert betrachtet nicht mit einem signifikant höheren Drift assoziiert (Regressionskoeffizient $B=0,453$; $p=0,077$).

Hinsichtlich des möglichen Einflusses der stimulierten Seite auf den propriozeptiven Drift ergab sich keine statistische Signifikanz (Regressionskoeffizient $B=0,122$; $p=0,637$).

Tabelle 6: Statistische Auswertung mittels Verallgemeinerten Schätzungsgleichungen. Abhängige Variable: propriozeptiver Drift. Modell: Parkinson, Synchronität, Seite, Parkinson*Synchronität. Signifikante Werte sind rot markiert ($p < 0,05$). a. Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist.

Parameter	Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	95% Wald-Konfidenzintervall		Hypothesentest		
			Unterer Wert	Oberer Wert	Wald-Chi-Quadrat	df	Sig.
(Konstanter Term)	,335	,2003	-,058	,727	2,794	1	,095
Parkinson	1,039	,4274	,201	1,876	5,905	1	,015
Kontrollen	0 ^a
synchron	,453	,2566	-,050	,956	3,118	1	,077
asynchron	0 ^a
links	,122	,2593	-,386	,630	,222	1	,637
rechts	0 ^a
Parkinson*synchron	,219	,4793	-,720	1,159	,210	1	,647
Parkinson*asynchron	0 ^a
Kontrollen*synchron	0 ^a
Kontrollen*asynchron	0 ^a
(Skala)	7,735						

In einer innerhalb der Parkinsongruppe durchgeführten Verallgemeinerten Schätzungsgleichung mit der Frage nach einem möglichen Einfluss des Bestreichens der von der Parkinsonsymptomatik stärker betroffenen Seite auf den propriozeptiven Drift ergab sich keine statistische Signifikanz (Regressionskoeffizient $B=0,089$; $p=0,831$).

3.2.1.2 Vergleiche innerhalb der Parkinson- und Kontrollgruppe

Die Unterschiede innerhalb der Gruppe zwischen den synchronen und asynchronen Versuchsbedingungen wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichenrangtest vorgenommen. In Abbildung 6 ist der propriozeptive Drift unter den vier Versuchsbedingungen (rechts-synchron, rechts-asynchron, links-synchron und links-asynchron) bei Parkinsonpatienten und Gesunden dargestellt.

Innerhalb der gesunden Kontrollgruppe war ein Unterschied zwischen rechts-synchron und rechts-asynchron zu verzeichnen ($p_{\text{rechts}}=0,025$; $p_{\text{links}}=0,227$).

Innerhalb der Parkinsongruppe lag hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen (synchron vs. asynchron) vor ($p_{\text{rechts}}=0,061$; $p_{\text{links}}=0,078$).

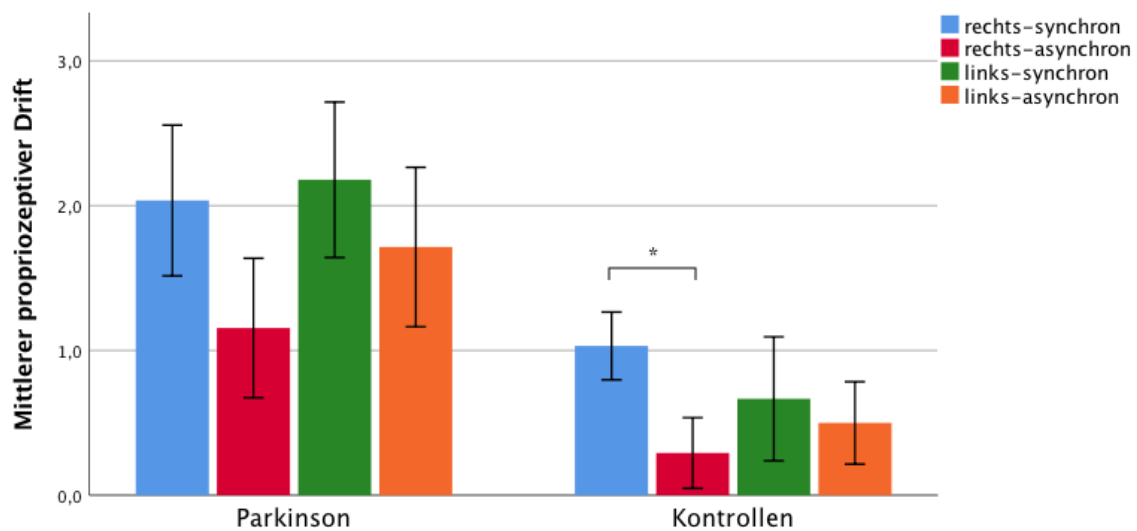


Abbildung 6: Durchschnittlicher propriozeptiver Drift in den vier Versuchsanordnungen rechts-synchron, rechts-asynchron, links-synchron und links-asynchron von Parkinsonpatienten (n=42) und Kontrollen (n=48). Signifikante Unterschiede sind mit * markiert ($p=0,025$). Die Fehlerbalken entsprechen dem einfachen Standardfehler des Mittelwerts (standard error of the mean).

3.2.2 Illusionsscore

3.2.2.1 Verallgemeinerte Schätzungsgleichungen

Sowohl in der Parkinson- als auch in der Kontrollgruppe war ein signifikant höherer Illusionsscore als *foil score* zu verzeichnen (Patienten: $3,32 \pm 1,81$ vs. $2,06 \pm 1,45$, $p < 0,001$; Kontrollen: $2,86 \pm 1,50$ vs. $1,57 \pm 1,09$, $p < 0,001$).

In Tabelle 7 ist die statistische Auswertung des Fragebogens mittels Verallgemeinerten Schätzungsgleichungen aufgeführt. Als Haupteffekte wurden das Vorhandensein der Parkinsonerkrankung, Synchronität und die stimulierte Seite, die jeweils zwei Ausprägungen annehmen konnten, gewählt. In Analogie

zum propriozeptiven Drift wurde auch der Illusionsscore auf Abhängigkeit von einer möglichen Interaktion des Vorhandenseins der Erkrankung mit der Stimulationsart hin überprüft.

Die zunächst eindeutig erscheinenden Ergebnisse, dass sowohl die Erkrankung (Regressionskoeffizient $B=1,679$; $p<0,001$) als auch synchrones Bestreichen (Regressionskoeffizient $B=2,115$; $p<0,001$) immer höhere Zustimmung auf dem Fragebogen erzielen würden, werden aufgrund des signifikanten Interaktionseffekts dieser beiden Parameter verworfen (Regressionskoeffizient $B=-2,436$; $p<0,001$). Das bedeutet, dass der einzelne Parameter keine Vorhersage über den Illusionsscore liefert, sondern der Einfluss der Variable „Erkrankung“ stets mit der Stimulationsart zusammen betrachtet werden muss. In diesem Fall zeigen die Parkinsonpatienten demnach in der synchronen Bedingung signifikant weniger Zustimmung als die Kontrollen (Regressionskoeffizient $B=-2,436$; $p<0,001$). Daraus folgt im Umkehrschluss, dass sie aufgrund des bestehenden Interaktionseffekts in der asynchronen Bedingung mehr affirmative Antworten als Gesunde geben. Diese Abhängigkeit ist in Abbildung 7 nochmals aufgetragen.

Die stimulierte Seite lieferte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Beantwortung des Fragebogens (Regressionskoeffizient $B=-0,48$; $p=0,719$).

Tabelle 7: Statistische Auswertung mittels Verallgemeinerten Schätzungsgleichungen. Abhängige Variable: Illusionsscore. Modell: Parkinson, Synchronität, Seite, Parkinson*Synchronität. Signifikante Werte sind rot markiert ($p < 0,05$). a. Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist.

Parameter	Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	95% Wald-Konfidenzintervall		Hypothesentest		
			Unterer Wert	Oberer Wert	Wald-Chi-Quadrat	df	Sig.
(Konstanter Term)	1,830	,2034	1,431	2,228	80,902	1	,000
Parkinson	1,679	,3495	,994	2,364	23,063	1	,000
Kontrollen	0 ^a
synchron	2,115	,2725	1,580	2,649	60,205	1	,000
asynchron	0 ^a
links	-,048	,1339	-,311	,214	,129	1	,719
rechts	0 ^a
Parkinson*synchron	-2,436	,3120	-3,047	-1,82	60,975	1	,000
Parkinson*asynchron	0 ^a
Kontrollen*synchron	0 ^a
Kontrollen*asynchron	0 ^a
(Skala)	4,079						

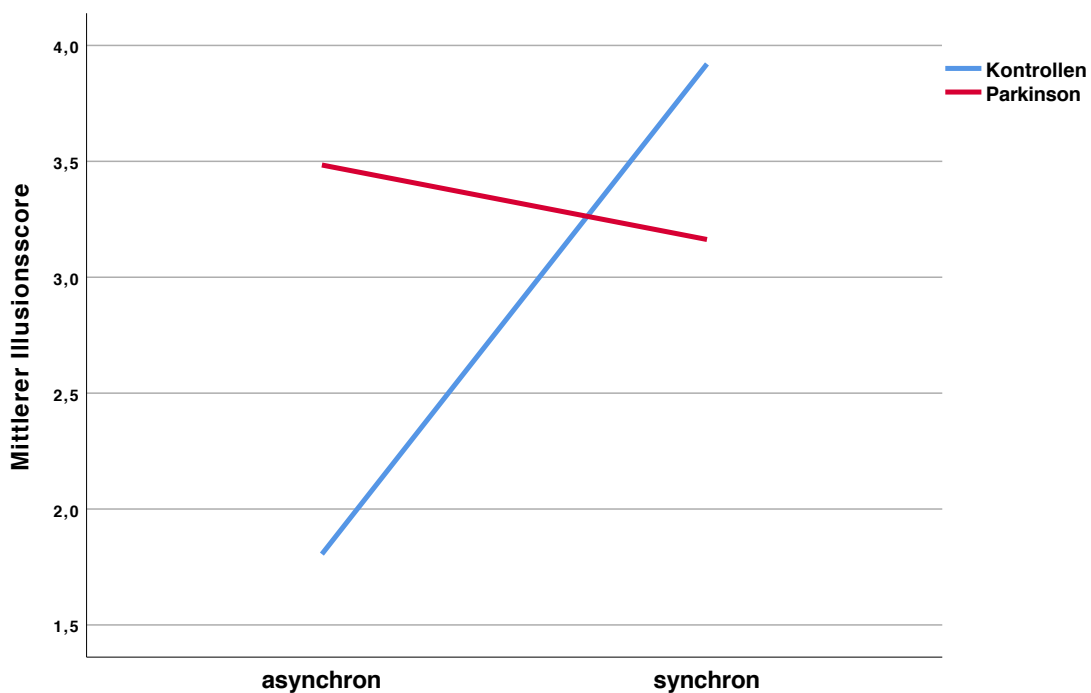


Abbildung 7: Interaktionsgraph für den mittleren Illusionsscore. Parkinson*Synchronität

In einer innerhalb der Parkinsongruppe durchgeführten Verallgemeinerten Schätzungsgleichung mit der Frage nach einem möglichen Einfluss des Bestreichens der von der Parkinsonsymptomatik stärker betroffenen Seite auf den Illusionsscore ergab sich keine statistische Signifikanz (Regressionskoeffizient $B=0,190$; $p=0,403$).

3.2.2.2 Vergleiche innerhalb der Parkinson- und Kontrollgruppe

In Abbildung 8 sind die Illusionsscores von Parkinsonpatienten und Gesunden anhand eines Säulendiagramms aufgetragen. Die Unterschiede innerhalb einer Gruppe wurden aufgrund nicht-parametrischer Daten mittels Wilcoxon-Vorzeichenrangtest ermittelt.

Innerhalb der gesunden Gruppe zeigte sich, wie erwartet, ein signifikant höherer Illusionsscore für die rechte und linke synchrone Bedingung ($p_{\text{rechts}} < 0,001$; $p_{\text{links}} < 0,001$).

Innerhalb der Parkinsongruppe zeigten sich für den Illusionsscore keine signifikanten Unterschiede zwischen den synchronen und asynchronen Bedingungen ($p_{\text{rechts}} = 0,069$; $p_{\text{links}} = 0,124$).

Im Vergleich zum propriozeptiven Drift (s. Abbildung 6) fällt eine deutlich geringere Varianz der Illusionsscores bei den Parkinsonpatienten auf (rechts-synchron: $V_{\text{Drift}} = 11,4 \rightarrow V_{\text{Illusionsscore}} = 4,0$; rechts-asynchron: $V_{\text{Drift}} = 9,8 \rightarrow V_{\text{Illusionsscore}} = 4,6$; links-synchron: $V_{\text{Drift}} = 12,1 \rightarrow V_{\text{Illusionsscore}} = 4,8$; links-asynchron: $V_{\text{Drift}} = 12,7 \rightarrow V_{\text{Illusionsscore}} = 4,6$).

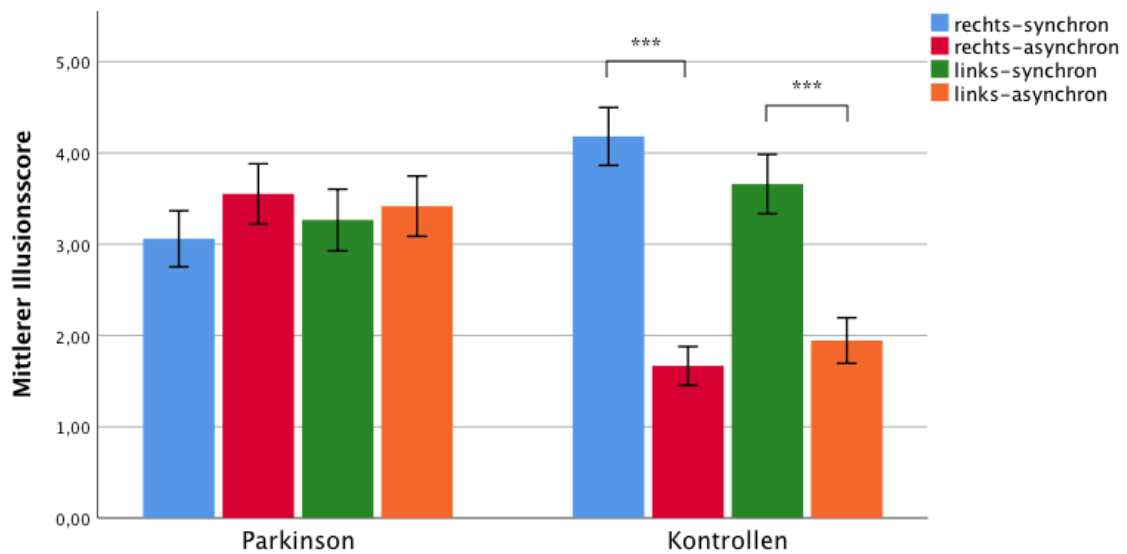


Abbildung 8: Mittlerer Illusionsscore (Mittelwert der Fragen 1-3) von Parkinsonpatienten (n=42) und Kontrollen (n=48) in den vier Versuchsanordnungen rechts-synchron, rechts-asynchron, links-synchron und links-asynchron. Signifikante Werte sind mit * ($p < 0,001$) markiert. Die Fehlerbalken entsprechen dem einfachen Standardfehler des Mittelwerts (standard error of the mean).**

3.3 Vergleiche innerhalb der Patientenkohorte – ON versus OFF

3.3.1 MDS-UPDRS III

17 der 42 Parkinsonpatienten konnten auch im OFF untersucht werden. Der mediane MDS-UPDRS-III-Score im OFF lag mit 41 Punkten (IQR 29,5 bis 45) signifikant höher als im ON (20 Punkte; IQR 11,5 bis 29,5; $p = 0,0003$).

3.3.2 Körperselbstgefühl

Der Fragebogen zum spontanen Körperselbstgefühl konnte aufgrund schwerwiegender OFF-Symptomatik nur bei 15 der 17 Patienten im OFF durchgeführt werden.

Die qualitativen Fragen zum Körperselbstgefühl waren in dieser Untergruppe im OFF ohne Auffälligkeiten. Bei der Quantifizierung des aktuellen KSG gaben 4 der 15 Patienten im OFF-Status eine von 100% abweichende Zugehörigkeit ihrer Hand bzw. Hände auf der Skala an. 3 von ihnen ordneten ihren beiden Händen nur 80% zu, wobei einer von ihnen zuvor im ON-Zustand die qualitativen Fragen pathologisch beantwortet hat (rechter Arm und rechte Körperseite fühlten sich gelegentlich fremd an). Zuletzt trat bei einem Patienten bei noch im ON-Zustand unauffälliger Beantwortung des Körperselbstgefühl-Fragebogens eine Abnahme der Zugehörigkeit der linken Hand auf (s. Tabelle 8), welches in diesem Fall gleichermaßen die von der Parkinsonsymptomatik stärker betroffene Seite war.

Tabelle 8: Verteilung der pathologischen Antworten des KSG-Fragebogens innerhalb der OFF-Untergruppe im Vergleich zur ON-Untersuchung

	Qualitative Fragen patholog.	Beide Hände 80%	Linke Hand 70%
ON (n=15)	1	0	0
OFF (n=15)	0	3	1

3.3.3 Neglect

Auch die Neglectuntersuchungen konnten im OFF nur an 14 Patienten aufgrund schwerwiegender Symptomatik durchgeführt werden. Der Median der gefundenen „A's“ lag bei 59 (IQR 58,75 bis 59,25), das *Center of cancellation* bei null (IQR -0,0070 bis 0,0105). Da auch hier das CoC nur geringfügig um den Wert null streut, ergab sich kein Hinweis auf einen Neglect im OFF-Status.

Bei der forcierten Entscheidung für eine kürzere Seite der mittig geteilten Linien schätzten 64,3% die rechte sowie 28,6% die linke Seite als kürzer ein. Bei 7,1% war die Auswahl genau ausgeglichen (s. Tabelle 9).

Die Einschätzung „rechte Seite kürzer“ wurde zwar am häufigsten abgegeben, die Anzahl an Rechtsentscheidungen unterschied sich allerdings nicht von einer rein zufälligen, d.h. 50:50-Verteilung (Mittelwert=55,71; Standardabweichung=26,81; Testwert=50; p=0,439).

6 dieser 14 Teilnehmer gaben nun im OFF eine andere Seite als zuvor im ON an. Dabei ließ sich kein Zusammenhang zu der vom Parkinson stärker betroffenen Seite (Lateralisierung) feststellen.

Tabelle 9: Verteilung der forcierten Entscheidungen im *Landmark task* und der Lateralisierung in der OFF-Untergruppe (n=14); PD = *Parkinson's disease*

	ON (n=14)	OFF (n=14)	PD-Lateralisierung
Rechts	5 (35,7%)	9 (64,3%)	8 (57,1%)
Links	6 (42,9%)	4 (28,6%)	6 (42,9%)
Gleich	3 (21,4%)	1 (7,1%)	/

3.3.4 Puppenhandillusion

3.3.4.1 Propriozeptiver Drift

Im direkten Vergleich des mittleren propriozeptiven Drifts der 17 Patienten im ON- und OFF-Status ließ sich im t-Test für gepaarte Stichproben sowie im Wilcoxon-Vorzeichenrangtest (für die nicht-normalverteilten Daten in der rechts-asynchronen Bedingung) kein signifikanter Unterschied ausmachen ($T_{\text{rechts-simultan}} = -0,118$; $p_{\text{rechts-simultan}} = 0,908$; $p_{\text{rechts-asynchron}} = 1,000$; $T_{\text{links-simultan}} = -0,463$; $p_{\text{links-simultan}} = 0,650$; $T_{\text{links-asynchron}} = -1,178$; $p_{\text{links-asynchron}} = 0,256$). Betrachtet man Abbildung 9, in der diese Werte aufgetragen sind, scheint allerdings die Tendenz vorzuliegen, im OFF-Status einen größeren Drift zu erfahren. Des Weiteren fällt bei Inspektion der Daten auf, dass die Streuung der Ergebnisse nach Absetzen der Medikamente zunimmt ($V_{\text{rechts-simultan}} = 17,7 \rightarrow V_{\text{rechts-simultan_OFF}} = 20,6$; $V_{\text{rechts-asynchron}} = 15,4 \rightarrow V_{\text{rechts-asynchron_OFF}} = 39,1$; $V_{\text{links-simultan}} = 16,8 \rightarrow V_{\text{links-simultan_OFF}} = 21,8$; $V_{\text{links-asynchron}} = 8,8 \rightarrow V_{\text{links-asynchron_OFF}} = 14,6$).

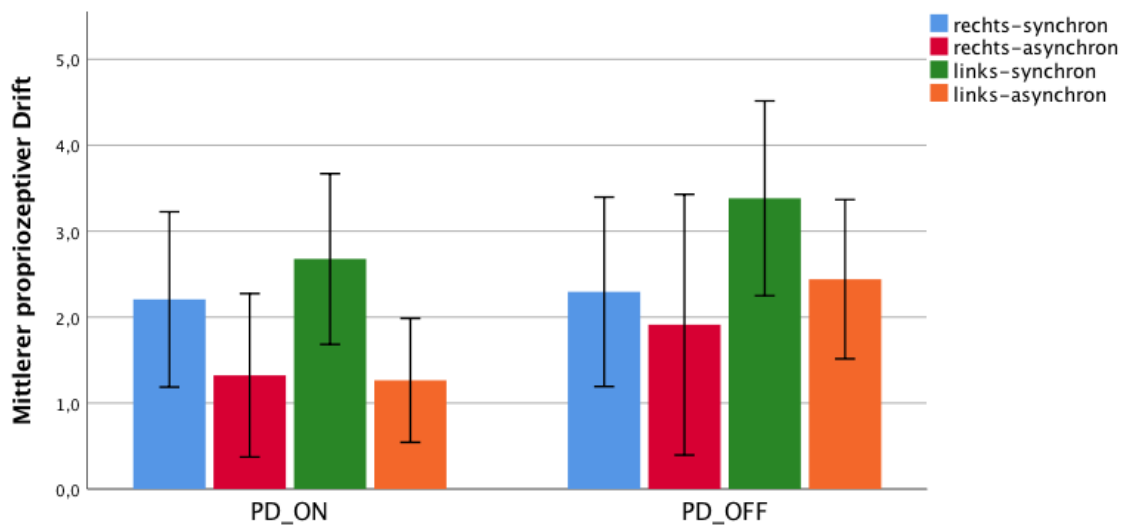


Abbildung 9: Mittlerer propriozeptiver Drift im ON und OFF in den vier Versuchsbedingungen rechts-synchron, rechts-asynchron, links-synchron und links-asynchron; n=17. Die Fehlerbalken entsprechen dem einfachen Standardfehler des Mittelwerts (standard error of the mean).

3.3.4.2 Illusionsscore

Auch der Vergleich der Beantwortung der RHI-Fragebögen mittels t-Test bei verbundenen Stichproben (für die normal verteilte rechte Seite) bzw. Wilcoxon-Vorzeichenrangtest (für die linke Seite) erbrachte keine Evidenz, dass ein Unterschied zwischen ON- und OFF-Status vorliegt ($T_{\text{rechts-simultan}} = -0,815$; $p_{\text{rechts-simultan}} = 0,427$; $T_{\text{rechts-asynchron}} = 0,571$; $p_{\text{rechts-asynchron}} = 0,576$; $p_{\text{links-simultan}} = 0,858$; $p_{\text{links-asynchron}} = 0,292$).

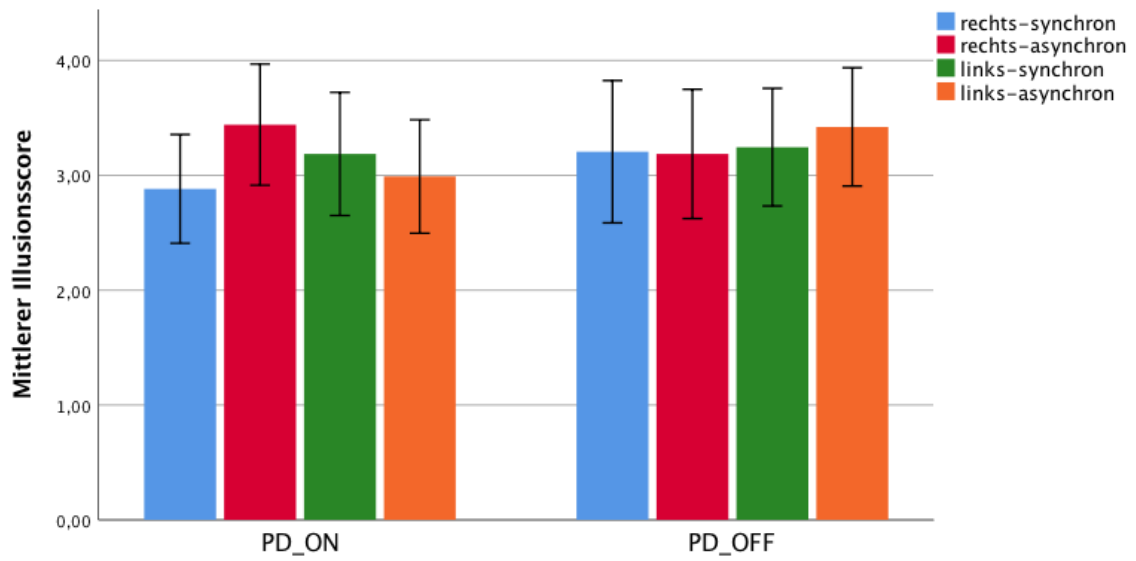


Abbildung 10: Mittlerer Illusionsscore (Mittelwert der Fragen 1-3) im ON und OFF in den vier Versuchsbedingungen rechts-synchron, rechts-asynchron, links-synchron und links-asynchron; n=17. Die Fehlerbalken entsprechen dem einfachen Standardfehler des Mittelwerts (standard error of the mean).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde das Körperselbstgefühl von Patienten mit Morbus Parkinson mithilfe der Puppenhandillusion experimentell untersucht. Als Hauptbefund zeigte sich, dass Parkinsonpatienten

- (i) unabhängig davon, ob der Puppenhandversuch mit synchroner oder asynchroner Stimulation durchgeführt wird, einen stärker ausgeprägten propriozeptiven Drift der Hand erfahren als gesunde Kontrollen,
- (ii) die Puppenhandillusion in der asynchronen Bedingung stärker erleben als gesunde Kontrollen und
- (iii) sich diesbezüglich im medikamentösen OFF-Zustand nicht signifikant vom ON-Zustand unterscheiden.

Im Folgenden sollen zunächst kurz die klinischen und neuropsychologischen Daten der Untersuchung erörtert werden, bevor im Anschluss die Hauptbefunde kritisch diskutiert und im Kontext der Literatur interpretiert werden.

4.1 Klinische und neuropsychologische Daten

4.1.1 Parkinsontypen und Lateralisierung

Die Mehrheit der eingeschlossenen Parkinsonpatienten war dem akinetisch-rigiden Typ zuzuordnen (50%). Darauf folgten der Äquivalenz- (35,7%) und der Tremordominanz-Typ (14,3%). Das asymmetrische Auftreten von Symptomen bei Morbus Parkinson stellt ein klinisches Kriterium in Abgrenzung zu atypischen Parkinson-Syndromen dar. Die Ursachen dieser Lateralisierung bleiben nach wie vor unklar (Djaldetti, Ziv, & Melamed, 2006). In unserer Studie war bei etwas mehr als der Hälfte die linke Seite stärker betroffen (54,8%), was mit der annähernd 50-50-Verteilung zwischen rechter und linker Seite in der Literatur übereinstimmt (van der Hoorn, Burger, Leenders, & de Jong, 2012).

4.1.2 PANDA- und Uhrentest

Die Häufigkeiten von Demenz (9,5%) und leichter kognitiver Dysfunktion (7,1%) laut PANDA-Test fielen bei den Teilnehmern mit Morbus Parkinson wesentlich

niedriger als die berichtete Punktprävalenz von 30% (Aarsland & Kurz, 2010). Auch der Uhrentest attestierte lediglich 14,3% der Patienten eine kognitive Funktionsstörung. Diese niedrigeren Prävalenzen sind vermutlich darauf zurückzuführen, dass sich ein größerer Anteil der eingeschlossenen Parkinsonpatienten für Voruntersuchungen vor einer möglichen tiefen Hirnstimulation in der Klinik befand. Eine Voraussetzung für diese Operation stellt i.d.R. der Ausschluss einer Demenz dar. Ähnliche Werte ergaben sich in der gesunden Kontrollgruppe: Der PANDA-Test wies bei 6,3% auf eine Demenz und bei 4,2% auf eine leichte kognitive Funktionsstörung hin, ein pathologisches Ergebnis im Uhrentest erzielten 8,3%.

Hinweise auf das Vorliegen einer depressiven Stimmungslage lagen bei den Patienten und Kontrollen in ähnlichem Ausmaß vor (4,8% und 4,2%), was die konstatierte Prävalenz einer Depression von 35% bei Parkinsonpatienten deutlich unterbot (Reijnders et al., 2008). Allerdings besteht Konsens darüber, dass neben anderen Faktoren vor allem ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit einer depressiven Stimmungslage assoziiert ist (van der Hoek et al., 2011), während in der vorliegenden Studie ein größerer Teil der Patienten moderat beeinträchtigt war.

4.1.3 Fragebogen zum Körper selbstgefühl

21% der Parkinsonpatienten, aber nur 4% der Gesunden gaben ein zumindest gelegentlich auftretendes abnormales Körper selbstgefühl im Fragebogen an. Dabei fiel auf, dass die Antworten auf die qualitativen nur partiell mit denen der quantitativen Fragen korrelierten.

4.1.4 Neglect

Der *Letter cancellation task* ergab weder bei den Parkinsonpatienten noch bei den Kontrollen einen Hinweis auf eine Raumvernachlässigung, so dass mit dieser Aufgabe ein klinisch relevanter Neglect ausgeschlossen wurde. Der darüber hinaus durchgeführte *Landmark task* als rein perzeptiver Test war bewusst dem klassischen *Line-bisection-Task* vorgezogen worden, da letzterer eine exekuti-

ve/kinetische Aufgabe beinhaltet, die infolge der Parkinsonerkrankung eingeschränkt sein könnte. Hier ergab sich in der Gruppe der Patienten ebenso wenig eine Lateralisierungstendenz, während die Gesunden mit 54,2% Linksentscheidungen einen signifikanten Unterschied aufwiesen im Sinne eines diskreten Hemineglects nach links, der sich erst bei der Methode der forcierten Entscheidung für eine Seite manifestierte. Tatsächlich existieren Daten, die die These unterstützen, dass ältere Testpersonen eher eine linksseitige Raumvernachlässigung aufweisen (Fujii, Fukatsu, Yamadori, & Kimura, 1995; Stam & Bakker, 1990; Zeller & Hullin, 2018).

4.2 Propriozeptiver Drift bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu Gesunden

Als ersten Hauptbefund erbrachte die vorliegende Untersuchung, dass Parkinsonpatienten unabhängig davon, ob der Puppenhandversuch mit synchroner oder asynchroner Stimulation durchgeführt wird, einen stärker ausgeprägten propriozeptiven Drift der Hand erfahren als gesunde Kontrollen. Eine Bevorzugung der rechten oder linken Seite konnte nicht nachgewiesen werden.

Die eingangs formulierte Hypothese wird untermauert, dass die Parkinsonerkrankung einen Einfluss auf die Perzeption und Prozessierung der eingehenden visuellen, propriozeptiven und taktilen Signale in dem Maße hat, dass die Wahrnehmung des eigenen Körpers unsicher wird und stattdessen fremde Objekte vermehrt „einverleibt“ werden. Schließlich wird Parkinsonpatienten die Fähigkeit zur Kompensation ihrer propriozeptiven Defizite durch stärkere Abhängigkeit vom Sehen zugeschrieben (Adamovich, Berkinblit, Hening, Sage, & Poizner, 2001; Pavani, Spence, & Driver, 2000), sodass die visuelle Information (die anvisierte Puppenhand) offenbar stärker gewichtet wird als der Lagesinn.

Die Betrachtung der Ergebnisse des propriozeptiven Drifts innerhalb der Parkinsonpatienten führt diesen Aspekt des unbeständigen Körper selbstgefühls fort und kann Erklärungen für dieses Phänomen liefern.

Innerhalb der Parkinsongruppe konnten zwischen den Versuchsbedingungen keine signifikanten Unterschiede verzeichnet werden, was der klassischen Annahme der RHI entgegensteht, dass die synchrone Stimulation stets einen höheren Drift erzeuge. Bei Inspektion der Daten fällt auf, dass sich die mittleren Driftwerte im Vergleich zwischen synchroner und asynchroner Stimulation vordergründig unterschiedlich darstellen, aufgrund großer Varianz der Daten erreicht dies jedoch keine statistische Signifikanz. Diese breite Streuung kann als Hinweis auf ein vermehrtes internes Rauschen der afferent eingehenden Signale bei Morbus Parkinson gewertet werden. Conte et al. (2013) führte jene Streuung bereits als Erklärung für erhöhte Reizschwellen der somatosensorischen Perzeption und reduziertem Diskriminationsvermögen bei Parkinsonpatienten an: Die dopaminerge Denervierung des Striatum geht demnach mit vergrößerten rezeptiven Feldern in den Basalganglien einher und resultiert in einer undifferenzierten, „rauschenden“ Transmission der Signale an kortikale Regionen. So benötigen Parkinsonpatienten beispielsweise eine größere Lageänderung der Armposition, um diese als verändert zu erkennen als Gesunde (Maschke, Gomez, Tuite, & Konczak, 2003). Die Tatsache, dass diese sensorischen Defizite schon im frühen Krankheitsstadium auftreten, bezeugt die wesentliche Rolle der Basalganglien (Conte et al., 2013).

Das Modell des neuralen Rauschens wurde ferner als Erklärungsansatz für die divergierende Symptomatik bei Schizophrenie beschrieben (Rolls, Loh, Deco, & Winterer, 2008; Winterer & Weinberger, 2004), bei deren Pathogenese Dopamin ebenfalls eine zentrale Rolle spielt.

Tatsächlich ist ein vermindertes Diskriminationsvermögen von zeitlichen Abständen bei Parkinson bereits vorbeschrieben (Artieda et al., 1992; Beudel, Sadnicka, Edwards, & de Jong, 2019; Conte et al., 2016), was die wahrgenommene Diskrepanz zwischen synchron und asynchron abschwächen und so die vorliegenden Ergebnisse des vergleichbar großen propriozeptiven Drifts auch bei asynchroner Stimulation in der Gruppe der Parkinsonpatienten erklären könnte.

4.3 Illusionsscore bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu Gesunden

Als zweiter Hauptbefund ergab sich in der Analyse der Antworten des RHI-Fragebogens, dass Parkinsonpatienten die Puppenhandillusion in der asynchronen Bedingung stärker erleben als gesunde Kontrollen. Aufgrund der Tatsache, dass dieser Unterschied nur für das asynchrone Bestreichen, nicht jedoch für die synchrone Stimulation, nachweisbar war, bestätigt sich unsere anfängliche erste Hypothese somit nur partiell.

Der Befund scheint zunächst im Widerspruch zur Prämisse zu stehen, dass für das Auftreten der RHI eine enge zeitliche Kopplung der multimodalen Signale vorliegen muss. Vor dem Hintergrund der oben diskutierten Annahme, dass die Krankheit ein fehlendes Diskriminationsvermögen bedingt und dadurch der Kontrast der zeitlichen Asynchronität weniger wahrgenommen wird, verwundert es allerdings nicht, wenn die Patienten auch in der asynchronen Durchführung für die Illusion empfänglich sind. Dass der Illusionsscore sich wesentlich vom *foil score* unterschied, konnte ausschließen, dass die Patienten stets nur den Fragen zugestimmt haben. Insgesamt scheint es, als würde die Parkinsonerkrankung in den beiden Stimulationsmodi ein weitgehend gleichbleibendes Level an Illusion ermöglichen, während in der Kontrollgruppe regelhaft entweder eine starke Illusion in der synchronen Bedingung oder keine Illusion unter asynchroner Stimulation vorlag, sodass sich dadurch nur in der asynchronen Bedingung höhere Werte für die Parkinsonpatienten ergab. Generell waren somit bei den Parkinsonpatienten bei der Messung des propriozeptiven Drifts höhere Werte in beiden Stimulationsbedingungen nachzuweisen. Demgegenüber nähert sich die bewusste Illusionswahrnehmung (Illusionsscore) der Parkinsonpatienten derjenigen der Kontrollgruppe an, wobei höhere Werte in der asynchronen Stimulation mutmaßlich auf das fehlende zeitliche Diskriminierungsvermögen der Patienten zurückzuführen sind.

Eine Erklärung für die differenziellen Ergebnisse zwischen Driftwert und Illusionsscore kann möglicherweise die Varianz liefern: Während der propriozeptive Drift bei den Parkinsonpatienten eine starke Variabilität aufweist, ist diese bei den Illusionsscores vergleichbar zwischen der Parkinson- und der Kontrollgrup-

pe. Dies könnte auf ein vermehrtes internes Rauschen eingehender propriozeptiver Signale bei Parkinsonpatienten hinweisen, sodass die Fingerlokalisation an sich schon ungenauer wird, was letztendlich global zu einer stärkeren propriozeptiven Abweichung im Rahmen der RHI führt. Die Illusionscores variieren deutlich weniger stark – möglicherweise durch einen integrierten Filter (s. auch 4.5) – was sich im Fehlen eines global stärkeren Illusionserlebens im Vergleich zu den Gesunden manifestiert.

Diese Inkongruenz der beiden RHI-Messwerte bei den Patienten deckt sich tatsächlich auch mit den Erkenntnissen vorausgegangener Studien der RHI an Gesunden: Es wurde eine Dissoziation zwischen Ausmaß des propriozeptiven Drifts und dem Erleben der Puppenhand als die eigene festgestellt, da auch zwei Kontrollbedingungen (reines Betrachten der Puppenhand ohne Bestreichen und ein intermittierendes asynchrones Bestreichen) einen Drift hervorriefen, der nicht signifikant geringer ausfiel als in der synchronen Stimulation – allerdings fehlte in den beiden Kontrollbedingungen das subjektive Illusionserleben (Rohde, Di Luca, & Ernst, 2011). Läge ein direkter ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Drift und dem Gefühl der Puppenhandzugehörigkeit vor, so würde das starke Empfinden, die Puppenhand sei die eigene, in der synchronen Bedingung auch sinngemäß eine signifikant höhere Abweichung als bei den beiden erwähnten Kontrollbedingungen hervorrufen. Dies konnten Rohde et al. nicht bestätigen und gehen – wie auch Holmes, Snijders, and Spence (2006) – vielmehr davon aus, dass die Rekalibrierung der Propriozeption eine Voraussetzung für das bewusste Erleben der Illusion darstelle, ohne dass eine sichere Wechselwirkung bestehe („(...)visuotactile integration may be a pre-requisite of the feeling of ownership, but the feeling of ownership does not itself influence the spatial update, nor does the spatial update itself cause the feeling of ownership“, Rohde, Di Luca & Ernst, 2011). Die fehlende Korrelation wird in erster Linie damit erklärt, dass dem propriozeptiven Drift und dem Gefühl der Handzugehörigkeit unterschiedliche neuronale Mechanismen zugrunde liegen (Abdulkarim & Ehrsson, 2016), aber auch mit der Tatsache, dass kognitive (Drift) gegenüber affektiven (Illusionsgefühl) Aspekten der RHI differenziert werden können (Riemer, Bublatzky, Trojan, & Alpers, 2015).

4.4 Neuropsychologische Daten bei Parkinsonpatienten: ON vs. OFF

4.4.1 Fragebogen zum Körper selbstgefühl

Anhand der Antworten des Fragebogens im OFF war kein klares Muster bezüglich einer Veränderung der generellen Körperwahrnehmung zu verzeichnen. Lediglich einzelne Patienten berichteten von einer im Dopaminmangelzustand neu aufgetretenen gestörten Perzeption ihrer Hände.

Eine zunehmende Beeinträchtigung hätte durchaus plausibel erschienen, da die Steigerung von nicht-motorischen Symptomen in Häufigkeit und Intensität im OFF-Zustand vorbeschrieben ist (Seki et al., 2013; Storch et al., 2013). Insbesondere Krankheitszeichen aus der psychischen Kategorie der nicht-motorischen Symptome (NMS) wie Ängstlichkeit, Depression oder Aufmerksamkeitsstörung werden häufig erst im OFF-Zustand manifest (Storch et al., 2013) oder fluktuieren stark in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme (Seki et al., 2013). Hinsichtlich sensorischer Defizite, z.B. das Auftreten von Taubheitsgefühl, widersprechen sich die beiden genannten Studien hingegen und kommen zu den Ergebnissen, dass sensorische NMS gleich häufig im ON- und OFF-Zustand vorkommen (Storch et al., 2013) oder aber auch dass deren Auftreten vom Levodopa-Spiegel abhängig ist (Seki et al., 2013).

Die ausbleibende Änderung der Körper selbstwahrnehmung vom ON- zum OFF-Zustand bei den getesteten Patienten gibt erste Hinweise darauf, dass hier möglicherweise andere, nicht-dopaminerge Prozesse eine wichtigere Rolle spielen.

4.4.2 Neglect

In der Subgruppe der im OFF untersuchten Parkinsonpatienten lag kein Hinweis auf einen Neglect vor. Die Annahme, dass die Depletion von Dopamin, wie sie im OFF-Zustand wirksam wird, einen Neglect verstärken bzw. hervorrufen könnte, wird daher nicht erhärtet. Zwar liegen einige Studien vor, die das Vorkommen des visuo-räumlichen Neglects bei vornehmlich linksseitig betroffenen

Parkinsonpatienten konstatieren (Ebersbach et al., 1996; Harris, Atkinson, Lee, Nithi, & Fowler, 2003; Lee et al., 2001; Villardita et al., 1983). In diesen kommen jedoch verschiedene Methoden, insbesondere andere als der *Landmark task*, zur Detektion einer möglichen Raumvernachlässigung zur Anwendung: Neben den konventionellen Neglectuntersuchungen wie *Line bisection* oder *Line cancellation* wird die Augenmotilität bei Exploration eines Arbeitsblatts und damit die so genannte *initial visual exploration asymmetry* registriert (Ebersbach et al., 1996). Diese beschreibt die Tendenz, das Papier stets auf einer bestimmten Seite zuerst zu fixieren. Darüber hinaus sollten Parkinsonpatienten einen Mauscursor mithilfe zweier Schaltknöpfe in jeder Hand in die subjektive Mitte platzieren (Lee et al., 2001) oder aber auch die Größe eines Objekts in einer Raumhälfte abschätzen (Harris et al., 2003). Während die konventionellen Tests keinen Unterschied zwischen den Parkinsonpatienten und Kontrollen festmachen konnten (bzw. keine Tendenz zu einer bestimmten Seite (Villardita et al., 1983)), lieferten die alternativen oben genannten Verfahren Ergebnisse für einen subtilen Hemineglect der linksseitig betroffenen Patienten. Dass erst solch ausgearbeitete Methoden Anwendung finden müssen, spricht für eine milde Ausprägung und klinische Inapparenz des Neglects bei Morbus Parkinson. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Sensitivität des hier verwendeten *Landmark task* zu gering war, um solch subtile Asymmetrien zu detektieren.

Dessen ungeachtet existieren ferner keine Untersuchungen dahingehend, ob im OFF-Zustand oder mit Fortschreiten der Erkrankung eine Änderung der Raumvernachlässigung eintritt. Die vorliegenden Daten ergeben keinen Anhalt für eine Modifizierung der Raumwahrnehmung in Abhängigkeit vom Ausmaß des Dopaminmangels.

4.5 Puppenhandillusion bei Parkinsonpatienten: ON vs. OFF

Als dritter Hauptbefund zeigte sich, dass sich innerhalb der Gruppe der Parkinsonpatienten weder der propriozeptive Drift, noch der Illusionsscore zwischen medikamentösem OFF- und ON-Zustand unterscheiden.

Wohl in erster Linie aufgrund der großen Varianz resultierten keine signifikanten Unterschiede des propriozeptiven Drifts abhängig von der Dopaminsubstitution. Tatsächlich nahm die Streuung im OFF-Zustand inspektorisch sogar zu, was die Hypothese des internen Rauschens eingehender Signale durch den Dopaminmangel bei Morbus Parkinson befürworten würde.

Auch im Hinblick auf das subjektive, im Fragebogen rückgemeldete Illusionserleben im OFF-Zustand konnte kein Unterschied im Vergleich zum ON-Zustand ermittelt werden. Die bereits im ON-Zustand deutlich geringere Streuung des Illusionsscores schien sich im OFF nicht wesentlich zu ändern.

Der Neurotransmitter Dopamin ist an zahlreichen kognitiven Funktionen beteiligt, zum Beispiel am aufmerksamkeitsbasierten Lernen und am riskanten Verhalten (Fiorillo, Tobler, & Schultz, 2003). Im Speziellen steuert Dopamin die Präzision eingehender Signale (K. J. Friston et al., 2012), die stets einen Vorhersagefehler aufweisen, sodass abschließend im Kortex nur eine, in der jeweiligen Situation als am besten geeignet gewertete Aktion generiert wird (Cisek, 2007). Mit anderen Worten scheint Dopamin sensorische Informationen (Bottom-up) mit unterschiedlichen Unsicherheiten zu versehen, basierend auf erlernten Vorstellungen (Top-down) (K. J. Friston et al., 2012). Der zunehmende Dopaminmangel, wie er im Rahmen des Morbus Parkinson auftritt, würde demnach auch mit der Abnahme von Präzision eingehender Signale einhergehen und sich in Auffälligkeiten auf der Verhaltensebene manifestieren (ebd.): Friston et al. kommen insbesondere zu dem Ergebnis, dass eine Reduzierung dopaminerger Neurotransmission in ihrem Modell zu Perseverationen führt – eine Störung der Exekutivfunktion, die bekanntermaßen bei Parkinsonpatienten im *Wisconsin Card Sorting Test* auftritt (Monchi et al., 2004).

Unsere Daten könnten aufgrund ihrer Streuung ebenfalls auf solch eine Ungenauigkeit hinweisen mit weiteren Folgen auf neuropsychologischer Ebene: Eine verminderte Differenzierungsfähigkeit für zentrale Körperrepräsentationen mit konsekutiv erhöhter Suszeptibilität für Körperillusionen. Im Vergleich zum Illusionsscore fiel die große Varianz des propriozeptiven Drifts im ON auf sowie ihre tendenziell stärkere Zunahme im OFF. Wie oben beschrieben, wird der Drift als Voraussetzung für die Entstehung des Illusionserlebens angenommen, welches

selbst erst aus einer kognitiven Leistung auf höherer Ebene resultieren kann. Möglich wären daher Filter, die im Rahmen der Weiterleitung propriozeptiver Signale an ein höheres kognitives Level zur Entwicklung einer bewussten Körperwahrnehmung das interne Rauschen partiell reduzieren. Das Modell des Filterns ist bei Wahrnehmungsprozessen gebräuchlich und soll eine Reizüberflutung der höheren kortikalen Strukturen verhindern (Broadbent, 1958; Mathys et al., 2014; Rief & Barsky, 2005). Es kann daher spekuliert werden, dass der propriozeptive Drift zwar noch eine große Variabilität erfährt, die Filterfunktion bei Morbus Parkinson aber noch soweit intakt ist, dass im Verlauf der weiteren Prozessierung zur Ebene der bewussten Illusionsempfindung die Streuung vermindert wird.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich der Illusionswahrnehmung kein Unterschied zwischen ON- und OFF-Zustand, da bereits unter Dopaminsubstitution eine hohe Variabilität der RHI-bezogenen Maße vorlag. Gleichwohl wiesen die Patienten im ON im Vergleich zu den Gesunden signifikant höhere Driftwerte und in der asynchronen Bedingung einen höheren Illusionsscore auf, was als Hinweis auf eine wichtige Rolle anderer Neurotransmitter-Systeme als des dopaminergen für die multisensorische Integration gewertet werden kann. Bekanntlich handelt es sich bei Morbus Parkinson um eine Systemerkrankung, die mehrere Transmittersysteme, wie zum Beispiel auch das cholinerge (Muller & Bohnen, 2013), involviert.

4.6 Vergleich mit Ding et al. 2017

In einer 2017 veröffentlichten Studie wurde eine sehr ähnliche Fragestellung wie in der vorliegenden Studie untersucht (Ding et al., 2017). Gemeinsamkeiten und Unterschiede sind in Tabelle 10 vergleichend aufgeführt und werden im Folgenden besprochen.

Während Ding et al. halb so viele Parkinsonpatienten (und Gesunde) rekrutiert haben, war es ihnen möglich, alle 21 Patienten auch im OFF zu testen. Die Schwere der motorischen Parkinsonsymptomatik, gemessen mittels MDS-UPDRS III, lag bei den Patienten von Ding et al. in einem wesentlich niedrige-

ren Bereich, die eingeschlossenen Patienten waren also weniger stark beeinträchtigt. Die vier unterschiedlichen Versuchsbedingungen, das heißt synchrones und asynchrones Bestreichen je an der rechten und linken Hand, wurden bei Ding et al. zweimal durchgeführt, sodass sie acht Versuchsdurchgänge pro Tag umsetzten. Ferner galt nicht nur das zeitlich versetzte, sondern auch das Bestreichen von nicht-korrespondierenden Fingern als asynchrone Kontrollbedingung. Es fand zwar ein anderer, elfteiliger Fragebogen zur Erhebung des Illusionserlebens Anwendung – die drei relevanten Fragen, wie sie auch bei uns den Illusionsscore bildeten, waren jedoch dieselben und wurden als *critical statements* bezeichnet. Die acht verbliebenen flossen als *control statements* in die Analyse mit ein. Das Erleben der Illusion wurde demzufolge nur als sicher gewertet, wenn die *critical statements* signifikant mehr Zustimmung erhalten haben als die *control statements*. Statt der Bildung eines Mittelwerts der drei Fragen wurde für die statistische Auswertung des Fragebogens eine logistische Regression mit den Antworten als binäre Variable angewandt. Nach unserem Verständnis wurden ausgehend von der Mitte der Skala die Markierungen pauschal entweder einer starken Zustimmung oder einer starken Ablehnung zugeordnet, was Abstufungen in der Beantwortung unberücksichtigt lässt. Abgesehen davon kommen die vorliegende und Dings Studie zu dem gleichen Ergebnis, dass Patienten in der asynchronen, nicht aber in der synchronen Durchführung einen höheren Illusionsscore als die Gesunden aufweisen. Hinsichtlich der Beantwortung des Fragebogens in der synchronen Durchführung divergieren die Resultate beider Studien jedoch: Während die Patienten und Kontrollen in Dings Studie annähernd gleich auf die Illusion ansprachen, zeigten unsere Patienten signifikant weniger Illusionserleben als die Gesunden. Betrachtet man die Ergebnisse des Fragebogens innerhalb einer Gruppe, so unterschieden sich die Antworten unserer Parkinsonpatienten im Vergleich rechts-synchron vs. rechts-asynchron bzw. links-synchron vs. links-asynchron nicht relevant voneinander. Ding et al. detektierten dagegen in ihren beiden Gruppen gemäß RHI-Paradigma stets höhere Illusionsscores im synchronen als im asynchronen Versuchsteil. Dieser Unterschied war gleichwohl nicht so stark bei den Parkinsonpatienten wie bei den Gesunden – eine Erkenntnis, die sich mit unserer Be-

obachtung eines weitgehend gleichbleibenden „Illusionslevels“ bei Parkinsonpatienten deckt.

Des Weiteren korrespondieren die Ergebnisse des propriozeptiven Drifts zwischen Parkinson und Kontrollen mit unseren: Unabhängig von der Synchronität erzielten Patienten höhere Werte. Auch beim propriozeptiven Drift verzeichneten Ding et al. signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen synchronen und asynchronen Varianten in beiden Gruppen, wohingegen die Drifts unserer Parkinsonpatienten nicht so stark voneinander abwichen.

Ding et al. führten gleichermaßen die Versuche an den Parkinsonpatienten im medikamentösen ON und OFF durch. Während die propriozeptiven Drifts ebenfalls keine prägnanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Dopaminsubstitution zeigten, war im ON eine allgemein größere Zustimmung im Fragebogen zu verzeichnen. Dies bestätigte zunächst einmal die Eingangshypothese der Autoren, dass die Puppenhandillusion im ON aufgrund dopaminergischer Therapie verstärkt sei. Das Ergebnis bedeutet, dass die Patienten sich sowohl den *critical* als auch den *control statements* mehr anschlossen als im OFF. Dies wird aber per definitionem nicht als eindeutiger Zuwachs an bewusstem Illusionserleben im ON bewertet, da kein signifikanter Unterschied zwischen den entscheidenden und den Kontrollfragen bestand, sodass Ding et al. von einer generellen Zunahme an Suggestibilität im ON-Status ausgehen.

Insgesamt reproduzieren unsere Ergebnisse jene von Ding et al. mit der Ausnahme, dass sich bei Dings Probanden kein Unterschied in der Beantwortung der Fragebögen bei synchroner Durchführung ermitteln ließ sowie die Patienten unserer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den synchronen und asynchronen Versuchsbedingungen aufweisen. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse kann – wie oben schon angeführt – in der Schwere der Erkrankung liegen, da den MDS-UPDRS-Teil III-Werten zufolge unsere Patienten stärker betroffen waren als jene von Ding et al. Offenbar löst sich mit Zunahme der Erkrankung das Differenzierungsvermögen von „synchron“ zu „asynchron“ auf: Während die gesunden Kontrollen sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch bei Ding et al. noch einen signifikanten Unterschied zwischen synchronen und asynchronen Versuchsgrößen aufweisen, ist dieser bei den mittelgradig

betroffenen Patienten bei Ding et al. geringer (aber noch existent). Bei den Patienten unserer Studie ist der Kontrast weitgehend aufgehoben, was in Einklang mit dem von Conte et al. festgestellten Zusammenhang von Krankheitsschwere und somatosensorischer zeitlicher Diskriminierungsschwelle steht (Conte et al., 2016).

Tabelle 10: Gegenüberstellung dieser Studie mit Ding et al. 2017. VAS = visuelle Analogskala; MW = Mittelwert

	unsere Studie	Ding et al. 2017
Probanden		
- Anzahl	- 42 Parkinsonpatienten (davon 17 im OFF), 48 Gesunde	- 21 Parkinsonpatienten (jeweils im ON und OFF), 21 Gesunde
- medianer UPDRS III ON (IQR)		- 13.5 (9.75-21.75)
- n= 42	- 25 (17-31)	
- n= 17	- 20 (11.5-29.5)	
- medianer UPDRS III OFF (IQR)	- 41 (29.5-45)	- 26.5 (17-37.25)
Methodik		
- Anzahl der Versuchsdurchgänge	- 4 pro Tag (synchron und asynchron an jeder Hand)	- 8 pro Tag (doppelte Ausführung)
- Asynchrones Bestreichen	- Zeitlich versetztes Bestreichen korrespondierender Finger	- Zeitlich und räumlich (=nicht-korrespondierende Finger) versetzt
RHI-Fragebogen		
- Version	- 9 Fragen aus Botvinick & Cohen (1998) mit VAS	- 11 Fragen aus Palmer et al. (2013) mit VAS (3 Fragen + 8 Kontrollfragen)
- statist. Auswertung	- Bildung eines Illusionsscores aus dem MW der 3 relevanten Fragen	- Logist. Regression mit Antworten als binäre Variable
- Patienten vs. Gesunde	- Patienten im ON vs. Gesunde	- MW aus ON- und OFF-Daten vs. Gesunde
	- Patienten haben höhere Werte in asynchroner und weniger in synchroner Bedingung	- Patienten haben höhere Werte in asynchroner Bedingung, kein Unterschied in synchroner Bedingung
- Unterschied innerh. Patienten	- Kein signifikanter Unterschied	- synchron > asynchron
Propriozeptiver Drift		
- Patienten vs. Gesunde	- Patienten im ON vs. Gesunde	- MW aus ON- und OFF-Daten vs. Gesunde
	- Unabhängig von Synchronität hatten Patienten höhere Werte	- gleiches Ergebnis

Propriozeptiver Drift - Unterschied innerh. Patienten	- Kein signifikanter Unterschied	- synchron > asynchron
RHI-Fragebogen - ON vs. OFF	Kein signifikanter Unterschied	Im ON größere Zustimmung der <i>critical</i> UND <i>control statements</i>
Propriozeptiver Drift - ON vs. OFF	Kein signifikanter Unterschied	Kein signifikanter Unterschied

4.7 Limitationen der Studie

Wie jede experimentelle Arbeit, weist auch die vorliegende Untersuchung methodische Limitationen auf. Zuallererst ist zu erwähnen, dass der OFF-Status für die Patienten oftmals eine besondere Belastung darstellte. Um diesen unangenehmen Zustand nicht aus reinen Forschungszwecken herbeizuführen, erfolgte die Rekrutierung von Patienten, die im Rahmen der Eignungsuntersuchung auf eine tiefe Hirnstimulation den so genannten L-Dopa-Test benötigten. Nach Absetzen aller Medikamente erlebten die Erkrankten die Schwere der Krankheit in ihrem vollen Ausmaß, was nicht nur motorische, sondern auch psychische Herausforderungen zur Folge hatte. Von ursprünglich 21 rekrutierten Patienten im OFF erfolgte der Ausschluss wegen zu starker Tremorsymptomatik, die den RHI-Kasten vom Tisch gestoßen hätte, starken Schwindels und starker Müdigkeit. Nach Durchführung des Illusionsversuchs konnte in einem Fall bei ausgeprägter *Restless-Legs-Symptomatik* und in einem anderen Fall bei deutlicher Somnolenz der Fragebogen zum Körperselbstgefühl und/oder die Neglectuntersuchungen nicht mehr erfolgen.

Bezüglich des RHI-Fragebogens war eine ausreichende Konzentration von Seiten der Patienten erforderlich, die insbesondere im OFF-Zustand nach den vorangegangenen neuropsychologischen Untersuchungen schon nachgelassen haben könnte.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie untersuchten wir das Körper selbstgefühl von Patienten mit Morbus Parkinson und altersgematchten gesunden Teilnehmern mithilfe der Puppenhandillusion. Bei diesem Paradigma wird dadurch, dass die verdeckte Hand der Testperson zeitgleich mit einer sichtbaren Puppenhand bestrichen wird, das Gefühl hervorgerufen, die Kunsthand sei die eigene (gemessen mittels Fragebogen zur Illusion). Ferner wird die Lokalisation der eigenen Hand näher in Richtung der Puppenhand wahrgenommen (sog. propriozeptiver Drift). Eine zeitlich versetzte (asynchrone) Stimulation dient als Kontrollbedingung. Innerhalb der Parkinsonpatienten wurde darüber hinaus eine Untergruppe zusätzlich im medikamentösen OFF-Zustand untersucht.

Die Annahme, dass die Parkinsonerkrankung mit einer gestörten Körper selbstwahrnehmung einhergeht, spiegelt sich in den Ergebnissen wider: Bei den Patienten mit Parkinsonerkrankung trat unabhängig vom Stimulationsmodus ein höherer propriozeptiver Drift als bei den Gesunden ein. Wurden die Patienten anschließend nach dem Erleben der Illusion befragt, fielen die Antworten allerdings nur während der asynchronen Durchführung positiver als bei der Kontrollgruppe aus, was durch das fehlende zeitliche Diskriminierungsvermögen der Patienten begründbar sein könnte.

Die Untersuchungen des Drifts und Fragebogens im ON- gegenüber OFF-Zustand lieferten keinen Unterschied. Es fiel jedoch eine Zunahme der Varianz der propriozeptiven Werte im OFF auf.

Die hohe Varianz der RHI-Messgrößen sowie die weitere Zunahme dieser im OFF spricht für ein internes Rauschen eingehender sensorischer Signale bei Morbus Parkinson.

Wir gehen von einer sequentiellen Prozessierung der propriozeptiven Signale hin zur höheren kognitiven Ebene des bewussten Körper selbstgefühls aus, wobei ein integrierter Filter dazu führt, dass die Streuung der vermittelten Signale abnimmt und sich in weniger stark variierenden und damit nicht mehr global höheren Illusionsscores als bei den Gesunden manifestiert.

Geht man davon aus, dass im ON-Status der Dopaminmangel zumindest partiell ausgeglichen ist, so gibt der Vergleich von ON- mit OFF-Status in erster Linie den Einfluss des Dopaminsystems wieder, während Unterschiede zwischen den Patienten im ON und den Kontrollen zumindest vorwiegend auf andere Transmittersysteme als das dopaminerge zurückzuführen sind. Die vorliegende Studie liefert Hinweise darauf, dass die gemessenen Unterschiede bei Parkinsonpatienten gegenüber Gesunden auch auf nicht-dopaminerge Systeme, wie z. B. das cholinerge System, zurückzuführen sein könnten. Die Untersuchung des Einflusses anderer Transmittersysteme auf die Puppenhandillusion scheint basierend auf diesen Ergebnissen folgerichtig und sollte in weiteren Studien behandelt werden.

Die zunehmende Aufmerksamkeit gegenüber einer veränderten Körperwahrnehmung bei Parkinsonpatienten und deren Grundlagen im Bereich der multisensorischen Integration könnte künftig neue Möglichkeiten in der ganzheitlichen Therapie liefern mit dem Ziel, die Lebensqualität der Patienten zu steigern.

6 Literaturverzeichnis

Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*, 289(1-2), 18-22. doi:10.1016/j.jns.2009.08.034

Abdulkarim, Z., & Ehrsson, H. H. (2016). No causal link between changes in hand position sense and feeling of limb ownership in the rubber hand illusion. *Atten Percept Psychophys*, 78(2), 707-720. doi:10.3758/s13414-015-1016-0

Adamovich, S. V., Berkinblit, M. B., Hening, W., Sage, J., & Poizner, H. (2001). The interaction of visual and proprioceptive inputs in pointing to actual and remembered targets in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 104(4), 1027-1041.

Albert, M. L. (1973). A simple test of visual neglect. *Neurology*, 23(6), 658-664.

Albrecht, M. A., Martin-Iverson, M. T., Price, G., Lee, J., Iyyalol, R., & Waters, F. (2011). Dexamphetamine effects on separate constructs in the rubber hand illusion test. *Psychopharmacology (Berl)*, 217(1), 39-50. doi:10.1007/s00213-011-2255-y

Armel, K. C., & Ramachandran, V. S. (2003). Projecting sensations to external objects: evidence from skin conductance response. *Proc Biol Sci*, 270(1523), 1499-1506. doi:10.1098/rspb.2003.2364

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.

Arzy, S., Overney, L. S., Landis, T., & Blanke, O. (2006). Neural mechanisms of embodiment: asomatognosia due to premotor cortex damage. *Arch Neurol*, 63(7), 1022-1025. doi:10.1001/archneur.63.7.1022

Azouvi, P., Samuel, C., Louis-Dreyfus, A., Bernati, T., Bartolomeo, P., Beis, J. M., . . . French Collaborative Study Group on Assessment of Unilateral, N. (2002). Sensitivity of clinical and behavioural tests of spatial neglect after right hemisphere stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(2), 160-166.

Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P., . . . group, P. s. (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24(11), 1641-1649. doi:10.1002/mds.22643

Berlucchi, G., & Aglioti, S. (1997). The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci*, *20*(12), 560-564.

Beudel, M., Sadnicka, A., Edwards, M., & de Jong, B. M. (2019). Linking Pathological Oscillations With Altered Temporal Processing in Parkinsons Disease: Neurophysiological Mechanisms and Implications for Neuromodulation. *Front Neurol*, *10*, 462. doi:10.3389/fneur.2019.00462

Binder, J., Marshall, R., Lazar, R., Benjamin, J., & Mohr, J. P. (1992). Distinct syndromes of hemineglect. *Arch Neurol*, *49*(11), 1187-1194.

Blanke, O., Slater, M., & Serino, A. (2015). Behavioral, Neural, and Computational Principles of Bodily Self-Consciousness. *Neuron*, *88*(1), 145-166. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.029

Botvinick, M. (2004). Neuroscience. Probing the neural basis of body ownership. *Science*, *305*(5685), 782-783. doi:10.1126/science.1101836

Botvinick, M., & Cohen, J. (1998). Rubber hands 'feel' touch that eyes see. *Nature*, *391*(6669), 756. doi:10.1038/35784

Bowers, D., & Heilman, K. M. (1980). Pseudoneglect: effects of hemispace on a tactile line bisection task. *Neuropsychologia*, *18*(4-5), 491-498.

Broadbent, D. E. (1958). Selective Listening to Speech. In D. Broadbent (Ed.), *Perception and Communication* (pp. 11-35): Pergamon.

Christ, O., & Reiner, M. (2014). Perspectives and possible applications of the rubber hand and virtual hand illusion in non-invasive rehabilitation: technological improvements and their consequences. *Neurosci Biobehav Rev*, *44*, 33-44. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.02.013

Cisek, P. (2007). Cortical mechanisms of action selection: the affordance competition hypothesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *362*(1485), 1585-1599. doi:10.1098/rstb.2007.2054

Clark, A. (2013). Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behav Brain Sci*, *36*(3), 181-204. doi:10.1017/S0140525X12000477

Conte, A., Khan, N., Defazio, G., Rothwell, J. C., & Berardelli, A. (2013). Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, *9*(12), 687-697. doi:10.1038/nrneurol.2013.224

Conte, A., Leodori, G., Ferrazzano, G., De Bartolo, M. I., Manzo, N., Fabbrini, G., & Berardelli, A. (2016). Somatosensory temporal discrimination threshold in Parkinson's disease parallels disease severity

and duration. *Clin Neurophysiol*, 127(9), 2985-2989.
doi:10.1016/j.clinph.2016.06.026

Corwin, J. V., Kanter, S., Watson, R. T., Heilman, K. M., Valenstein, E., & Hashimoto, A. (1986). Apomorphine has a therapeutic effect on neglect produced by unilateral dorsomedial prefrontal cortex lesions in rats. *Exp Neurol*, 94(3), 683-698.

Cowey, A., Small, M., & Ellis, S. (1994). Left visuo-spatial neglect can be worse in far than in near space. *Neuropsychologia*, 32(9), 1059-1066.

Critchley, M. (1971). *The parietal lobes*: Hafner Pub. Co.

de Vignemont, F. (2010). Body schema and body image--pros and cons. *Neuropsychologia*, 48(3), 669-680.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.022

Diederich, N. J., Fenelon, G., Stebbins, G., & Goetz, C. G. (2009). Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 5(6), 331-342.
doi:10.1038/nrneurol.2009.62

Ding, C., Palmer, C. J., Hohwy, J., Youssef, G. J., Paton, B., Tsuchiya, N., . . . Thyagarajan, D. (2017). Parkinson's disease alters multisensory perception: Insights from the Rubber Hand Illusion. *Neuropsychologia*, 97, 38-45. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.01.031

Djaldetti, R., Ziv, I., & Melamed, E. (2006). The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5(9), 796-802.
doi:10.1016/S1474-4422(06)70549-X

Doody, R. S., & Jankovic, J. (1992). The alien hand and related signs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(9), 806-810.

Ebersbach, G., Trottenberg, T., Hattig, H., Schelosky, L., Schrag, A., & Poewe, W. (1996). Directional bias of initial visual exploration. A symptom of neglect in Parkinson's disease. *Brain*, 119 (Pt 1), 79-87.

Eggers, C., Pedrosa, D. J., Kahraman, D., Maier, F., Lewis, C. J., Fink, G. R., . . . Timmermann, L. (2012). Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. *PLoS One*, 7(10), e46813. doi:10.1371/journal.pone.0046813

Ehrsson, H. H., Spence, C., & Passingham, R. E. (2004). That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science*, 305(5685), 875-877. doi:10.1126/science.1097011

Ehrsson, H. H., Wiech, K., Weiskopf, N., Dolan, R. J., & Passingham, R. E. (2007). Threatening a rubber hand that you feel is yours elicits a

cortical anxiety response. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(23), 9828-9833. doi:10.1073/pnas.0610011104

Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299(5614), 1898-1902. doi:10.1126/science.1077349

Friston, K. (2008). Hierarchical models in the brain. *PLoS Comput Biol*, 4(11), e1000211. doi:10.1371/journal.pcbi.1000211

Friston, K. J., Shiner, T., FitzGerald, T., Galea, J. M., Adams, R., Brown, H., . . . Bestmann, S. (2012). Dopamine, affordance and active inference. *PLoS Comput Biol*, 8(1), e1002327. doi:10.1371/journal.pcbi.1002327

Fujii, T., Fukatsu, R., Yamadori, A., & Kimura, I. (1995). Effect of age on the line bisection test. *J Clin Exp Neuropsychol*, 17(6), 941-944. doi:10.1080/01688639508402443

Gallagher, S. (2005). *How the body shapes the mind*. Oxford ; New York: Clarendon Press.

Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . Movement Disorder Society, U. R. T. F. (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. doi:10.1002/mds.22340

Hacke, W. (2015). *Neurologie* (14. ed.). Heidelberg: Springer Verlag.

Haggard, P., & Wolpert, D. M. (2005). Disorders of Body Scheme.

Halligan, P. W., & Marshall, J. C. (1991). Left neglect for near but not far space in man. *Nature*, 350(6318), 498-500. doi:10.1038/350498a0

Harris, J. P., Atkinson, E. A., Lee, A. C., Nithi, K., & Fowler, M. S. (2003). Hemispace differences in the visual perception of size in left hemiParkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(7), 795-807.

Heilbron, M., & Chait, M. (2017). Great Expectations: Is there Evidence for Predictive Coding in Auditory Cortex? *Neuroscience*. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.07.061

Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442.

Hohwy, J., & Paton, B. (2010). Explaining away the body: experiences of supernaturally caused touch and touch on non-hand objects within the

rubber hand illusion. *PLoS One*, 5(2), e9416. doi:10.1371/journal.pone.0009416

Holmes, N. P., Snijders, H. J., & Spence, C. (2006). Reaching with alien limbs: visual exposure to prosthetic hands in a mirror biases proprioception without accompanying illusions of ownership. *Percept Psychophys*, 68(4), 685-701.

Huestegge, L. (2014). *Bottom-up-Verarbeitung* (Vol. 18). Bern: Hogrefe Verlag.

Hullin, M. (2016). *Zusammenhang zwischen Raumwahrnehmung, Körper selbstgefühl und Puppenhandillusion bei gesunden Älteren und Patienten mit kortikobasalem Syndrom*. Dissertation, Universität Würzburg.

Hurford, P., Stringer, A. Y., & Jann, B. (1998). Neuropharmacologic treatment of hemineglect: a case report comparing bromocriptine and methylphenidate. *Arch Phys Med Rehabil*, 79(3), 346-349.

Hussl, A., Seppi, K., & Poewe, W. (2013). Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*, 13(6), 581-583. doi:10.1586/ern.13.53

James, W. (1890). *The Principles of Psychology* (Vol. 1). New York: Henry Holt and Company.

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. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.06.008

Kanayama, N., Sato, A., & Ohira, H. (2009). The role of gamma band oscillations and synchrony on rubber hand illusion and crossmodal integration. *Brain Cogn*, 69(1), 19-29. doi:10.1016/j.bandc.2008.05.001

Karnath, H. O., Baier, B., & Nagele, T. (2005). Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex? *J Neurosci*, 25(31), 7134-7138. doi:10.1523/JNEUROSCI.1590-05.2005

Knill, D. C., & Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends Neurosci*, 27(12), 712-719. doi:10.1016/j.tins.2004.10.007

Kording, K. P., Beierholm, U., Ma, W. J., Quartz, S., Tenenbaum, J. B., & Shams, L. (2007). Causal inference in multisensory perception. *PLoS One*, 2(9), e943. doi:10.1371/journal.pone.0000943

- Langston, J. W. (2006). The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*, 59(4), 591-596. doi:10.1002/ana.20834
- Lee, A. C., Harris, J. P., Atkinson, E. A., & Fowler, M. S. (2001). Evidence from a line bisection task for visuospatial neglect in left hemiparkinson's disease. *Vision Res*, 41(20), 2677-2686.
- Lenggenhager, B., Tadi, T., Metzinger, T., & Blanke, O. (2007). Video ergo sum: manipulating bodily self-consciousness. *Science*, 317(5841), 1096-1099. doi:10.1126/science.1143439
- Lloyd, D. M. (2007). Spatial limits on referred touch to an alien limb may reflect boundaries of visuo-tactile peripersonal space surrounding the hand. *Brain Cogn*, 64(1), 104-109. doi:10.1016/j.bandc.2006.09.013
- Longo, M. R., Cardozo, S., & Haggard, P. (2008). Visual enhancement of touch and the bodily self. *Conscious Cogn*, 17(4), 1181-1191. doi:10.1016/j.concog.2008.01.001
- 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. doi:10.1186/1755-7682-6-39
- Makin, T. R., Holmes, N. P., & Ehrsson, H. H. (2008). On the other hand: dummy hands and peripersonal space. *Behav Brain Res*, 191(1), 1-10. doi:10.1016/j.bbr.2008.02.041
- Maravita, A., & Iriki, A. (2004). Tools for the body (schema). *Trends Cogn Sci*, 8(2), 79-86. doi:10.1016/j.tics.2003.12.008
- Martinaud, O., Besharati, S., Jenkinson, P. M., & Fotopoulou, A. (2017). Ownership illusions in patients with body delusions: Different neural profiles of visual capture and disownership. *Cortex*, 87, 174-185. doi:10.1016/j.cortex.2016.09.025
- Maschke, M., Gomez, C. M., Tuite, P. J., & Konczak, J. (2003). Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. *Brain*, 126(Pt 10), 2312-2322. doi:10.1093/brain/awg230
- Maselli, A., & Slater, M. (2013). The building blocks of the full body ownership illusion. *Front Hum Neurosci*, 7, 83. doi:10.3389/fnhum.2013.00083
- Mathys, C. D., Lomakina, E. I., Daunizeau, J., Iglesias, S., Brodersen, K. H., Friston, K. J., & Stephan, K. E. (2014). Uncertainty in perception and the Hierarchical Gaussian Filter. *Front Hum Neurosci*, 8, 825. doi:10.3389/fnhum.2014.00825

Merello, M., Nouzeilles, M. I., Arce, G. P., & Leiguarda, R. (2002). Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord*, *17*(4), 795-798. doi:10.1002/mds.10123

Milner, A. D., Harvey, M., Roberts, R. C., & Forster, S. V. (1993). Line bisection errors in visual neglect: misguided action or size distortion? *Neuropsychologia*, *31*(1), 39-49.

Monchi, O., Petrides, M., Doyon, J., Postuma, R. B., Worsley, K., & Dagher, A. (2004). Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *J Neurosci*, *24*(3), 702-710. doi:10.1523/JNEUROSCI.4860-03.2004

Moscovitch, M., & Behrmann, M. (1994). Coding of Spatial Information in the Somatosensory System: Evidence from Patients with Neglect following Parietal Lobe Damage. *J Cogn Neurosci*, *6*(2), 151-155. doi:10.1162/jocn.1994.6.2.151

Moseley, G. L., Olthof, N., Venema, A., Don, S., Wijers, M., Gallace, A., & Spence, C. (2008). Psychologically induced cooling of a specific body part caused by the illusory ownership of an artificial counterpart. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *105*(35), 13169-13173. doi:10.1073/pnas.0803768105

Muller, M. L., & Bohnen, N. I. (2013). Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *13*(9), 377. doi:10.1007/s11910-013-0377-9

Mumford, D. (1992). On the computational architecture of the neocortex. II. The role of cortico-cortical loops. *Biol Cybern*, *66*(3), 241-251.

Nagy, A., Eordeggh, G., Parocz, Z., Markus, Z., & Benedek, G. (2006). Multisensory integration in the basal ganglia. *Eur J Neurosci*, *24*(3), 917-924. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04942.x

Nerius, M., Fink, A., & Doblhammer, G. (2017). Parkinson's disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. *Acta Neurol Scand*, *136*(5), 386-392. doi:10.1111/ane.12694

Norton, D. J., Jaywant, A., Gallart-Palau, X., & Cronin-Golomb, A. (2015). Normal discrimination of spatial frequency and contrast across visual hemifields in left-onset Parkinson's disease: evidence against perceptual hemifield biases. *Vision Res*, *107*, 94-100. doi:10.1016/j.visres.2014.12.003

- Ocklenburg, S., Ruther, N., Peterburs, J., Pinnow, M., & Gunturkun, O. (2011). Laterality in the rubber hand illusion. *Laterality*, *16*(2), 174-187. doi:10.1080/13576500903483515
- Olanow, C. W., Watts, R. L., & Koller, W. C. (2001). An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*, *56*(11 Suppl 5), S1-S88.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Palmer, C. J., Paton, B., Hohwy, J., & Enticott, P. G. (2013). Movement under uncertainty: the effects of the rubber-hand illusion vary along the nonclinical autism spectrum. *Neuropsychologia*, *51*(10), 1942-1951. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.020
- Parent, M., & Parent, A. (2010). Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship. *Can J Neurol Sci*, *37*(3), 313-319.
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *14*(2), 223-236; discussion 222. doi:10.1176/jnp.14.2.223
- Pavani, F., Spence, C., & Driver, J. (2000). Visual capture of touch: out-of-the-body experiences with rubber gloves. *Psychol Sci*, *11*(5), 353-359.
- Peled, A., Pressman, A., Geva, A. B., & Modai, I. (2003). Somatosensory evoked potentials during a rubber-hand illusion in schizophrenia. *Schizophr Res*, *64*(2-3), 157-163.
- Peled, A., Ritsner, M., Hirschmann, S., Geva, A. B., & Modai, I. (2000). Touch feel illusion in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, *48*(11), 1105-1108.
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *22* Suppl 1, S119-122. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.004
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., . . . Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, *30*(12), 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
- Preston, C. (2013). The role of distance from the body and distance from the real hand in ownership and disownership during the rubber hand illusion. *Acta Psychol (Amst)*, *142*(2), 177-183. doi:10.1016/j.actpsy.2012.12.005

Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 29(13), 1583-1590. doi:10.1002/mds.25945

Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23(2), 183-189; quiz 313. doi:10.1002/mds.21803

Rief, W., & Barsky, A. J. (2005). Psychobiological perspectives on somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 996-1002. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.03.018

Riemer, M., Bublatzky, F., Trojan, J., & Alpers, G. W. (2015). Defensive activation during the rubber hand illusion: Ownership versus proprioceptive drift. *Biol Psychol*, 109, 86-92. doi:10.1016/j.biopsycho.2015.04.011

Rohde, M., Di Luca, M., & Ernst, M. O. (2011). The Rubber Hand Illusion: feeling of ownership and proprioceptive drift do not go hand in hand. *PLoS One*, 6(6), e21659. doi:10.1371/journal.pone.0021659

Rolls, E. T., Loh, M., Deco, G., & Winterer, G. (2008). Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci*, 9(9), 696-709. doi:10.1038/nrn2462

Rorden, C., & Karnath, H. O. (2010). A simple measure of neglect severity. *Neuropsychologia*, 48(9), 2758-2763. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.018

Sacks, O. (1985). *Der Mann, der seine Frau mit einem Hut verwechselte* (33. ed.). Reinbek bei Hamburg: Rowohlt Verlag

Seki, M., Takahashi, K., Uematsu, D., Mihara, B., Morita, Y., Isozumi, K., . . . Suzuki, N. (2013). Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: a Japanese multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(1), 104-108. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.08.004

Shulman, K. I., Gold, D. P., Cohen, C. A., & Zuccherro, C. A. (1993). Clock-drawing and dementia in the community A longitudinal study, *International Journal of Geriatric Psychiatry* Volume 8, Issue 6. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8(6), 487-496. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.930080606/abstract>

Shulman, K. I., Shedletsky, R., & Silver, I. L. (1986). The challenge of time Clock-drawing and cognitive function in the elderly, *International Journal of Geriatric Psychiatry* Volume 1, Issue 2. *International Journal of*

Geriatric Psychiatry, 1(2), 135-140. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.930010209/abstract>

Stam, C. J., & Bakker, M. (1990). The prevalence of neglect: superiority of neuropsychological over clinical methods of estimation. *Clin Neurol Neurosurg*, 92(3), 229-235.

Storch, A., Schneider, C. B., Wolz, M., Sturwald, Y., Nebe, A., Odin, P., . . . Ebersbach, G. (2013). Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology*, 80(9), 800-809. doi:10.1212/WNL.0b013e318285c0ed

Thakkar, K. N., Nichols, H. S., McIntosh, L. G., & Park, S. (2011). Disturbances in body ownership in schizophrenia: evidence from the rubber hand illusion and case study of a spontaneous out-of-body experience. *PLoS One*, 6(10), e27089. doi:10.1371/journal.pone.0027089

Trepel, M. (2012). *Neuroanatomie - Struktur und Funktion* (Vol. 5. Auflage). München: Elsevier Verlag.

Tsakiris, M. (2010). My body in the brain: a neurocognitive model of body-ownership. *Neuropsychologia*, 48(3), 703-712. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.034

Tsakiris, M., Costantini, M., & Haggard, P. (2008). The role of the right temporo-parietal junction in maintaining a coherent sense of one's body. *Neuropsychologia*, 46(12), 3014-3018. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.06.004

Tsakiris, M., & Haggard, P. (2005). The rubber hand illusion revisited: visuotactile integration and self-attribution. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 31(1), 80-91. doi:10.1037/0096-1523.31.1.80

Tsakiris, M., Hesse, M. D., Boy, C., Haggard, P., & Fink, G. R. (2007). Neural signatures of body ownership: a sensory network for bodily self-consciousness. *Cereb Cortex*, 17(10), 2235-2244. doi:10.1093/cercor/bhl131

Tsakiris, M., Schutz-Bosbach, S., & Gallagher, S. (2007). On agency and body-ownership: phenomenological and neurocognitive reflections. *Conscious Cogn*, 16(3), 645-660. doi:10.1016/j.concog.2007.05.012

Vaishnavi, S., Calhoun, J., & Chatterjee, A. (2001). Binding personal and peripersonal space: evidence from tactile extinction. *J Cogn Neurosci*, 13(2), 181-189.

Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A., & Nelson, L. M. (2003). Incidence of

Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*, 157(11), 1015-1022.

van der Hoek, T. C., Bus, B. A., Matui, P., van der Marck, M. A., Esselink, R. A., & Tendolkar, I. (2011). Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender. *J Neurol Sci*, 310(1-2), 220-224. doi:10.1016/j.jns.2011.07.007

van der Hoorn, A., Burger, H., Leenders, K. L., & de Jong, B. M. (2012). Handedness correlates with the dominant Parkinson side: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 27(2), 206-210. doi:10.1002/mds.24007

Villardita, C., Smirni, P., & Zappala, G. (1983). Visual neglect in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 40(12), 737-739.

Weintraub, S., & Mesulam, M. (1985). Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. *M.M. Mesulam (Ed.), Principles of behavioral neurology*(Philadelphia: Davis Company), 71-123.

White, T. P., Wigton, R. L., Joyce, D. W., Bobin, T., Ferragamo, C., Wasim, N., . . . Shergill, S. S. (2014). Eluding the illusion? Schizophrenia, dopamine and the McGurk effect. *Front Hum Neurosci*, 8, 565. doi:10.3389/fnhum.2014.00565

Winterer, G., & Weinberger, D. R. (2004). Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends Neurosci*, 27(11), 683-690. doi:10.1016/j.tins.2004.08.002

Zeller, D., Friston, K. J., & Classen, J. (2016). Dynamic causal modeling of touch-evoked potentials in the rubber hand illusion. *Neuroimage*, 138, 266-273. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.05.065

Zeller, D., Gross, C., Bartsch, A., Johansen-Berg, H., & Classen, J. (2011). Ventral premotor cortex may be required for dynamic changes in the feeling of limb ownership: a lesion study. *J Neurosci*, 31(13), 4852-4857. doi:10.1523/JNEUROSCI.5154-10.2011

Zeller, D., & Hullin, M. (2018). Spatial attention and the malleability of bodily self in the elderly. *Conscious Cogn*, 59, 32-39. doi:10.1016/j.concog.2018.01.006

Zeller, D., Litvak, V., Friston, K. J., & Classen, J. (2015). Sensory processing and the rubber hand illusion--an evoked potentials study. *J Cogn Neurosci*, 27(3), 573-582. doi:10.1162/jocn_a_00705

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

KSG	Körperselbstgefühl
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
NMS	Nicht-motorische Symptome
PANDA	<i>Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment</i>
PD	<i>Parkinson's disease</i>
RHI	<i>Rubber Hand Illusion</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Bottom-up- und Top-down-Modells der Wahrnehmung	5
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus.	24
Abbildung 3: Übersicht über den Ablauf der Studie.....	26
Abbildung 4: Verteilung der drei klinischen Parkinsontypen.....	28
Abbildung 5: Seitenbetonung der Parkinsonsymptomatik	29
Abbildung 6: Durchschnittlicher propriozeptiver Drift in den vier Versuchsanordnungen rechts-synchron, rechts-asynchron, links-synchron und links-asynchron von Parkinsonpatienten (n=42) und Kontrollen (n=48).....	35
Abbildung 7: Interaktionsgraph für den mittleren Illusionsscore. Parkinson*Synchronität	37
Abbildung 8: Mittlerer Illusionsscore (Mittelwert der Fragen 1-3) von Parkinsonpatienten (n=42) und Kontrollen (n=48) in den vier Versuchsanordnungen rechts-synchron, rechts-asynchron, links-synchron und links-asynchron.....	39
Abbildung 9: Mittlerer propriozeptiver Drift im ON und OFF in den vier Versuchsbedingungen rechts-synchron, rechts-asynchron, links-synchron und links-asynchron	42
Abbildung 10: Mittlerer Illusionsscore (Mittelwert der Fragen 1-3) im ON und OFF in den vier Versuchsbedingungen rechts-synchron, rechts-asynchron, links-synchron und links-asynchron.	43

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten von Parkinsonpatienten und Kontrollprobanden.....	18
Tabelle 2: Verteilung der Punktzahlen im PANDA-Demenztest von Parkinsonpatienten und Gesunden	30
Tabelle 3: Verteilung der Punktzahlen im PANDA-Depressionstest von Parkinsonpatienten und Gesunden	30
Tabelle 4: Verteilung der Punktzahlen im Uhrentest als Hinweis auf eine Demenz bei Parkinsonpatienten und Kontrollen	30
Tabelle 5: Verteilung der Antworten auf dem Fragebogen zum Körper selbstgefühl bei den Parkinsonpatienten (n=42)	31
Tabelle 6: Statistische Auswertung mittels Verallgemeinerten Schätzungsgleichungen. Abhängige Variable: propriozeptiver Drift	34
Tabelle 7: Statistische Auswertung mittels Verallgemeinerten Schätzungsgleichungen. Abhängige Variable: Illusionsscore	37
Tabelle 8: Verteilung der pathologischen Antworten des KSG-Fragebogens innerhalb der OFF-Untergruppe im Vergleich zur ON-Untersuchung.....	40
Tabelle 9: Verteilung der forcierten Entscheidungen im <i>Landmark task</i> und der Lateralisierung in der OFF-Untergruppe (n=14)	41
Tabelle 10: Gegenüberstellung dieser Studie mit Ding et al. 2017.....	56

7.4 Publikationen

- **Waldmann A**, Volkmann J, Zeller D. Parkinson's disease may reduce sensitivity to visual-tactile asynchrony irrespective of dopaminergic treatment: evidence from the rubber hand illusion. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;78:100-104.
- Postervorstellung auf dem Deutschen Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen, 07. bis 09. März 2019 in Düsseldorf. Abstract: **Waldmann A**, Zeller D. The rubber hand illusion in patients with Parkinson's disease in medical ON and OFF. *J Neural Transm* 2019;126:676.

7.5 Materialien

7.5.1 PANDA

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. E. Kalbe

Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment



Name und Vorname

Alter

Datum

PANDA®

1. Paarassoziationslernen

Vorlesen	Abruf 1	Abruf 2	Abruf 3
Blatt - Frosch	Banane - (Anzug) <input type="checkbox"/>	Feder - (Schal) <input type="checkbox"/>	Sturm - (Ball) <input type="checkbox"/>
Banane - Anzug	Blatt - (Frosch) <input type="checkbox"/>	Banane - (Anzug) <input type="checkbox"/>	Feder - (Schal) <input type="checkbox"/>
Sturm - Ball	Feder - (Schal) <input type="checkbox"/>	Sturm - (Ball) <input type="checkbox"/>	Banane - (Anzug) <input type="checkbox"/>
Feder - Schal	Sturm - (Ball) <input type="checkbox"/>	Blatt - (Frosch) <input type="checkbox"/>	Blatt - (Frosch) <input type="checkbox"/>
	Punkte <input type="text"/>	Punkte <input type="text"/>	Punkte <input type="text"/>
			Gesamtpunkte <input type="text"/>

2. Wortflüssigkeit (z.B.: Gemüse und Kleidungsstücke: Kartoffeln - Hose - Lauch - Hemd etc.)

Alternierend: Tiere und Möbelstücke

korrekte Wörter Wechselfehler

3. Räumliches Vorstellungsvermögen

siehe Rückseite (bitte Blatt mittig falten und Aufgabenteil dem Patienten vorlegen)

korrekte Reihen

4. Arbeitsgedächtnis (z.B.: 5 - 2, 6 - 1 - 9)

6 - 3 <input type="checkbox"/>	9 - 4 - 6 <input type="checkbox"/>	7 - 2 - 8 - 6 <input type="checkbox"/>	4 - 1 - 8 - 5 - 2 <input type="checkbox"/>	9 - 2 - 6 - 4 - 7 - 1 <input type="checkbox"/>
3 - 6	4 - 6 - 9	2 - 6 - 7 - 8	1 - 2 - 4 - 5 - 8	1 - 2 - 4 - 6 - 7 - 9
8 - 4 <input type="checkbox"/>	1 - 7 - 3 <input type="checkbox"/>	3 - 1 - 9 - 4 <input type="checkbox"/>	7 - 9 - 6 - 3 - 5 <input type="checkbox"/>	7 - 3 - 8 - 5 - 4 - 2 <input type="checkbox"/>
4 - 8	1 - 3 - 7	1 - 3 - 4 - 9	3 - 5 - 6 - 7 - 9	2 - 3 - 4 - 5 - 7 - 8
				längste Reihe <input type="text"/>

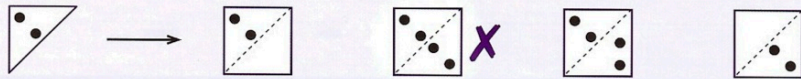
5. Verzögerte Abfrage


Abruf


Banane - (Anzug) Blatt - (Frosch) Sturm - (Ball) Feder - (Schal)


Punkte

zu 3. Räumliches Vorstellungsvermögen

Beispiel: 







Stimmungsfragen	A: trifft vollständig zu	B: trifft weitgehend zu	C: trifft weniger zu	D: trifft gar nicht zu
1. Ich bin in letzter Zeit in gedrückter Stimmung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich muss mich zu allem zwingen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mich interessieren Dinge, die mir früher Freude bereiteten, nicht mehr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte hier füllen

Auswertung

A) Kognition	Paar-assoziations-lernen 1	Wort-flüssigkeit 2	Räumliches Vorstellungsvermögen 3	Arbeits-gedächtnis 4	Verzögerte Abfrage 5
Aufgaben					
Rohwert	<input type="text"/> (max. 12)	<input type="text"/> (kein max.)	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 6)	<input type="text"/> (max. 4)
Punkte laut Umrechnungstabelle	<input type="text"/> (max. 5)	<input type="text"/> (max. 7)	<input type="text"/> (max. 5)	<input type="text"/> (max. 6)	<input type="text"/> (max. 7)
Zwischensumme					<input type="text"/> (max. 30)
Anzahl der Wechselfehler bei der Wortflüssigkeits-Aufgabe (bei 1 Fehler kein Punktabzug): Punktabzug für Regelverstöße: 2 bis 3 Fehler: minus 1 Pkt. / ab 4 Fehler: minus 2 Pkte.					minus <input type="text"/> Punkte
Gesamtwert PANDA® - Kognition					<input type="text"/> (max. 30)

PANDA® - Kognition: Interpretationshinweise

Punktzahl	bis 14 Punkte	15 - 17 Punkte	ab 18 Punkte
Interpretation	demenzielle Symptomatik wahrscheinlich	leichte kognitive Dysfunktion möglich	Leistungen im Normbereich

B) Stimmungsfragen	1. Stimmung	2. Antrieb	3. Interesse
Multiplizieren Sie die einzelnen Werte mit folgendem Faktor: A x 3, B x 2, C x 1, D x 0	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 3)
Gesamtwert PANDA® - Stimmung			<input type="text"/> (max. 9)
PANDA® - Stimmung: Interpretationshinweis: über 4 Punkte: depressive Stimmungslage wahrscheinlich			

PANDA®: Auswertung und Interpretation

A) Kognition

Die Einzelergebnisse der fünf Aufgabenteile werden in die Ergebnistabelle auf der Rückseite des Testbogens eingetragen, jeweils laut Umrechnungstabellen transformiert und dann summiert. Anschließend wird eine Punkte-Korrektur nach den Wechsselfehlern in der Wortflüssigkeitsaufgabe vorgenommen; die Gesamtpunktzahl stellt den PANDA®-Gesamtwert dar, anhand dessen sich das kognitive Leistungsniveau des Patienten bestimmen lässt. Hinweise zur Interpretation finden Sie im Anschluss an die Ergebnistabelle.

B) Stimmungsfragen

Die Einzelergebnisse und die Summe der Selbstbeurteilung werden in die entsprechende Ergebnistabelle auf der Rückseite des Testbogens eingetragen. Der Interpretationshinweis darunter gibt den Cut-Off an, ab welchem von einer klinisch relevanten Symptomatik auszugehen ist.

bis 59 Jahre	
1. Paarassoziationslernen	
Rohwerte	Transformierte Punkte
8-12	5
7	4
6	3
5	2
4	1
0-3	0
2. Wortflüssigkeit	
Rohwerte	Transformierte Punkte
≥ 19	7
17-18	6
14-16	5
12-13	4
9-11	3
7-8	2
4-6	1
0-3	0
3. Räumliches Vorstellungsvermögen	
Rohwerte	Transformierte Punkte
3	5
2	3
1	1
0	0
4. Arbeitsgedächtnis	
Rohwerte	Transformierte Punkte
6	6
5	5
4	3
3	2
2	1
0	0
5. Verzögerte Abfrage	
Rohwerte	Transformierte Punkte
4	7
3	4
2	3
1	2
0	0

ab 60 Jahre	
1. Paarassoziationslernen	
Rohwerte	Transformierte Punkte
7-12	5
6	4
4-5	3
3	2
2	1
0-1	0
2. Wortflüssigkeit	
Rohwerte	Transformierte Punkte
≥ 15	7
13-14	6
11-12	5
8-10	4
6-7	3
4-5	2
2-3	1
0-1	0
3. Räumliches Vorstellungsvermögen	
Rohwerte	Transformierte Punkte
3	5
2	4
1	2
0	0
4. Arbeitsgedächtnis	
Rohwerte	Transformierte Punkte
6	6
5	5
4	3
3	2
2	1
0	0
5. Verzögerte Abfrage	
Rohwerte	Transformierte Punkte
4	7
3	6
2	5
1	3
0	0

7.5.2 Händigkeitsfragebogen nach Oldfield

Name: _____

Händigkeitsfragebogen nach Oldfield (1971)

- Bitte geben Sie Ihre bevorzugte Hand für die folgenden Tätigkeiten an, indem Sie die passende Ziffer in der untenstehenden Tabelle einkreisen. Bei Tätigkeiten, bei denen Ihre Bevorzugung einer Hand so ausgeprägt ist, dass Sie niemals die andere Hand einsetzen würden, es sei denn, es geht absolut nicht anders, kreuzen Sie bitte entsprechend die "-2" für links oder "2" für rechts an. Wenn Sie eine Hand der anderen ein wenig vorziehen, kreuzen Sie die "-1" oder "1" an. Wenn Sie wirklich beiden Hände gleichwertig einsetzen, wählen Sie bitte "0".
- Für einige Tätigkeiten benötigt man beide Hände. In diesen Fällen ist der Teil der Aufgabe oder des Objektes, für den die Handpräferenz gefragt ist, in Klammern angegeben.
- Bitte versuchen sie, alle Fragen zu beantworten und lassen Sie wirklich nur die Fragen aus, bei denen Sie überhaupt keine Erfahrung mit dem Objekt oder der Tätigkeit haben.

Tätigkeit	Bevorzugte Hand				
	Links			Rechts	
Schreiben	-2	-1	0	1	2
Zeichnen	-2	-1	0	1	2
Werfen	-2	-1	0	1	2
Mit einer Schere schneiden	-2	-1	0	1	2
Eine Zahnbürste benutzen	-2	-1	0	1	2
Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)	-2	-1	0	1	2
Einen Löffel benutzen	-2	-1	0	1	2
Einen Besen halten (die obere Hand)	-2	-1	0	1	2
Ein Streichholz anzünden (das Streichholz halten)	-2	-1	0	1	2
Eine Schachtel öffnen (Deckel)	-2	-1	0	1	2

7.5.3 Fragebogen zum Körper selbstgefühl

Neurologische Klinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. J. Volkmann



Fragebogen zum Körper selbstgefühl

Bitte kreuzen Sie im Folgenden jeweils eine Antwort an:

Zur Zeit weiß ich manchmal nicht, wo sich einer meiner Arme befindet.

niemals

gelegentlich

oft

Falls ja: rechts links

Eine Körperseite kommt mir momentan irgendwie fremd vor.

niemals

gelegentlich

oft

Falls ja: rechts links

Neuerdings fühlt sich einer meiner Arme manchmal fremd an, als ob er nicht zu mir gehören würde.


niemals


gelegentlich

oft

Falls ja: rechts links

Bitte markieren Sie auf der Skala Ihr momentanes Gefühl, wie sehr Ihre jeweilige Hand zu Ihnen gehört.

Rechte Hand 0%  100%

Linke Hand 0%  100%

7.5.4 Letter cancellation task

Software und Grafik für *Letter cancellation task*, von Dr. C. Rorden zur freien Verfügung gestellt (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/crnl/tools/cancel>)

N X E A P W A Q H C N K O X Y A R R N B Z Z H V E U G X M A E S J A L B R C L A O D G
A F Z R U B I L S C N B A A A A D P Z Y A C W I G A N W V S Y I A P
Q O B L P K Y R J O L Z H V E U G X M A E S J A L B R C L A O D G
B A S F M Z A W Q Y G P F A E S J A L B R C L A O D G
T J A Z A W Q Y G P F A E S J A L B R C L A O D G
F N Z X O A L T H L R S B X M I D M V S Y I A P
I A U Q D M W G E F A V N S R D P H N R G O A E S Y I A P
O A K C U T I G F A U T M T C Q O A Z Q A T S Y I
Y D A H R I G F A U T M T C Q O A Z Q A T S Y I
E W L A K A S W L U I B J A L D O G T S Y I
T A Y N K A S W L U I B J A L D O G T S Y I
R H P B K G C A E P R P C H V S G A K F P C N
J S I A L N F A J R E K B A A I M D H A U I D A
D A E W A O R M F P Z V O R U E J A U I D A
C Q T B A O S A F P Z V O R U E J A U I D A
A L I D W G A H T T K A Y R C A M R Y
S H A B

7.5.5 RHI-Fragebogen

Deutsche Übersetzung des Originalfragebogens (Botvinick & Cohen, 1998)

RHI-Fragebogen

Name: _____

Laufende Nummer im Experiment: ¹ ² ³ ⁴

Rechte Hand Linke Hand Simultan Asynchron

Bitte markieren Sie jeweils eine Antwort auf die folgenden Fragen:

--- = klare Verneinung bis zu +++ = deutliche Zustimmung

Während des Experimentes bemerkte ich zeitweise:

(6)	Es schien so, als ob ich auf dieser Seite mehr als <i>eine</i> Hand oder als <i>einen</i> Arm hätte.	--- -- - 0 + ++ +++ -----
(5)	Es fühlte sich so an, als würde sich meine eigene Hand zur Seite (zur Puppenhand hin) bewegen.	--- -- - 0 + ++ +++ -----
(8)	Es sah so aus, als würde sich die Puppenhand zu meiner eigenen Hand hin bewegen.	--- -- - 0 + ++ +++ -----
(2)	Es schien so, als ob die Berührung, die ich fühlte, durch <i>den</i> Pinsel hervorgerufen wurde, der die Puppenhand berührte.	--- -- - 0 + ++ +++ -----
(7)	Es fühlte sich so an, als ob ich die Berührung irgendwo zwischen meiner eigenen Hand und der Puppenhand fühlen würde.	--- -- - 0 + ++ +++ -----
(1)	Es schien so, als würde ich die Berührung des Pinsels dort fühlen, wo er sichtbar die Puppenhand berührte.	--- -- - 0 + ++ +++ -----
(9)	Die Puppenhand begann meiner eigenen Hand immer ähnlicher zu werden, z.B. im Bezug auf Form, Hautfarbe, evtl. Sommersprossen oder andere Eigenschaften.	--- -- - 0 + ++ +++ -----
(3)	Es fühlte sich so an, als ob die Puppenhand meine eigene wäre.	--- -- - 0 + ++ +++ -----
(4)	Meine (eigene) Hand fühlte sich zunehmend "künstlich" an.	--- -- - 0 + ++ +++ -----

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Volkmann für die Möglichkeit, an seiner Klinik eine Doktorarbeit zu verfassen, sowie für seine Mitwirkung am Paper.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Zeller für die Überlassung des Themas und hervorragende Betreuung zu jedem Zeitpunkt im Anfertigungsprozess der Dissertation und des Papers.

Weiterhin danke ich allen Patienten und Probanden für deren Teilnahme sowie Petra Sieber und Stefanie Ullrich für die Hilfe bei der Rekrutierung.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meinen Eltern Sabine und Christoph Waldmann, ohne deren Unterstützung mein Studium und diese Dissertation nicht möglich gewesen wären, sowie Philipp Huber für seine große Geduld und hilfreichen Ermutigungen, wann immer diese notwendig waren.