

Kognitive und emotionale Effekte der Tiefenhirnstimulation des Nucleus
subthalamicus im Langzeitverlauf bei Patienten mit Morbus Parkinson –
Eine prospektive Studie

von

Atoosa Amir Manavi

Kognitive und emotionale Effekte der Tiefenhirnstimulation des Nucleus
subthalamicus im Langzeitverlauf bei Patienten mit Morbus Parkinson –
Eine prospektive Studie

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Atoosa Amir Manavi

aus

Teheran (Iran)

Berichter: Frau Universitätsprofessorin
Dr. rer. soc. Dipl.-Psych. Ute Habel

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Alfons Schnitzler

Tag der mündlichen Prüfung: 25. März 2011

*Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek
online verfügbar.*

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Morbus Parkinson	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Symptomatologie	3
1.1.3 Pathologie.....	5
1.1.4 Pathophysiologie	8
1.1.5 Therapie.....	9
1.2 Emotionale und kognitive Beeinträchtigungen bei MP	12
1.2.1 Definition Emotion und Kognition	12
1.2.2 Physiologie.....	12
1.2.3 Psychopathologische bzw. neuropsychologische Befunde bei MP	15
1.3 Tiefe Hirnstimulation	19
1.3.1 Mechanismen (klinische Wirksamkeit) und Anwendungsgebiete der tiefen Hirnstimulation	19
1.3.2 Therapieinduzierte Nebenwirkungen	21
1.3.2.1 Motorische Befunde	21
1.4.2.2 Neuropsychologische Befunde	22
1.3.2.3 Die psychopathologischen Befunde.....	23
2. Methoden.....	25
2.1 Fragestellung	25
2.2 Hypothesen und Variablen.....	26
2.3 Patientenkollektiv.....	28
2.4 Studiendesign und Zeitplan.....	30
2.5 Versuchsdurchführung	31
2.6 Testverfahren.....	31
2.6.1 Durchführung	31
2.6.2 Die neurologischen Tests	32
2.6.3 Die psychiatrischen Tests.....	33
2.6.3.1 Allgemeine psychiatrische Skalen	33
2.6.3.2 Depression.....	33
2.6.3.3 Manie	34
2.6.3.4 Angst	34
2.6.3.5 SKID-I, -II.....	35
2.6.4 Emotionale Funktionen	35
2.6.4.1 Emotionsinduktion	35
2.6.4.2 Emotionales Gedächtnis.....	36
2.6.4.3 Emotionsdiskrimination (PENN Facial Diskrimination Test)	36
2.6.5 Kognitive Funktionen.....	37
2.6.5.1 Gedächtnis.....	37
2.6.5.2 Wahrnehmung	38
2.6.5.3 Exekutive Funktionen	38
2.6.5.4 Aufmerksamkeit.....	40
2.6.5.5 Persönlichkeit.....	41
2.6.5.6 Intelligenz.....	41
2.7 Datenanalyse	42

3. Ergebnisse	45
3.1 Der OP-Effekt	45
3.1.1 PANAS.....	45
3.1.2 ESR	46
3.1.3 Emotionales Gedächtnis.....	48
3.1.4 Emotionsdiskrimination	50
3.1.5 Benton	50
3.1.6 WMS-R (Zahlen- und Blockspanne)	50
3.1.7 Verbal fluency.....	50
3.1.8 TMT-A, -B	51
3.1.9 BFRT	53
3.1.10 Überprüfung der Hypothesen A und B	54
3.2 Der Langzeiteffekt	56
3.2.1 PANAS.....	56
3.2.2 ESR	57
3.2.3 Negative und Neutrale Geschichten.....	58
3.2.4 Emotionsdiskrimination	61
3.2.5 Benton	61
3.2.6 WMS-R (Zahlen- und Blockspanne)	61
3.2.7 Wortflüssigkeit.....	61
3.2.8 TMT-A, -B	62
3.2.9 BFRT	63
3.2.10 Überprüfung der Hypothese E und F	64
3.3 Stimulationseffekt	66
3.3.1 PANAS.....	66
3.3.2 ESR	67
3.3.3 Emotionales Gedächtnis.....	70
3.3.4 Emotionsdiskrimination	72
3.3.5 Überprüfung der Hypothese G und H	74
3.4 Motorik.....	76
3.4.1 Der Stimulationseffekt	76
3.4.2 Überprüfung der Hypothese E	77
4. Diskussion.....	78
4.1 Der OP-Effekt	78
4.2 Der Langzeiteffekt	80
4.3 Der Stimulationseffekt	85
4.4 Limitierende Faktoren.....	90
5. Zusammenfassung	93
6. Literaturverzeichnis	95

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck Depression Inventar
BFRT	Benton Facial Recognition Test
BG	Basalganglien
BL	Baseline
BRMAS	Beck Rafaelson Manie Skale
CGI	Clinical Global Impression
DBS-STN	Deep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus
DLPFC	Dorsolateraler-präfrontaler Kortex
DRS	Dyskinesia Rating Scale
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
ESR	Emotional Self Rating
FPI-R	Freiburger Persönlichkeitsinventar
GAS	Global Assesment Scale
GPe/i	Globus pallidus, pars externa/interna
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
LEDD	Levodopa äquivalente Dosis
M	Mittelwert
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
Med off	ohne Medikation
Med on	mit Medikation
MMS	Manie Selbstbeurteilungs-Skala
MMSE	Mini Mental State Examination
MP	Morbus Parkinson
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Post-op	Postoperativ
Prä-op	Präoperativ
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SNpc/pr	Substantia nigra pars compacta/pars reticularis
SPM	Standard Progressive Matrices
STAI	State-Trait-Angstinventar
Stim off	ohne Stimulation
Stim on	mit Stimulation
STN	Nucleus subthalamicus
STN-DBS	Tiefenhirnstimulation des Nucleus Subthalamicus,
SW	Sofortige Wiedergabe
Th	Thalamus
TMT	Trail Making Test
TZP	Testzeitpunkt
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VF	Verbal Fluency
Vim	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus

VW	Verzögerte Wiedergabe
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WF	Wortflüssigkeit
WMS-R	Wechsler Gedächtnis Test

1. Einleitung

Der Morbus Parkinson (MP), auch idiopathisches Parkinson-Syndrom genannt, ist gekennzeichnet durch die Kardinalsymptome Bradykinese, Tremor und Rigor. Neben vegetativen Symptomen können auch psychologische Veränderungen im Laufe der Erkrankung wie Depression, Angst, Konzentrationsstörungen und Demenz auftreten. Bei einem Teil der Patienten sind kognitive Einbußen wie Einengung der Flexibilität im Denken und Handeln, Perseveration oder nachlassende vorausschauende Handlungsplanung festzustellen. Bei Symptomen wie Verwirrtheit, Misstrauen, Veränderung der Emotionalität und Halluzinationen bis hin zu einer Psychose müssen ursächlich Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie ausgeschlossen werden.

In den Jahren 1950 bis 1960 wurde die stereotaktische Chirurgie bei Bewegungsstörungen, u.a. bei Morbus Parkinson angewandt (Wichmann und Delong 2006). Durch die Einführung von L-Dopa in den 60iger Jahren wurde die Chirurgie aber weitgehend verdrängt. Im Laufe der Zeit jedoch gelangte man zu der Erkenntnis, dass Patienten, behandelt mit L-Dopa und anderen Anti-Parkinson-Mitteln, medikamenteninduzierte Komplikationen wie Dyskinesien, motorische Fluktuationen, Halluzinationen und Psychosen entwickelten, welche den Einsatz der Medikamente einschränkten.

Diese Erkenntnis, aber auch das bessere pathophysiologische Verständnis der Bewegungsstörungen (z.B. des kortiko-subkortikalen Regelkreises) bedingten ein Umdenken, so dass man sich erneut, diesmal mit verbesserter Technik, der Neurochirurgie zuwandte.

Zunächst bediente man sich der ablativen Methode. Diese wurde jedoch immer mehr durch die elektrische tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus (STN) ersetzt, die weniger invasiv, reversibel und individuell regulierbar war. Durch die Stimulation kam es zu einer deutlichen Besserung der motorischen Symptome. Gleichzeitig wurden auch die medikamentenbedingten Nebenwirkungen wie die Dyskinesien, Dystonie und die motorischen Fluktuationen reduziert (Anderson et al. 2005). Intraoperative Komplikationen waren mit 1-2% selten, beachtenswerter aber waren die Nebenwirkungen der Stimulation selbst. Es wurden Parästhesien, unfreiwillige Bewegungen, aber auch kognitive Beeinträchtigungen insbesondere im Bereich der exekutiven Funktionen beobachtet (Parsons et al. 2006).

Postoperative psychiatrische Symptome wie Depression, Manie und Angstzustände konnten teilweise ebenfalls festgestellt werden (Temel et al. 2006).

Ziel unserer Arbeit war es, mit Hilfe einer umfassenden Testbatterie sowohl psychiatrische als auch neuropsychologische Veränderungen bis zu vier Monaten postoperativ zu erfassen und somit den motorischen Benefit den etwaigen kognitiven bzw. emotionalen Beeinträchtigungen gegenüber zu stellen.

1.1 Morbus Parkinson

1.1.1 Epidemiologie

Die Parkinsonkrankheit (Morbus Parkinson, idiopathisches Parkinsonsyndrom) wurde erstmals im Jahre 1817 vom englischen Arzt James Parkinson (1755 – 1824) als „shaking palsy“ beschrieben. Im MP handelt es sich um eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, deren Prävalenz mit steigendem Lebensalter zunimmt.

Die Ätiologie ist noch unbekannt. Mehrere Arbeitsgruppen untersuchten in Zwillingstudien die genetische Prädisposition (Tanner et al. 1999) und hielten bei einem frühen Krankheitsbeginn genetische Faktoren für wahrscheinlich. Möglicherweise spielen Umweltfaktoren und toxische Substanzen eine Rolle (Langston et al. 1983), die aber mehr als Kofaktoren, denn als die tatsächliche Ursache zu betrachten sind. Medikamente wie Neuroleptika können zum Parkinsonsyndrom und schwere, sehr häufige aufeinanderfolgende Kopftraumen zum Krankheitsbild der Boxerenzephalopathie mit Parkinson und Demenz führen.

Es besteht eine altersabhängige Prävalenzrate. In der Gruppe der 65- bis 69-Jährigen leiden 0,6% an MP gegenüber 3% in der Gruppe der 80- bis 84-Jährigen (De Rijk et al. 2000). Studien zeigen unterschiedliche Inzidenzraten, welche sich zwischen 4,9 - 26/100000/Jahr bewegen (Rajput et al. 1984; MacDonald et al. 2000). Bei Männern liegt ein etwas höheres Erkrankungsrisiko gegenüber Frauen vor.

Die Erkrankung führt zu einer zwei- bis fünffach erhöhten Mortalität und ist mit einer deutlichen Reduktion der Lebenserwartung verbunden (Lang und Lozano 1998).

1.1.2 Symptomatologie

Die Diagnose ist primär klinisch zu stellen (Krauss und Volkmann 2004). Die Leitsymptome sind Ruhetremor, Rigor, Bradykinese (bis hin zu Hypo- und Akinese) und gestörte posturale Kontrolle. Die Symptome beginnen meist asymmetrisch und ergreifen später die Extremitäten beider Körperseiten. Weitere Merkmale sind reduziertes Armschwingen, Hypomimie, Mikrographie und vegetative Begleitsymptome wie Hypersalivation und Seborrhö und ein gutes Ansprechen auf L-Dopa. Gangstörungen und -blockierungen („freezing“) treten erst im späteren Krankheitsverlauf auf.

Im Folgenden soll kurz auf die Kardinalsymptome eingegangen werden:

Tremor

Bei mehr als der Hälfte der Patienten stellt sich der Ruhetremor als Erstsymptom ein. Er ist zunächst asymmetrisch betont und hat eine Frequenz von 4-6 Hz. Er verschwindet charakteristischerweise bei Willkürbewegungen und verstärkt sich bei emotionaler Anspannung und mentalen Aktivitäten (Zeitung lesen, Gespräch). Er ist überwiegend im Handgelenk lokalisiert (Pillendreher).

Rigor

Der erhöhte Muskeltonus spiegelt sich in einem zähen Widerstand wider, der bei passiven, alternierenden Bewegungen des Handgelenks registriert wird und ruckartige Unterbrechungen aufweisen kann (Zahnradphänomen).

Bradykinese

Es stellt sich eine Verlangsamung aller Bewegungen ein, die sich zunächst in feinen motorischen Aufgaben manifestiert, z.B. beim Schreiben (Mikrographie), Zuknöpfen oder Rasieren. Typisch ist das Fehlen der physiologischen Mitschwingung der Arme beim Gehen. Supinations- und Pronationsbewegungen sind verlangsamt und die gleichzeitige Ausführung von unterschiedlichen Tätigkeiten wie Gehen und Sprechen fällt schwer.

Posturale Instabilität

Die im späteren Krankheitsverlauf auftretende Störung der Balance ist gekennzeichnet durch eine Pro- und Retropulsionstendenz. Wegen einer Störung der Haltungs- bzw. Stellreflexe sind reflektorische Ausgleichsbewegungen herabgesetzt. Der Oberkörper wird nach vorne verlagert, der Gang wird immer schneller und kann nicht gebremst bzw. stabilisiert werden. Die Folge sind gehäufte Stürze.

Freezing

Eine erhebliche Behinderung für die Patienten sind plötzlich auftretende, sekundenlang anhaltende Bewegungsblockaden. Die Motilität ist eingefroren (freezing). Es stellen sich Starthemmungen, sowie eine Unfähigkeit, z.B. Engpässe bei Türen zu überwinden und zu wenden ein, die unter emotionalem Stress verstärkt vorkommen können. Es kommt zu einer zunehmenden Fallneigung.

Auch wenn die motorischen Symptome bei MP im Vordergrund stehen, sind psychische Symptome in vielen Fällen ebenfalls vorhanden. Bei 30 – 40% der Patienten können eine Demenz und affektive Nivellierung auftreten (Poeck und Hacke 2001). Depression begleitet in einem hohen Prozentsatz die motorischen Symptome und reicht von Ängstlichkeit und Antriebslosigkeit bis hin zu unterschiedlichen somatoformen Störungen. Ungewöhnliches Misstrauen, zunehmende Verwirrtheit und optische Halluzinationen werden ebenfalls beobachtet.

Neben psychiatrischen Problemen können auch kognitive Einbußen in Form von Reduzierung der Merkfähigkeit und Konzentration, sowie Gedächtnisstörungen und eine Beeinträchtigung im Bereich der exekutiven Funktionen festgestellt werden.

Da die Diagnose v.a. klinisch gestellt werden muss, sind Beurteilungsskalen zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung und der Verlaufsbeobachtung von großer Bedeutung. Die Skalen nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr 1967) oder Schwab und England (Schwab and England 1969) geben ein Maß für die Behinderung, der motorische Teil aus der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) eine Quantifizierung der motorischen Defizite. Kognitive und emotionale Defizite werden in entsprechenden validierten Tests erfasst (siehe Kapitel 2).

1.1.3 Pathologie

Zu denen von der Störung betroffenen zerebralen Areale gehören die Basalganglien (BG), die aus Corpus striatum (Nucleus caudatus und Putamen) und Globus pallidus bestehen. Funktionell werden diese Kerngebiete insbesondere dem motorischen System zugeordnet und sind durch eine Reihe von Faserverbindungen mit dem Nucleus subthalamicus (STN) (Zwischenhirn) und der Substantia nigra (SN) (Mittelhirn) verbunden. Ein weiterer subkortikaler Kern ist das Corpus amygdaloideum, welches vor allem zum limbischen System gehört und wichtige Verbindungen zu den Basalganglien aufweist.

Die Basalganglien sind u.a. wichtig für die Initiierung von sequenziellen und durch Wiederholung gelernten Bewegungen (Zilles und Rehkämper 1998). Zu den Fasersystemen gehört die Hauptschleife

Kortex -- Corpus striatum -- Gl.pallidus, SNpars reticularis -- Thalamus -- Kortex und mehrere Nebenschleifen, die zwischen den BG interagieren und Signale aus der Hauptschleife modulieren und steuern. Eine weitere Verbindung besteht zum limbischen System.

Verschiedene Neurotransmittersysteme spielen bei der Verarbeitung der Informationen in den Basalganglien eine wichtige Rolle. Dazu zählen u.a. das glutamaterge, das GABAerge (Gammaaminobuttersäure) und das dopaminerge System (nigrostriatales System), die auf die Kerngebiete eine teils hemmende, teils exzitatorische Wirkung ausüben. Die untere Abbildung veranschaulicht die Beziehung der einzelnen Kerne untereinander.

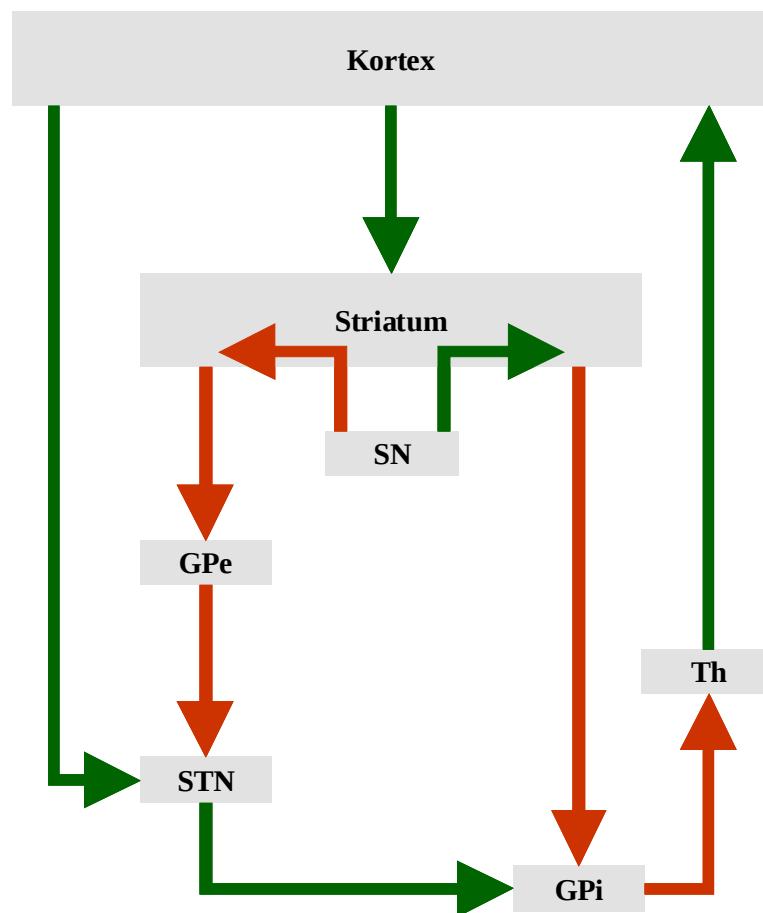


Abbildung 1: **Die direkte und indirekte Basalganglienschleife.** Erregung (grün) und Hemmung (rot), Situation beim Gesunden. **SN**, Substantia nigra. **GPe/i**, Globus pallidus, pars externa/ interna. **STN**, Nucleus subthalamicus. **Th**, Thalamus. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Die direkte Projektionsbahn ist GABAerg und verläuft vom Striatum zum internen Pallidumglied. Subtanz P wird als Ko-Transmitter benutzt. Das Pallidum, welches durch die Freisetzung des Transmitters GABA die Erregungsübertragung im motorischen glutamatergen Thalamus hemmt, wird durch die kortikale Aktivierung striataler Hauptneurone inhibiert, so dass seine inhibitorische Wirkung auf den Thalamus reduziert wird. Es kommt zu einer Disinhibition der motorischen Thalamusneurone. Dadurch wird die Weiterleitung erregender Afferenzen im Thalamus Richtung Kortex erleichtert (Zilles und Rehkämper 1998).

Die indirekte GABAerge Projektionsbahn verläuft über das Striatum zum externen Pallidumglied, von dort als ebenfalls GABAerge Projektion zum STN und über eine glutamaterge Bahn zum GP, pars interna. Die weitere Projektion zum Kortex entspricht der direkten Basalganglienschleife.

Aus der Verbindung der einzelnen Kerne untereinander und des Transmittersystems wird deutlich, dass eine Aktivierung der direkten Bahn eine erregende und eine Stimulation der indirekten Bahn eine hemmende Wirkung auf den Kortex ausübt.

Die dopaminerge Projektion des SN, pars compacta, greift modulierend in dieses Zusammenspiel ein (Bähr und Frotscher 2003).

Pathologische Veränderungen im System der Basalganglien führen zu hypo- oder hyperkinetischen Bewegungsstörungen. Ein Dopaminmangel im nigrostriatalen System führt zu einer Rigidität der Muskulatur, zu Tremor und Hypo- und Akinesen. Dieser Syptomkomplex beschreibt den Morbus Parkinson. Eine Überbeweglichkeit (Hyperkinesen) liegt z.B. vor beim Hemiballismus (Zerstörung des STN) und Chorea Huntington (Zerstörung der striatalen Neurone).

Die Basalganglien sind aber nicht nur an motorischen, sondern auch an kognitiven und emotionalen Prozessen beteiligt. Das Corpus striatum erhält Afferenzen aus dem gesamten Cortex, und zwar aus den unterschiedlichsten funktionellen Systemen. Obwohl die Basalganglien als Hauptbestandteil des extrapyramidalen Systems eine sehr wichtige Rolle im motorischen System spielen, treten bei Funktionsstörungen auch kognitive und emotionale Defizite auf.

Der Parkinsonkrankheit liegt eine fortschreitende, symmetrische Degeneration der dopaminergen, melaninhaltigen Zellen der Substantia nigra pars compacta (SNpc) zugrunde (Forno 1996). Zelluntergang findet sich auch in anderen aminergen, cholinergen und serotoninergen Kerngebieten. In den verbleibenden Nervenzellen treten charakteristische sog. Lewy-Körperchen (eosinophile, zytoplasmatische Einschlusskörperchen) auf, die sich nach Struktur und Zusammensetzung von den neuronalen Einschlüssen anderer degenerativer Erkrankungen unterscheiden (Lewy 1912). Ihr histopathologischer Nachweis ist Voraussetzung für die Diagnose MP.

Aus dem Verlust der dopaminergen Zellen resultiert eine über 90%ige Reduktion des im Striatum vorhandenen Dopamins. Dieser Zustand wird für das motorische Krankheitsbild verantwortlich gemacht. Ebenso spricht man dem Azetylcholinmangel bzw. dem Serotoninmangel eine Assoziation mit Demenz bzw. Depression zu.

Zwischen dem Schweregrad der Parkinsonkrankheit und dem Ausmaß der Dopaminverminderung besteht ein direkter Zusammenhang. Es kommt erst dann zu einer Manifestation der Erkrankung, wenn über 80% des striatalen Dopamins und 50% der nigralen Neurone untergegangen sind (Fearnley und Lees 1991). Die genauen Mechanismen, die zu diesen Zellveränderungen führen, sind unbekannt. Es existieren verschiedene Hypothesen. Eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielen Alterungsprozesse, aber auch genetische Faktoren (Piccini et al. 1999), Umwelteinflüsse und endogene Vorgänge (z.B. Zerstörung der Zellen durch freie Sauerstoffradikale, (Lotharius und Brundin 2002)).

1.1.4 Pathophysiologie

Durch die Dopaminverarmung in der SNpc entfällt die modulierende Projektion zum Striatum. Folge ist eine relativ vermehrte Aktivität im Striatum. Im indirekten Projektionssystem entsteht dadurch eine Enthemmung des STN. Durch dessen erregende Wirkung auf das GPi wird der Thalamus verstärkt inhibiert, so dass die Erregungsübertragung im motorischen Thalamus Richtung Kortex abnimmt. Gleichzeitig bewirkt der Wegfall der exzitatorischen Wirkung der SNpc auf das Striatum eine Reduktion der Inhibition auf das GPi und somit eine gesteigerte Hemmung des Thalamus durch GPi und SNpr (direkte Projektionsbahn). Daraus resultiert ebenfalls eine Inhibition thalamokortikaler Projektionen. Diese Aktivitätsverschiebungen manifestieren sich klinisch als Akinese, Rigor und posturale Instabilität (siehe Abbildung 2).

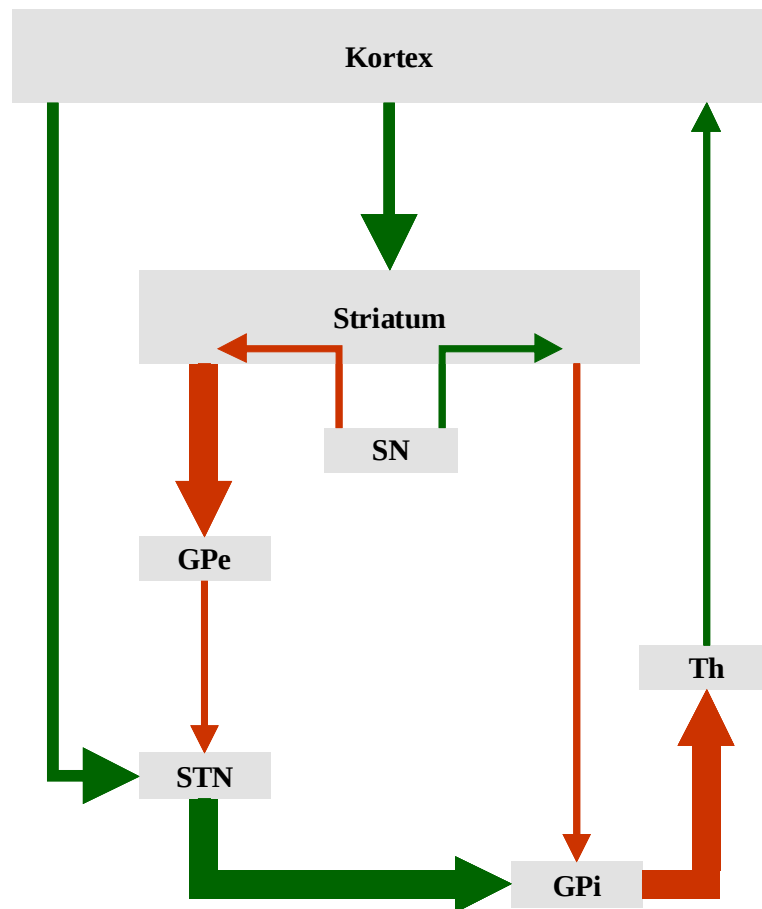


Abbildung 2: **Situation beim Morbus Parkinson** (Zilles and Rehkämper 1998).

Der Tremor wird durch dieses Modell allerdings nicht erklärt. Vermutlich wird dieser durch abnormale neuronale Oszillationen innerhalb der Verbindungsbahnen von motorischem Kortex, BG und Thalamus hervorgerufen.

1.1.5 Therapie

Das Therapieziel bei MP besteht darin, die Krankheitssymptome zu lindern, die Lebensqualität zu verbessern und die Erkrankung in ihrer Progression zum Stillstand zu bringen oder zumindest zu verzögern.

Es stehen unterschiedliche Therapieansätze zur Verfügung, die sich in drei große Gruppen einteilen lassen: (1) die medikamentöse Therapie, (2) die neurochirurgische/stereotaktische Therapie und (3) unspezifische Verfahren wie Physio- und Ergo- sowie psychosoziale Therapie.

Medikamentöse Therapie

Bis heute ist L-Dopa als Monosubstanz hinsichtlich ihrer Effektivität bei Bradykinese, Rigidität und Tremor allen anderen Substanzen überlegen (Krauss and Volkmann 2004). Ansprechen auf L-Dopa gilt als ein Kriterium für die klinische Diagnose eines MP. L-Dopa ist die direkte Vorstufe von Dopamin („Prodrug“). Nach der oralen Aufnahme wird L-Dopa über den Gastrointestinaltrakt ins Blut und von dort aus ins Gehirn transportiert. Die maximale Plasmakonzentration wird in ca. 1 h erreicht und die Plasma-Halbwertszeit beträgt 0,5-2 h (Yeh et al. 1989). Infolgedessen ist eine regelmäßige, mehrmalige Einnahme pro Tag erforderlich. Durch die Kombination mit peripheren Decarboxylasehemmern wie Benserazid und Carbidopa wird die orale Bioverfügbarkeit um ein Mehrfaches gesteigert.

Die klinische Wirkung von L-Dopa ändert sich aber im Laufe einer mehrjährigen Behandlung und es tritt das L-Dopa-Langzeitsyndrom auf mit motorischen Spätkomplikationen und psychiatrischen Störungen, deren pathophysiologische Ursachen noch nicht vollständig geklärt sind. Nach 3-5 Jahren kommt es bei etwa 50% der Patienten zu Wirkungsschwankungen (Fluktuationen). Man unterscheidet dosisabhängige und damit vorhersehbare Fluktuationen, sog. *wearing-off* oder *end-of-dose-Akinese*, d.h. es kommt zu einem Nachlassen der symptomatischen Wirkung von L-Dopa schon vor dem nächsten Zeitpunkt der Einnahme.

Es können auch dosisunabhängige *on-off-Phänomene* auftreten. Sehr leidvoll für den Patienten ist das *freezing-Phänomen*, eine plötzlich auftretende, kurz anhaltende Unbeweglichkeit beim Gehen. Für die Änderung der L-Dopa-Wirkung nach mehrjähriger Einnahme werden die Erhöhung der erforderlichen L-Dopa-Dosis, ein kürzeres Verbleiben des Medikaments am Wirkort und eine steilere Dosis-Wirkungs-Beziehung verantwortlich gemacht (Nutt und Holford 1996). Hinzu kommt, dass die für das Auftreten von Dyskinesien erforderliche Dosis ebenfalls sinkt. Dyskinesien sind hyperkinetische, an den Extremitäten betonte choreatiforme Bewegungen, die zum Zeitpunkt der maximalen L-Dopa-Spiegel auftreten (*peak-dose-Dyskinesien*) und insbesondere bei jüngeren Patienten und im Langzeitverlauf zu beobachten sind (Klockgether 2003). Neben den motorischen Nebenwirkungen kann L-Dopa bei Patienten mit fortgeschrittener Krankheit und langer Behandlungsdauer zu exogenen Psychosen führen (Halluzinationen, Wahnvorstellungen).

Da das Risiko von Dyskinesien und Wirkungsschwankungen bei jüngeren Patienten größer ist als bei älteren, wird die Erstbehandlung mit einem Dopamin-Agonisten

empfohlen. Sie weisen eine längere Halbwertszeit auf und verlängern somit die Dosierungsintervalle. Unter einer Monotherapie mit einem DA-Agonisten wurden bei nur 5% der Patienten, im Unterschied zu 46% der Patienten unter L-Dopa-Therapie, Dyskinesien nach fünf Jahren beobachtet (Rascol et al. 2000). Nichtsdestotrotz muss man sich der Tatsache bewusst sein, dass DA-Agonisten dauerhaft weniger wirksam sind als die alternative Initialbehandlung mit L-Dopa.

Bei nicht ausreichender Wirksamkeit wird zusätzlich L-Dopa verabreicht. Mit so einem Therapieansatz ist man durchaus in der Lage, das Auftreten des L-Dopa-Langzeitsyndroms zu verzögern (Oertel 2000). Bei älteren Patienten wird initial mit L-Dopa begonnen.

Für die medikamentöse Therapie stehen noch eine Reihe weiterer Arzneimittel zu Verfügung (Baas 1999).

Chirurgische Interventionen

Trotz bestmöglicher medikamentöser Behandlung ist man bei langjähriger Krankheitsdauer oft nicht mehr in der Lage, die anfänglich erreichte Verbesserung der motorischen Symptome durch Medikamente aufrechtzuerhalten. Hinzu kommen die Nebenwirkungen der Medikamente selbst, die die Lebensqualität des Patienten erheblich herabsetzen und eine alternative Behandlungsmethode erforderlich machen.

Bei diesen Methoden handelte es sich anfänglich um die Pallido- bzw. Thalamotomie, von der man mittlerweile aufgrund des großen Eingriffes und des anhaftenden Risikos Abstand genommen hat. Ersetzt wurden diese durch die stereotaktische Implantation von Stimulationssonden in den Thalamus oder STN. Diese Technik erwies sich als weniger invasiv, reversibel und individuell anpassbar. Es kommt zu einer deutlichen Verbesserung der motorischen Symptome. Ferner kann auch die L-Dopa-Medikation reduziert werden (siehe Kapitel 1.3).

1.2 Emotionale und kognitive Beeinträchtigungen bei MP

1.2.1 Definition Emotion und Kognition

Bislang existiert keine einheitliche wissenschaftliche Definition des Begriffs „Emotion“. In der Alltagssprache wird er benutzt, um Gefühle und Stimmungen und durch diese hervorgerufene Verhalten zu bezeichnen. Emotionen sind angeborene Reaktionsmuster, die sich in somatomotorischen, vegetativen und endokrinen Reaktionen äußern. Wir erleben Emotionen bewusst, ein Hinweis darauf, dass diese eng mit den Prozessen in den kognitiv-kortikalen Systemen verbunden sind (Kandel et al. 1996; Schmidt et al. 2000).

Der Begriff „Kognition“ stammt von dem lateinischen Wort „cognoscere“ und bedeutet „erkennen“. Kognitive Funktionen beschreiben bewusste und nicht bewusste Vorgänge, die bei der Verarbeitung organismus-externer oder -interner Informationen ablaufen, z.B. Kodierung, Vergleich von Informationen, Informationsverteilung, Entschlüsselung und sprachlich-begriffliche Äußerung.

1.2.2 Physiologie

Die Entstehung und der Ausdruck einer Emotion sind ein multifaktorieller Prozess. Da Emotionen bewusst erlebt werden, enthalten sie ein wichtiges kognitives Element, an dem die Großhirnrinde beteiligt ist. Gleichzeitig werden Emotionen aber auch von autonomen, endokrinen und motorischen Reaktionen begleitet, für die wiederum subkortikale Anteile des Gehirns zuständig sind. Dazu zählen das limbische System, der Hypothalamus und der Hirnstamm.

Das limbische System ist an Verhaltens- und Denkprozessen beteiligt. Es kontrolliert das vegetative Nervensystem und koordiniert viszerale Reaktionen, Emotion und Motivation.

Man fasst verschiedene Hirnareale zum limbischen System zusammen. Zu den kortikalen Anteilen zählen der Hippocampus, Gyrus parahippocampalis mit der Area entorhinalis, Gyrus cinguli und Anteile des Riechhirns (Bulbus olfactorius, Tuberculum olfactorium).

Zu den subkortikalen Anteilen gehören die Amygdala, die Septumkerne und der Nucleus thalami anterior. Viele Autoren rechnen den orbitofrontalen Kortex, Teile des temporalen Kortex und den Hypothalamus ebenfalls zum limbischen System.

Das limbische System weist reziproke Verbindungen mit Hypothalamus und Hirnstamm auf, über die es Informationen aus dem Körperinneren erhält und Zugang zu den vegetativen und endokrinen Systemen hat.

Die Amygdala ist im Zusammenhang mit Emotionen der wichtigste Teil des limbischen Systems. Sie besteht aus zahlreichen Kernen, die u.a. mit dem Hypothalamus, Neokortex und Thalamus reziprok verschaltet sind. Die vom Thalamus stammende Projektion in die Amygdala ist wichtig für viele Arten von Emotionen, die die Amygdala sehr schnell erreichen und sie für den Empfang komplexer Informationen aus höheren Zentren vorbereiten. Die Amygdala ihrerseits projiziert in die Regionen des Hypothalamus und des Hirnstamms, welche die autonomen Reaktionen auf Reize mit emotionaler Komponente regulieren.

Der limbische Assoziationskortex projiziert außerdem in kortikale Assoziationsfelder, insbesondere in den orbitofrontalen Kortex und den Gyrus cinguli. Diese Bahn ist wichtig für die bewusste Wahrnehmung von Emotionen.

Komplexe kognitive Funktionen sind im Gehirn in bestimmten Arealen lokalisiert. Dies bedeutet jedoch nicht, dass eine spezifische Funktion ausschließlich von einer einzigen Hirnregion vermittelt wird, sondern dass bestimmte Areale für eine bestimmte Funktionsart zuständig sind. Untersuchungen der Assoziationskortex des Neokortex weisen darauf hin, dass diese zusammen mit einer Vielzahl von anderen kortikalen Regionen für höhere geistige Funktionen verantwortlich sind. Bei diesen handelt es sich um Rindenfelder, die keine eindeutigen sensorischen, sensiblen oder motorischen Funktionen aufweisen, sondern das Zusammenwirken zwischen den einzelnen Sinnessystemen und den motorischen Arealen assoziieren. Die drei wichtigsten Assoziationsfelder sind das präfrontale, das parietal-temporal-okzipitale und das limbische Assoziationsfeld.

Im präfrontalen Assoziationskortex finden Planung und Durchführung von komplexen motorischen Handlungen statt. Zu den wichtigsten assoziativen Leistungen gehören die Integration interner und externer sensorischer Informationen, das Abwägen der Folgen von zukünftigen Handlungen und die entsprechende Planung. Andere wichtige Funktionen sind Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen wie z.B. komplexes

Problemlösen, Aktivierung des Langzeitgedächtnisses und das Arbeitsgedächtnis. Er wird in einen anterior-cingulären, dorsolateralen präfrontalen und einen orbitofrontalen Abschnitt unterteilt (welcher ebenfalls einen Teil des limbischen Assoziationskortex darstellt) und weist eine Vielzahl von Verbindungen zu anderen kortikalen Strukturen auf, deren Kenntnis wichtig ist für das Verständnis der Funktion des Frontallappens und der Ursache von Ausfällen in diesem Bereich. Dazu gehören z.B. die Verbindung orbitofrontaler Kortex — limbisches System (diese Verbindung wird u.a. assoziiert mit Impulskontrolle, Perseveration, Stimmung und Persönlichkeit (Alexander et al. 1986; Pahwa et al. 1998; Middleton und Strick 2000) und dorsolateraler Kortex — parietaler und temporaler Kortex, medialer Thalamus, motorische und sensorische Regionen.

Bei höheren Säugern ist die präfrontale Region reich an dopaminergen Nervenendigungen. Diese dopaminerge Innervation scheint eine wichtige Rolle für die Speicherung im Arbeitsgedächtnis zu spielen. Läsionen des Frontallappens führen neben einer Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses zu einer Störung von Denkstrategien und der Verhaltenskontrolle (Neigung zu Regelverletzung, gestörtes assoziatives Lernen), Beeinträchtigung des verzögerten Reaktionslernens („delayed response learning“) und zu einem gestörten Sexual- und Sozialverhalten.

Das parietal-temporal-okzipitale Assoziationsfeld integriert höhere sensorische Funktionen und Sprache. Schäden ziehen Probleme mit der Wahrnehmung des eigenen Körpers oder mit räumlichen Relationen nach sich. Läsionen des dominanten Parietallappens führen zu Aphasien (Sprachstörung).

Den limbischen Assoziationskortex bilden Teile des Frontallappens, Parietallappens und die vordere Spitze des Temporallappens. Er wird mit Gedächtnis sowie mit Emotions- und Motivationsaspekten des Verhaltens in Verbindung gebracht.

Die Rolle des limbischen Systems bei Emotionen wurde oben bereits erläutert. Hier soll Bezug auf seine Bedeutung für das Gedächtnis genommen werden.

Bei Läsionen des unteren Temporallappens (eine übergeordnete visuelle Region) kommt es zu einer Beeinträchtigung des Erlernens einer visuellen Aufgabe, der Merkfähigkeit und der Erinnerung an visuelle Aufgaben. Schädigungen des medialen Temporallappensystems, zuständig für das deklarative Lernen, führen zu der Unfähigkeit, Wissen zu speichern und abzurufen und dieses mit neuen Situationen und neuem Lernmaterial zu verknüpfen (Kandel et al. 1996; Schmidt et al. 2000).

1.2.3 Psychopathologische bzw. neuropsychologische Befunde bei MP

Parkinson-Patienten können neben motorischen Symptomen (vgl. 1.2) auch emotionale und kognitive Beeinträchtigungen entwickeln (Levin et al. 1992; Dubois und Pillon 1997; Pahwa et al. 1998). In den letzten Jahren wurde diesbezüglich insbesondere den Regelkreisen, die die BG mit den kortiko-frontalen Regionen verbinden (z.B. die fronto-striatale Bahn), große Aufmerksamkeit gewidmet. Es wird vermutet, dass eine durch die Erkrankung hervorgerufene Unterbrechung oder Dysfunktion dieser Verbindungen zu emotionalen und kognitiven Defiziten führt (Taylor et al. 1986; Cummings 1993).

Direkte und indirekte kortiko-striatale Bahnen (Punkt 1.1.2) sind an der Motorik beteiligt. Gerät das Transmittersystem innerhalb dieser Bahnen aus dem Gleichgewicht, resultiert daraus die motorische Dysfunktion bei MP, wobei der dopaminergen SNc als Modulator dieser Bahnen eine besondere Rolle zukommt (vgl. 1.2.4) (Wichmann und DeLong 1996; DeLong 2000).

Die fronto-striatale Bahn ist neben motorischen auch an kognitiven und emotionalen Funktionen beteiligt. Alexander et al. präsentierten ein Modell, in dem fünf anatomisch getrennte parallele fronto-striatal-kortikale Schaltkreise Motorik, Kognition und Emotion exprimieren (Alexander et al. 1986). Die Bahnen werden unterteilt in zwei motorische Schleifen (die motorische und okulomotorische Schleife) und in drei komplexe für Verhalten und Kognition zuständige Schleifen (anterior-cingulär, dorsolateral präfrontal, orbitofrontal).

In diesem Modell hat jede Bahn ihren Ursprung im frontalen Kortex und projiziert von dort aus glutamaterg in spezifische striatale Regionen und kehrt über den Thalamus zurück zum Kortex. Eine dieser Projektionen ist die Verbindung zwischen STN und GPi/SNr, wobei letztere wiederum Verbindungen zum orbitofrontalen Cortex, anterioren Cingulum und temporalen Pol aufweisen (Middleton und Strick 2000). Wie oben beschrieben, werden diesen Regionen emotionale und kognitive Vorgänge zugeschrieben. Andere Verbindungen, wie z.B. die reziproke amygdaloide Projektion zum ventralen bzw. caudalen Anteil des Striatums, zum Putamen und dem ventralen Pallidum verdeutlichen ebenfalls den Zusammenhang zwischen den BG und emotional – kognitivem Verhalten. Die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse einiger Studien bestätigen diese Verknüpfungen.

Wie in diversen Studien gezeigt werden konnte, kommt es bei Parkinson-Patienten zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses im Sinne eines ineffizienten Abrufens von Informationen (Lichter 2000) im Gegensatz zu der Alzheimer-Krankheit, bei der die Patienten unfähig sind, Informationen zu verschlüsseln und sich einzuprägen (Taylor und Saint-Cyr 1995; Zakzanis und Freedman 1999). Bei der Parkinsonschen Erkrankung sind die Verschlüsselung von Informationen und die Wiedererkennung intakt (Cummings 1986).

Um die Aufmerksamkeit von Parkinson-Patienten zu überprüfen, testete die Arbeitsgruppe um Rafal und Kollegen Patienten im Med on - (Patient erhält L-Dopa) und im Med off - Zustand (Patient erhält kein L-Dopa), um herauszufinden, inwieweit striatale Strukturen in Aufmerksamkeitsprozesse involviert sind (Rafal et al. 1984). Beide Gruppen zeigten hinsichtlich der visuellen nonverbalen Aufmerksamkeit keine Beeinträchtigung. Im Med off allerdings neigten die Patienten zu einer verlängerten Reaktionszeit, wobei dieses Ergebnis nicht signifikant war. Eine andere Gruppe ließ vermuten, dass die Patienten zunehmend die Fähigkeit zu selektiver Aufmerksamkeit verlieren, d.h. eine bestimmte Aufgabe zu fokussieren und Ablenkungen zu ignorieren (Sharpe 1992).

In vielen Studien wurde nachgewiesen, dass es bei MP insbesondere zu einer Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen kommt (Levin et al. 1992; Dubois und Pillon 1997). Unter diesem Begriff werden höhere mentale bzw. kognitive Prozesse zusammengefasst, die der Selbstregulation und der zielgerichteten Handlungssteuerung des Individuums in seiner Umwelt dienen. Parkinson-Patienten können eine Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses (Owen et al. 1997), der Aufmerksamkeitssteuerung (Brown und Marsden 1988), der zielgerichteten Initiierung und Sequenzierung von Handlungen sowie der Zielsetzung und Planung (Shallice 1982; Shallice 1988; Brown und Marsden 1990; Taylor und Saint-Cyr 1995) aufweisen. Die Patienten verlieren die Fähigkeit, Prioritäten zu erkennen und kritisch ihre Handlungsergebnisse zu beobachten und zu bewerten.

Parkinson-Patienten zeigen neben einem motorischen Defizit der Sprache, die sich als Dysarthrie und Dysarthrophonie äußert (leise, undeutliche und monotone Artikulation), eine Verarmung der Wortproduktion. Diese wird mit Wortflüssigkeitsaufgaben untersucht, bei denen die Patienten alle ihnen einfallenden Wörter einer semantischen (Wörter einer bestimmten Kategorie, z.B. „Namen“) bzw. einer lexikalischen Kategorie (z.B. Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“) innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums

aufzählen müssen. Studien zeigten, dass Parkinson-Patienten deutlich weniger semantische und/oder phonematische (klangähnliche) Cluster bildeten als die Kontrollgruppe, und zwar unabhängig davon, ob ein zusätzliches Demenzleiden vorhanden war oder nicht (Raskin et al. 1992; Tröster et al. 1998). Andere sahen zudem einen Zusammenhang zwischen Alter und den Ergebnissen des VF-Tests und gaben an, dass höheres Alter mit niedrigeren Testleistungen einhergeht (Hanley et al. 1990).

Veränderungen im kognitiven Bereich können auch auf die medikamentöse Therapie zurückgeführt werden. Es ist evident, dass kognitive und emotionale Symptome auf die dopaminerge Therapie anders reagieren als motorische (Gotham et al. 1988; Cooper et al. 1992). Es wurde angenommen, dass eine Steigerung des Dopamins zusätzlich zu einer Verbesserung der Motorik auch zu einer Verbesserung der kognitiven bzw. emotionalen Symptome führt. Dieses konnte jedoch nicht einheitlich nachgewiesen werden.

Nichtsdestotrotz scheint es eine Korrelation zwischen Dopamin und den nicht-motorischen Veränderungen zu geben. In einer Studie führte der Entzug von Dopamin bei Parkinson-Patienten zu einer Verschlechterung der frontal/exekutiven Funktionen (Lange et al. 1992). Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass Dopamin möglicherweise auf indirektem Wege bei nicht-motorischen Dysfunktionen involviert ist.

Anderen Studien zufolge weisen Parkinson-Patienten neben neuropsychologischen Veränderungen auch psychiatrische Symptome auf. Die Depression scheint als komorbide Diagnose im Zusammenhang mit Parkinson eine wichtige Rolle zu spielen. Die Prävalenz liegt bei ca. 40%, wobei in der Literatur eine enorme Streubreite von 4 bis 90% zu verzeichnen ist (Cummings et al. 1996; Aarsland und Karlsen 1999). Die Widersprüchlichkeit dieser Werte mag zum Teil an der Heterogenität der verwendeten Methode zur Diagnosestellung der Depression liegen.

So berichtete die Arbeitsgruppe um Hantz, dass die Prävalenz von Depression sich bei Parkinson-Patienten nicht von altersgleichen Patienten mit anderen physischen Behinderungen unterscheidet (Hantz et al. 1994). Menza und Mark hingegen konnten eine deutlich erhöhte Prävalenz feststellen (Menza und Mark 1994).

Auf der anderen Seite darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die motorischen Defizite depressive Symptome wie Schlaf- und Antriebslosigkeit, Müdigkeit und Gewichtsverlust nach sich ziehen und das klinische Bild einer Depression vortäuschen

können, ohne dass die Diagnose tatsächlich vorliegt (Mayberg und Solomon 1995; Aarsland und Karlsen 1999).

Einige Studien befassten sich mit den Konsequenzen einer Depression auf kognitive Funktionen und verglichen Parkinson-Patienten mit und ohne Depression miteinander (Wertmann et al. 1993; Kuzis et al. 1997).

Es zeigte sich, dass die Patienten mit Depression eine deutliche Verschlechterung bei den exekutiven Funktionen demonstrierten (Wisconsin Card Sorting Test). Ein Erklärungsansatz wäre möglicherweise die erheblich weiter reichende Unterbrechung des frontostriatalen Regelkreises bei Parkinson-Patienten mit Depression gegenüber Patienten ohne Depression und depressiven Patienten ohne MP (Mayberg und Solomon 1995; Kremer und Starkstein 2000). Cummings et al. konnten in ihrer Studie eine verringerte Aktivität des orbito-frontalen Kortex bei Parkinson-Patienten mit Depression nachweisen (Cummings 1993; Cummings et al. 1996). Dieses Ergebnis geht mit dem o.g. Erklärungsansatz einher.

In einer norwegischen Studie untersuchten Aarsland et al. (1999) 139 Parkinson-Patienten bzgl. 10 unterschiedlichen psychiatrischen Symptomen und fanden, dass 61% der Patienten mindestens ein psychiatrisches Symptom aufwiesen, 20% zwei und 25% sogar drei oder mehr.

In 38% der Fälle handelte es sich um Depression gefolgt von Halluzinationen (27%), Angst (20%) und Apathie (17%). Diese Symptome korrelierten mit dem Krankheitsstadium und kognitiven Einbußen, jedoch nicht mit dem Alter, der Krankheitsdauer und der L-Dopa-Dosis. Nach Brown und MacCarthy entwickelten sogar 70% der Patienten mindestens ein psychiatrisches Symptom (Brown und MacCarthy 1990).

Aarsland und Kollegen kamen des Weiteren zu dem Schluss, dass bei Parkinson-Patienten mit einer bestehenden Demenz die Wahrscheinlichkeit bestehe, psychotische Symptome zu entwickeln (Aarsland et al. 1999). Andere Arbeitsgruppen kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Sanchez-Ramos et al. 1996).

1.3 Tiefe Hirnstimulation

1.3.1 Mechanismen (klinische Wirksamkeit) und Anwendungsgebiete der tiefen Hirnstimulation

Die Tiefenhirnstimulation kam bereits in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts bei stereotaktischen Hirnoperationen als intraoperative Teststimulation zum Einsatz. In den sechziger Jahren wurden Elektroden entwickelt, die eine kontinuierliche Stimulation neuronaler Strukturen erlaubten, welche zur Behandlung von chronischen Schmerzen eingesetzt wurden (Dieckmann und Witzmann 1982).

Siegfried et al. behandelten als eine der Ersten Bewegungsstörungen mit Hilfe permanenter Elektrodenimplantation, die sich in tief liegenden Hirnarealen befanden (Siegfried et al. 1983).

Nach der Entwicklung von programmierbaren und vollimplantierbaren Impulsgeneratoren begann Anfang der 1980er Jahre u.a. die Arbeitsgruppe um Benabid (Benabid et al. 1989; Benabid et al. 1996) eine Stimulation des Nucleus ventralis intermedius (Vim) des Thalamus zur Therapie des medikamentös-refraktären Tremors vorzunehmen.

Anfang der neunziger Jahre fand erstmals eine Elektrodenimplantation im Nucleus subthalamicus (STN) (Limousin et al. 1995; Benabid et al. 2000) und Globus pallidus internus (GPi) (Siegfried et al. 1999) zur Behandlung der Parkinsonschen Rigidität und Akinese statt.

Im Gegensatz zu den früheren läsionellen Verfahren (Thalamotomie bzw. Pallidotomie) verhindert dieses Verfahren eine Läsion strukturell intakten Hirngewebes. Die in dem jeweiligen Kerngebiet implantierte Elektrode wird durch die elektrischen Impulse eines sich subkutan auf der Pektoralismuskulatur platzierten Schrittmachers (Impulsgenerator) stimuliert. Nebenwirkungen oder Symptome hervorgerufen durch die Progredienz der Erkrankung können durch Veränderung der Stimulationsparameter, der aktuellen Elektrodenkontakte oder durch Umprogrammierung des Schrittmachers behoben werden (Benabid et al. 1998; Krack 2000). Dies führte zu einer individuellen Anpassung und Veränderung der Stimulation gemäß dem Verlauf der Erkrankung.

Die tiefe Hirnstimulation in den Zielgebieten Vim, GPi und STN hat einen reversiblen „läsionsähnlichen“ Effekt, wobei diese funktionelle Inhibition frequenzabhängig ist.

Volkman et al. eruierten in diversen Versuchen und Untersuchungen die heutigen Standardparameter (monopolar kathodisch, Frequenz: 130Hz, Impulsbreite: 60-90, Amplitude: 1-3,5V) (Volkman et al. 2002).

Diese Arbeit widmet sich aber gesondert der STN-Stimulation. Es wird angenommen, dass die Hochfrequenzstimulation zu einer Antagonisierung der pathologischen Hemmfunktion des STN führt. Durch diese Hemmung der Überaktivität des STN wird die inhibitorische Aktivität des GPi gesenkt, was eine Erhöhung des exzitatorischen Inputs in motorische Kortexareale zur Folge hat. Auf diese Weise kann die striato-thalamo-kortikale Bahn wieder „deblockiert“ und die Symptome wie Bradykinese und Rigor reduziert werden (Davis et al. 1997; Limousin et al. 1998). Rodriguez et al. zeigten in ihrer Studie, dass die chronische langfristige STN-Stimulation neben der Verbesserung der Kardinalsymptome Rigor und Akinese auch zu einer deutlichen Reduktion des Tremors führt (Rodriguez et al. 1998). Hierbei verbessert die bilaterale STN-Stimulation die Parkinson-Symptome mehr als die unilaterale Stimulation (Kumar et al. 1999).

Volkman et al. verglichen die Beweglichkeit der Patienten unter der L-Dopa-Therapie vor dem Eingriff sowie unter Stimulation (Med on/off + Stim on) postoperativ und zeigten in einer aus 69 Patienten bestehenden Studie, dass es unter der STN-Stimulation zu einer deutlichen Verbesserung der motorischen Kardinalsymptome ähnlich wie unter der maximalen L-Dopa-Wirkung kommt. Gemessen wurde anhand des UPDRS-Motorscores (Teil III, siehe 2.6.2). Die Patienten wurden präoperativ sowohl im Med off- als auch im Med on-Zustand getestet. Postoperativ wurden unter den gleichen Bedingungen unter Stimulation der UPDRS-Motorscore nach 6 Monaten erhoben. Es kam zu einer Reduktion der Off-Symptome um 61%. Die On-Symptome wurden nicht signifikant beeinflusst. Hinsichtlich der orofaszialen Symptome (Sprechen, Schlucken, Speichelfluss) gab es eine Reduktion um 29%.

Die STN-DBS wird aber auch zur Behandlung des L-Dopa-Langzeitsyndroms eingesetzt. Eine der Nebenwirkungen der L-Dopa-Therapie stellen die levodopainduzierten Dyskinesien dar. Zur Erfassung der Dykinesien wurde die Dyskinesia Rating Scale (DRS) herangezogen, mit deren Hilfe die Bewegungsstörungen

präoperativ und 6 Monate postoperativ erfasst werden konnten. Diese wiesen im Vergleich eine signifikante und anhaltende Verbesserung auf. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass die Anpassung der Stimulation mit einer Reduktion der dopaminergen Medikation einhergeht, so dass über den eigentlichen Ursprung der Reduktion der Dyskinesien (Levodopareduktion oder der chronische Effekt der Stimulation) keine definitive Aussage getroffen werden kann.

Weiterhin konnte durch die internationale Medtronic-Studie (Deep-Brain-Stimulation-for-Parkinson's-Disease-Study-Group 2001) eine Veränderung der On-Off-Fluktuationen ein halbes Jahr nach der Operation nachgewiesen werden. Verglichen mit On-Off-Perioden präoperativ kam es zu einer Reduktion der Off-Phasen von 49 auf 19%. Parallel verlängerten sich die On-Phasen ohne Dyskinesien von 27 auf 74%. Außerdem änderte sich die Qualität der Off-Phasen, welche unter der Stimulation dem medikamentösen On-Zustand entsprachen. Die in der On-Phase auftretenden Dyskinesien traten zwar mit der gleichen Häufigkeit postoperativ auf, zeigten jedoch einen geringeren Schweregrad als vor der Operation.

Abschließend konnte die mittlere Levodopa-Äquivalenzdosis in den ersten 6 Monaten um 56% von 952mg/Tag auf 423mg/Tag reduziert werden.

1.3.2 Therapieinduzierte Nebenwirkungen

1.3.2.1 Motorische Befunde

Der Nucleus subthalamicus ist umgeben von einer Menge funktionell wichtiger Nervenbahnen, die durch die STN-Stimulation ebenfalls beeinflusst werden können. Dabei sind die Stromstärke und die Impulsbreite (Dauer eines Einzelimpulses) die Größen, die bestimmen, in welcher Entfernung welche neuronalen Strukturen von der Elektrode erregt werden.

Auf der motorischen Ebene existieren transiente unerwünschte Effekte wie z.B. binokuläre Doppelbilder, die zum einen intraoperativ Aufschluss geben über die Lage der Elektrode und so die richtige Platzierung ermöglichen und zum anderen postoperativ durch Adaptation der Stimulationsparameter und, als ultima ratio, durch eine neue Elektrodenlage korrigiert werden können.

Es sind ebenso Nebenwirkungen vorhanden, die trotz optimaler Stimulationsparameter beobachtet werden können. Eine der Symptome ist die Hypophonie, Dysarthrophonie und der vermehrte Speichelfluss. Möglicherweise handelt es sich hierbei aber vielmehr um eine durch die Reduktion der Medikation hervorgerufene Demaskierung von Symptomen. Ein anderes Symptom ist der Blepharospasmus (beidseitiger Lidkrampf hervorgerufen durch eine unwillkürliche Verkrampfung des Musculus orbicularis oculi), der bei starker Ausprägung durchaus therapierbar ist.

1.4.2.2 Neuropsychologische Befunde

Es ist bekannt, dass die Parkinsondemenz in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bei einem sehr großen Teil der Patienten zu beobachten ist. Es gibt eine Reihe weiterer kognitiver Störungen wie Beeinträchtigung des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit oder der exekutiven Funktionen (siehe 1.3.3). Im Verlauf wurden neuropsychologische Auffälligkeiten beobachtet, die das Augenmerk neben der Motorik auf die neuropsychologischen Effekte der STN-Stimulation richteten und folglich eine Reihe von Studien zum besseren Verständnis der durch die STN-Stimulation induzierten kognitiven Veränderungen nach sich zogen.

Bei einem Großteil der Arbeitsgruppen waren vorhandene Demenz und schwere neuropsychologische Störungen ein Ausschlusskriterium für eine operative Intervention.

Die Arbeitsgruppe um Volkmann et al. konnte in einem Zeitraum von einem Jahr nach der Operation keine Verschlechterung der globalen kognitiven Funktionen, gemessen mit Hilfe der Mini mental State Examination (MMSE), feststellen (Volkmann et al. 2001).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen diverse andere Studiengruppen (Ardouin et al. 1999; Perozzo et al. 2001).

Eine Verschlechterung kognitiver Prozesse war jedoch bei Patienten zu verzeichnen, die bereits vor der Op an einer Demenz litten. Ergebnisse einer anderen Studie ließen vermuten, dass es eine Korrelation zwischen dem Alter und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens kognitiver Störungen gibt. Diese besagte, dass bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation 69 Jahre und älter waren, mit einer Verschlechterung globaler kognitiver Funktionen gerechnet werden muss (Trepanier et al. 2000).

Neben den globalen kognitiven Funktionen widmete man sich ebenfalls den spezifischen kognitiven Leistungen, deren Ergebnisse eine verminderte Wortflüssigkeit (Ardouin et al. 1999; Jahanshahi et al. 2000; Trepanier et al. 2000; Alegret et al. 2001) und eine Abnahme des verbalen und visuospatialen Gedächtnisses aufzeigten. Diese Veränderungen waren weder den Patienten noch der Umgebung aufgefallen.

1.3.2.3 Die psychopathologischen Befunde

Depression und Angststörungen sind psychische Symptome, die mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit bei Parkinsonpatienten auftreten. In vielen Fällen hängt dies mit den motorischen Fluktuationen zusammen, so dass eine Besserung der Symptomatik im On- und eine Verschlechterung im Off-Zustand beobachtet werden kann.

Nun galt es, die Auswirkung der STN-Stimulation auf diese psychischen Störungen zu untersuchen.

Die Arbeitsgruppen kamen oft zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Einige konnten keine signifikanten Veränderungen, aber eine leichte Verbesserung der Stimmung beobachten (Ardouin et al. 1999). Andere stellten eine anhaltende depressive Störung trotz Verbesserung der motorischen Symptomatik fest, die sogar einer antidepressiven medikamentösen Behandlung bedurfte (Berney et al. 2002).

Die Arbeitsgruppe um Volkmann et al. beobachtete nach der Operation ebenfalls ein Auftreten von Depression und Anhedonie (Volkmann et al. 2001). Diese Symptome waren jedoch temporär und bildeten sich im Verlauf zurück, insbesondere dann, wenn die postoperativ stark reduzierte medikamentöse Therapie wieder erhöht wurde.

In einer von Krack und Kollegen durchgeführten Studie löste die Stimulation ein unwillkürliches heiteres Lachen aus, welches erst durch Senkung der Amplitude bzw. Abschalten des Stimulators unterbrochen werden konnte (Krack et al. 2001).

Konträr zu dem oben beschriebenen Effekt der Depression traten ebenfalls transiente manische Phasen auf (Kulisevsky et al. 2002).

Komplexer waren die Veränderungen, die das alltägliche Leben und das soziale Umfeld des Patienten betrafen. Es wurde von Partnerschaftskonflikten, Verhaltens- und Anpassungsstörungen berichtet. Es ist jedoch nicht hinreichend erklärt, woher diese

Probleme tatsächlich herrühren und ob sie auf die Stimulation, die Medikamentenreduktion oder auf die sich durch die Operation plötzlich veränderte Lebenssituation mit den daraus resultierenden Konsequenzen zurückzuführen sind.

Unbedingt zu beachten und zu erfassen sind die präoperativ vorhandenen psychischen und Verhaltensstörungen, die postoperativ zu den oben erwähnten Störungen führen können und aus Angst vor einem Ausschluss von der Operation im Vorfeld verschwiegen werden. Dies konnte in der retrospektiven Studie von Houeto et al. gezeigt werden (Houeto et al. 2002).

Diese Ergebnisse implizieren höchste Präzision und Gewissenhaftigkeit bei der Indikationsstellung zur STN-Stimulation und eine angemessene postoperative Betreuung der Patienten.

2. Methoden

2.1 Fragestellung

Der positive Effekt der tiefen Hirnstimulation auf die Motorik ist bekannt. Krack et al. testeten die Patienten vor der Operation und jeweils ein, drei und fünf Jahre postoperativ und demonstrierten eine über die gesamte Zeitspanne anhaltende Verbesserung der motorischen Symptome (Krack et al. 2003). Weiterhin wurde über eine Unabhängigkeit der meisten Patienten bei der Verrichtung der alltäglichen Aktivitäten berichtet, welche vor dem Eingriff nicht gegeben war. Zwei der Patienten entwickelten kurz nach der Operation eine kognitive Beeinträchtigung und drei eine Demenz. Die Autoren stellten in Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen (Jahanshahi et al. 2000; Pilon et al. 2000) die Behauptung auf, dass die DBS keinen signifikanten Einfluss auf die Kognition habe und die beschriebenen Veränderungen möglicherweise auf die Erkrankung selbst zurückzuführen seien.

Viele Studien widmeten sich den kognitiven Veränderungen drei bis zwölf Monate nach der Operation im Zustand des eingeschalteten Stimulators („stim on“) und berichteten über divergierende Befunde (Ardouin et al. 1999; Saint-Cyr et al. 2000).

Morrison et al., die ein standardisiertes Programm zur Erfassung neuropsychologischer Daten aufstellten, kritisierten an dieser Stelle den Mangel an Vollständigkeit, da durch das Fehlen des postoperativ ausgeschalteten Stimulators („stim off“) eine Differenzierung zwischen Operationseffekt vs. Stimulationseffekt nicht möglich war (Morrison et al. 2000). Die Autoren legten folgende drei Konditionen zur vollständigen Erfassung neuropsychologischer Veränderungen fest:

- 1) Präoperatives Baseline
- 2) Postoperativ: stim off
- 3) Postoperativ: stim on

Der erhobene Vergleich zwischen Baseline und stim off erlaubt die Aussage über kognitive und emotionale Effekte hervorgerufen durch die Elektrodenimplantation (OP-Effekt), ein Vergleich zwischen stim on versus stim off ermöglicht die Untersuchung des Einflusses der Stimulation auf die kognitiven und emotionalen Fähigkeiten

(Stimulationseffekt). Der globale Effekt der gesamten Prozedur auf die Kognition bzw. Emotion kann durch den Vergleich von Baseline und stim on erhoben werden.

Aufbauend auf dieser und anderen Studien (Jahanshahi et al. 2000; Pillon et al. 2000; Daniele et al. 2003) diente die vorliegende Untersuchung der Beantwortung der Frage, welche kurz- und langfristigen Effekte die Stimulation auf die emotionalen bzw. kognitiven Parameter hat.

In allen Bedingungen (siehe unten) kamen parallele Testverfahren zum Einsatz und zu jedem Testzeitpunkt erhielten die Patienten ihre L-Dopa-Medikation („med on“).

Es wurden die akuten Effekte der Elektrodenimplantation (Op-Effekt), der Langzeiteffekt der Stimulation (Prozedur als Ganzes) und der Stimulationseffekt auf die neuropsychologischen Prozesse untersucht.

Zusätzlich erfolgte zu jedem Testzeitpunkt die Erfassung der motorischen Funktionen.

2.2 Hypothesen und Variablen

Alternativhypothese A

Unmittelbar postoperativ gibt es beim ausgeschalteten Stimulator („stim off“) einen Effekt der Elektrodenimplantation auf die emotionale bzw. kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten verglichen mit Baseline.

Nullhypothese A

Die Operation übt keinen Einfluss auf die emotionalen bzw. kognitiven Fähigkeiten des Patienten aus.

Alternativhypothese B

Beim Vorhandensein eines Operationseffektes auf die emotionale bzw. kognitive Leistungsfähigkeit lässt dieser im Verlauf nach.

Nullhypothese B

Der OP-Effekt auf die emotionalen bzw. kognitiven Fähigkeiten bleibt im Verlauf unverändert.

Alternativhypothese C

Die Prozedur als Ganzes („stim on“) hat einen Langzeiteffekt auf die emotionale bzw. kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten im Vergleich zur Baseline.

Nullhypothese C

Die Prozedur als Ganzes („stim on“) übt keinen Einfluss auf die emotionale bzw. kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten verglichen zur Baseline aus.

Alternativhypothese D

Die Zustände stim on und stim off unterscheiden sich signifikant in ihren Wirkungen auf die Emotion bzw. Kognition.

Nullhypothese D

Es gibt zwischen ein- bzw. abgeschaltetem Stimulator („stim on / off“) keinen Unterschied bezüglich der emotionalen bzw. kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten.

Alternativhypothese E

Die Stimulation führt zu einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten im Vergleich zu stim off.

Nullhypothese E

Die Bedingungen stim on und stim off haben keinen Einfluss auf die motorischen Fähigkeiten der Patienten mit MP.

Unabhängige Variablen

Zeitpunkt, Bedingung und Geschlecht bilden die unabhängigen Variablen in dieser Studie.

Abhängige Variablen

Die erste abhängige Variable stellte die kognitive Leistung bzw. die Veränderung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten zu den unterschiedlichen Testzeitpunkten und unterschiedlichen Stimulationsbedingungen dar. Die zweite abhängige Variable ist die Veränderung der subjektiv empfundenen Emotionalität bzw. die Veränderung der motorischen Fähigkeit als dritte abhängige Variable.

2.3 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden 14 Patienten untersucht. Es handelte sich um sieben weibliche und sieben männliche Patienten. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $67,6 \pm 4,7$ Jahren ($M \pm SD$, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Im Durchschnitt wiesen sie eine Krankheitsdauer von $18,1 \pm 6,4$ Jahren auf. Präoperativ lag die tägliche Levodopa äquivalente Dosis (LEDD) bei $922,45 \pm 326,3$ mg. Unmittelbar nach der Operation konnte die Tagesdosis auf $732,5 \pm 369,2$ mg und drei bis vier Monate später auf $380,8 \pm 287,1$ mg reduziert werden. Der UPDRS – Score betrug vor der Operation durchschnittlich $20,08 \pm 10,9$. Postoperativ im stim on - Zustand lag der Wert bei $19,2 \pm 11,3$. Bei ausgeschaltetem Stimulator betrug der UPDRS – Score $37,4 \pm 14,1$.

Die unten aufgeführte Tabelle führt die Patientencharakteristika auf.

Patienten	Geschlecht	Alter (in Jahre)	Erkrankungsdauer (in Jahre)	LEDD 12-4 Wochen prä-op	LEDD 5-10 Tage post-op	LEDD 3-4 Monate post-op
1	w	73	17	745,00	647,00	564,00
2	m	68	13	600,00	150,00	200,00
3	m	67	27	798,75	1550,00	1166,00
4	w	70	17	1421,00	1025,00	212,50
5	m	72	21	1500,00	375,00	712,50
6	w	59	23	766,00	620,40	75,60
7	m	67	8	600,00	600,00	62,50
8	m	62	28	1250,00	1050,00	800,00
9	w	64	12	551,25	775,00	375,00
10	w	67	27	782,00	400,00	382,00
11	w	63	13	662,75	462,50	312,50
12	m	71	11	1225,00	1175,00	0,00
13	m	73	19	1212,50	837,50	937,50
14	w	71	18	800,00	587,50	150,00

Patienten	Geschlecht	Alter (in Jahre)	UPDRS 12-4 Wochen prä-op	UPDRS im stim off	UPDRS im stim on
1	w	73	25	54	16
2	m	68	51	39	50
3	m	67	28	10	12
4	w	70	21	57	21
5	m	72	21	28	17
6	w	59	17	47	4
7	m	67	.	39	24
8	m	62	15	40	18
9	w	64	10	26	15
10	w	67	13	34	13
11	w	63	16	13	31
12	m	71	7	58	7
13	m	73	20	37	24
14	w	71	17	41	17

Tabelle 1: Patientendaten. Alter und Erkrankungsdauer werden in Jahren angegeben, Motorscore des UPDRS in Gesamtzahl, die äquivalente L-Dopa-Tagesdosis (LEDD) in mg.

Die Voraussetzung zum Einschluss in die Studie war das idiopathische Parkinson-Syndrom begleitet von schweren Fluktuationen trotz medikamentöser Behandlung oder permanentem hochamplitudigen Tremor. Die Patienten wurden von den in die Studie involvierten behandelnden Neurologen rekrutiert.

Ausschlusskriterien waren u.a. schwere psychiatrische und internistische Begleiterkrankungen. Abbildung 1 listet die Ein- und Ausschlusskriterien auf.

Einschlusskriterien

- **Idiopathisches Parkinson Syndrom**
- Schwere regellose Fluktuationen trotz optimierter medikamentöser Therapie oder
- Permanenter hochamplitudiger Tremor
- Positive motorische Reaktion auf Levodopa im UPDRS im L DOPA Test
- Gesicherte Kooperationsfähigkeit während Operation und Nachsorge

Ausschlusskriterien

- Schwere Störungen von Konzentration und Gedächtnis (Mattis Demenz Screening < 130)
- Schwere Depression (BDI > 25)
- Schwere Halluzinationen nicht aufgrund von L DOPA Überdosierung
- Schwere internistische Begleiterkrankungen
- Alter > 75 Jahre
- Ausgeprägte Hirnatrophie

Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Operation und die Studie.

2.4 Studiendesign und Zeitplan

Jeder einzelne Patient wurde über einen Zeitraum von 4 bis 7 Monaten beobachtet. Die Untersuchungen fanden zu 7 Testzeitpunkten in 5 Blöcken statt. Diese bezogen sich auf den jeweiligen Operationszeitpunkt eines jeden Patienten. Die nachfolgende Abbildung verdeutlicht den Zeitplan.

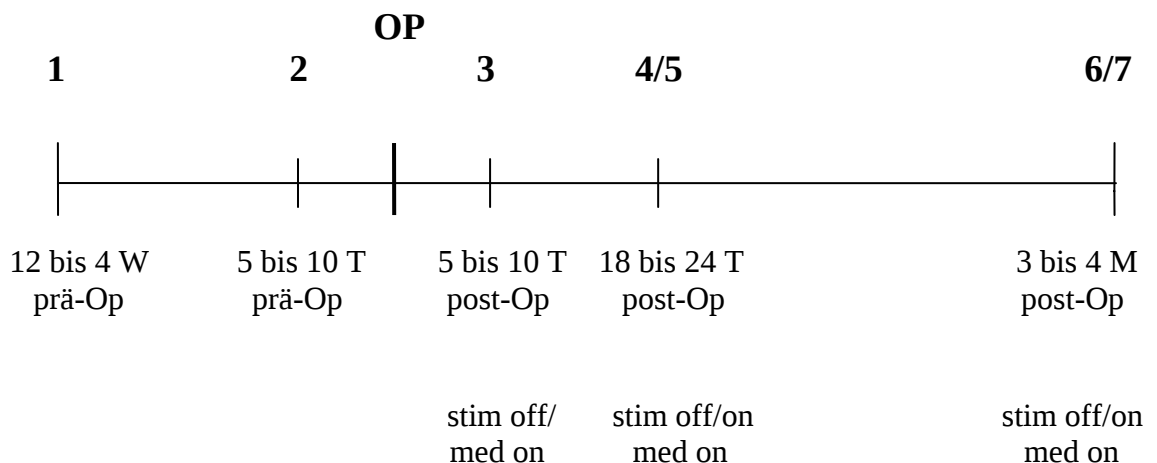


Abbildung 2: Zeitplan, W=Wochen, T=Tage, M=Monate

2.5 Versuchsdurchführung

Die Untersuchungen fanden in der MNR-Klinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf statt. Die für die Studie geeigneten Patienten waren zum größten Teil in der neurologischen Abteilung lange in Behandlung und hatten sich bereits für eine Operation entschieden. Nach Erfüllung der Ein- und Ausschlußkriterien wurden sie in die Studie aufgenommen, wenn sie zur Teilnahme bereit waren und ihre schriftliche Einwilligung gaben.

Die Operation fand in der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Universität zu Köln statt. Der zuständige Neurologe aus Düsseldorf war bei den Operationen anwesend.

Fünf Tage nach der Operation wurden die Patienten wieder nach Düsseldorf verlegt, wo die erste Testung postoperativ stattfand. Der Stimulator war ausgestellt, der Patient erhielt aber weiterhin seine Medikamente. Mit dieser Vorgehensweise wollten wir etwaige Setzeffekte analysieren, die allein auf die Operation zurückzuführen waren.

Die Blöcke vier und fünf wurden jeweils an zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt, an denen der Tiefenhirnstimulator eine halbe Stunde vor der Testung durch einen von der Studie unabhängigen Neurologen umgestellt wurde. Auf diese Weise wurde gewährleistet, dass der Patient sowohl mit ein- als auch mit ausgeschaltetem Tiefenhirnstimulator getestet werden konnte, ohne dass die Patienten, die Doktoranden, der Neurologe oder der Psychiater von der Einstellung wussten. Auf diese Weise erreichte man, dass sowohl dem Versuchsleitereffekt als auch dem Erwartungseffekt bei dem zu Untersuchenden vorgebeugt wurde, so dass eine objektive Einschätzung der Stimulationseffekte beim Patienten erfolgen konnte.

2.6 Testverfahren

2.6.1 Durchführung

Die Tests bestanden aus einem neurologischen, psychiatrischen und einem neuropsychologischen Teil. Letzterer wurde von den Doktoranden durchgeführt, ein

Neurologe und ein Psychiater übernahmen den neurologischen bzw. den psychiatrischen Teil. Es wurde darauf geachtet, dass die Testungen am gleichen Tag und unter gleichen Bedingungen stattfanden.

Die UPDRS wurde zu jedem Testzeitpunkt durchgeführt. Der SKID, das FPI, der WCST und die SPM kamen nur im Block I zur Anwendung.

Bei folgenden neuropsychologischen Testverfahren wurden Parallelversionen verwendet:

Neutrale und negativ emotionale Geschichten, Verbal Fluency und Benton-Test. Zur Vermeidung von Reihenfolgeeffekten wurde die Abfolge der Tests permutiert.

2.6.2 Die neurologischen Tests

Zum ersten Testzeitpunkt (Block I) wurde durch eine Visusüberprüfung die ausreichende Sehkraft kontrolliert.

Die motorische Untersuchung erfolgte mit Hilfe der UPDRS (Unified Rating Scale for Parkinsonism), welches ein vereinheitlichtes Bewertungsschema für Morbus Parkinson darstellt (Hoehn und Yahr 1967). Dieses besteht aus zwei Abschnitten: Abschnitt 1 erfasst die Schwere der Symptome und die Anzeichen für die Parkinsonsche Krankheit und Abschnitt 2 die Komplikationen der dopaminergen Therapie. Abschnitt 1 wird wiederum unterteilt in drei Teilabschnitte, die die Denkleistung und die Stimmungslage, die Alltagsaktivität und die Untersuchung der Motorik zu einem bestimmten Zeitpunkt festhalten. Dieser Teilabschnitt wird auch Motorscore genannt und wurde bei den Patienten zu jedem Testzeitpunkt erhoben.

Der Motorscore erfasst Sprache, Mimik, Tremor, Rigor, Kinese, Haltung und Gang des Patienten. Durch eine Punktevergabe von null bis vier konnte die Beweglichkeit eingeschätzt und bewertet werden, wobei eine hohe Punktzahl eine starke Beeinträchtigung der Motorik bedeutet.

2.6.3 Die psychiatrischen Tests

2.6.3.1 Allgemeine psychiatrische Skalen

I GAS (Global Assessment Scale)

Mit Hilfe der GAS beurteilt der Untersucher die psychische und soziale Leistungsfähigkeit des Patienten (Endicott et al. 1976). Die GAS-Skala ist besonders bei der Verfolgung der klinischen Progression des Patienten bezüglich dessen globaler Funktionen nützlich.

II CGI (Clinical Global Impression)

Das CGI ist eine Beurteilungsskala zur Einschätzung des aktuellen Grades der seelischen Erkrankung des Patienten und der Zustandsänderung. Durch Letztere sollen evtl. vorhandene Therapieeffekte erfasst werden (Guy 1976).

2.6.3.2 Depression

HAMD (Hamilton Depression Rating Scale)

Diese Fremdbeurteilungsskala dient der Ermittlung des Schweregrades einer Depression (Hamilton 1960). Der Untersucher quantifiziert Symptome wie depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizid, Schlafstörungen, Ausmaß der Angst und Gewichtsverlust. Der Test umfasst 21 Items.

MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)

Die MADRS ist eine Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung depressiver Symptome (Montgomery und Asberg 1979). Die zehn Items entsprechen jeweils einem Symptom und erfassen im Einzelnen u.a. sichtbare/berichtete Traurigkeit, innere Anspannung, Konzentrationsschwierigkeiten, pessimistische Gedanken, Selbstmordgedanken.

BDI (Beck Depression Inventar)

Das BDI, eine Selbstbeurteilungsskala, dient der Erfassung der Schwere einer vorliegenden Depression (Beck und Steer 1987). Es sind 21 Items vorhanden, die jeweils aus vier Aussagen bestehen, die Schweregrade einer bestimmten depressiven Symptomatik unterscheiden. Die Items betreffen u.a. Traurigkeit, Schuldgefühle, Selbsthass, Libidoverlust und Pessimismus.

2.6.3.3 Manie

MSS (Manie Selbstbeurteilungs-Skala)

Dieser Test dient der Selbstbeurteilung manischer Symptomatik durch den Patienten (Krüger et al. 1997).

BRMAS (Beck Rafaelson Manie Skala)

Die BRMAS stellt ein Fremdbeurteilungsverfahren dar und wird zur Einschätzung des Schweregrades eines manischen Zustandes eingesetzt (Beck et al. 1986). Die Skala besteht aus 11 Items, welche u.a. folgende Merkmale beschreiben: Motorische Aktivität, Destruktivität, Stimmung, Schlaf und sexuelle Aktivität.

2.6.3.4 Angst

STAI (State-Trait-Angstinventar)

Die zwei Skalen des STAI dienen der Erfassung der Angst als emotionalen Zustand, der in seiner Intensität über Zeit und Situation variiert (State-Angst) und Angst als Eigenschaft, die ein Merkmal der Persönlichkeit darstellt (Trait-Angst) (Laux et al. 1981). Die State- bzw. Trait-Angstskala dient der Selbstbeschreibung und besteht aus jeweils 20 Feststellungen, mit denen der Patient beschreiben soll, wie er sich im Moment bzw. im Allgemeinen fühlt.

2.6.3.5 SKID-I, -II

Das Strukturierte Klinische Interview dient der standardisierten Erfassung psychischer Störungen.

Mit Hilfe des SKID-I werden ausgewählte psychische Syndrome und Störungen diagnostiziert, die im DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen) auf Achse I definiert werden. Es werden u.a. folgende Diagnosen beurteilt bzw. ausgeschlossen: Affektive und psychotische Störungen, Angst-, Ess- und Anpassungsstörungen und Sucht. SKID-II stellt ein strukturiertes Interview zur Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen dar (Wittchen et al. 1997).

2.6.4 Emotionale Funktionen

2.6.4.1 Emotionsinduktion

Bei dieser Aufgabe wurden dem Patienten in permutierter Reihenfolge 40 standardisierte schwarz/weiß Dias von Männern und Frauen verschiedenen Alters gezeigt, die jeweils entweder einen traurigen bzw. freudigen Gesichtsausdruck unterschiedlicher Intensität präsentierten. Die Aufgabe des Patienten lag darin, sich mit Hilfe dieser standardisierten Emotionsinduktion für Freude und Trauer (Schneider et al. 1994) in die entsprechende Gefühlslage hineinzusetzen.

Zu Beginn der Testung wurde der Patient gebeten, seinen momentanen Gefühlszustand anhand standardisierter Ratingskalen, der PANAS, Positive and Negative Affect Schedule (Watson et al. 1988) und ESR, Emotional Self Rating (Schneider et al. 1994) zu beschreiben.

Die PANAS besteht aus 10 positiven und 10 negativen Eigenschaftswörtern zur Beschreibung positiver und negativer Emotionen (z.B. interessiert, stark, nervös, ängstlich), deren Intensität auf einer fünfstufigen Skala beurteilt werden (gar nicht – ein wenig – mittel – ziemlich – extrem).

Die ESR dient der Einschätzung sechs verschiedener Basisemotionen (Ärger, Ekel, Freude, Trauer, Überraschung und Furcht), die ebenfalls anhand oben beschriebener Skala eingestuft werden.

Nach jeder Emotionsinduktion wurde deren Effektivität durch die PANAS und die ESR überprüft, mit der Instruktion, die Gefühle während der vorangegangenen Aufgabe zu beschreiben.

Zwischen der traurigen bzw. freudigen Emotionsinduktion wurde dem Patienten eine kognitive Kontrollaufgabe gestellt (Geschlechterdiskrimination). Es wurden die gleichen 40 schwarz/weiß Aufnahmen von 20 männlichen und 20 weiblichen Personen präsentiert, bei denen der Patient über das jeweilige Geschlecht entscheiden sollte. Anschließend erfolgte eine Befragung der dabei empfundenen Emotionen durch PANAS/ESR.

2.6.4.2 Emotionales Gedächtnis

Der Einfluss von Emotionen auf die Gedächtnisleistung sollte anhand deutscher neutraler und negativ emotionaler Geschichten (Schürer-Necker 1994) erfasst werden. Es standen insgesamt sieben neutrale und sieben negativ emotionale Geschichten zur Verfügung (jeweils 32 Items), deren Abfolge permutiert wurde.

Unmittelbar nach Vorlesen der Geschichte durch den Untersucher hatte der Patient die Aufgabe, diese so detailgetreu wie möglich zu reproduzieren. Gezählt wurde die Anzahl der richtig wiedergegebenen Items. Kurze Zeit später erfolgte der verzögerte Abruf der gleichen Geschichte.

Um die gleichen zeitlichen Rahmenbedingungen für alle Patienten zu gewährleisten, kamen zwischen dem unmittelbaren und dem verzögerten Abruf noch drei weitere Testverfahren in permutierter Reihenfolge zum Einsatz (Zahlen nachsprechen und Blockspanne aus WMS-R, Verbal Fluency).

2.6.4.3 Emotionsdiskrimination (PENN Facial Diskrimination Test)

Bei diesem Test (Erwin et al. 1992) wurden dem Patienten 20 weibliche und 20 männliche Porträts unterschiedlichen Alters hintereinander präsentiert, die neutrale (20), aber auch freudige (10) und traurige (10) Gesichtsausdrücke unterschiedlicher Intensität zeigten. Diese Stimuli entstammten dem gleichen Bilderset, das bereits bei der Geschlechterdiskrimination und der Emotionsinduktion zur Anwendung kam.

Der Patient hatte die Aufgabe, die dargestellte Emotion anhand einer 7-Punkteskala (1=sehr traurig; 4=neutral; 7= sehr fröhlich) einzuschätzen.

2.6.5 Kognitive Funktionen

2.6.5.1 Gedächtnis

I WMS-R

Die WMS in ihrer revidierten Fassung bietet u.a. die Möglichkeit, mit verbalen und nonverbalen Kurzzeitgedächtnisaufgaben wie die Zahlen- und Blockspanne die Gedächtnisfunktion zu überprüfen (Härting et al. 2000). Diese beiden Testverfahren bilden zwei der 13 Untertests der WMS-R und gehören zum Allgemeinen Gedächtnis-Index, der einen der fünf Gesamt-Indizes darstellt. Die Reihenfolge der angewandten Tests wurde permutiert.

Bei der Zahlenspanne vorwärts bzw. rückwärts liest der Untersucher die erste Zahlenfolge des ersten Durchgangs vor und achtet darauf, dass jede Zahl mit einer Geschwindigkeit von einer Sekunde vorgelesen wird. Dies stellt ein wichtiges Kriterium für die Durchführungsobjektivität dar. Anschließend wird die zweite Folge des ersten Durchgangs vorgelesen. Sollte der Patient eine der beiden Folgen richtig wiedergegeben haben, wird mit dem zweiten Durchgang fortgefahren. Jeder Durchgang wird dadurch erschwert, dass eine weitere Ziffer hinzukommt. Wiederholt der Patient keine der beiden Folgen richtig, wird der Test an dieser Stelle beendet. Für jede richtige Antwort wird ein Punkt vergeben.

Bei der visuellen Merkspanne bedient sich der Untersucher eines Blockspannenbretts, welches mit neun Würfeln bestückt ist.

Bei der Blockspanne vorwärts bzw. rückwärts werden dem Patienten Folgen wachsender Länge angetippt, die dieser im Anschluss nachtippen soll. Auch hier wird abgebrochen, wenn keine der beiden Folgen richtig repetiert wurde.

II Benton-Test

Der Benton-Test dient der Messung der visuellen Wahrnehmung und des visuellen Gedächtnisses (Benton Sivan und Spreen 1996). Er eignet sich auch zur Erfassung von

Aufmerksamkeitsdefiziten, die häufig bei psychiatrischen oder neurologischen Patienten vorliegen.

Der Test enthält drei alternative, fast gleichwertige Formen (C, D, E) und zwei Wahlformen (F und G) mit unterschiedlichen Instruktionen. Jede Form besteht aus zehn Vorlagen mit einer oder mehreren Figuren.

Dem Patienten wurden in permutierter Reihenfolge die Formen C, E und G dargeboten mit der Anweisung, jede Vorlage zehn Sekunden lang zu betrachten, sich einzuprägen und anschließend die Richtige aus vier Vorlagen auf einer ihm präsentierten Karte herauszusuchen.

Jede richtige Wiedergabe wurde mit einem Punkt bewertet.

2.6.5.2 Wahrnehmung

Benton Facial Recognition Test

Dieses standardisierte Testverfahren bietet die Möglichkeit, die Fähigkeit des Patienten, Fotografien von unbekannten Gesichtern zu identifizieren und wieder zu erkennen, zu bewerten (Benton 1990).

Dem Patienten wird eine schwarz-weiß Fotografie in Frontalaufnahme präsentiert. Er erhält die Anweisung, das Gesicht unter sechs weiteren Frontalbildern, welche sich oberhalb des einzelnen Fotos befanden, zu identifizieren. Es wurden insgesamt drei männliche und drei weibliche Gesichter präsentiert.

Bei den folgenden sieben Fotografien wurden einzelne Frontalaufnahmen gezeigt, die auf den darüber präsentierten Bildern mit einer 75° Wendung des Kopfes und unter unterschiedlicher Belichtung dargestellt wurden und wieder zu erkennen waren. Für jede richtige Antwort wird ein Punkt vergeben.

2.6.5.3 Exekutive Funktionen

Unter dem Begriff „Exekutive Funktionen“ versteht man mentale Prozesse, welche durch ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Hirnareale zustande kommen. Zu diesen Prozessen gehören u.a. Handlungen initiieren und inhibieren, strategisches Denken und Handeln, Beachten und Erkennen von Regeln und Gesetzmäßigkeiten, „Fluency“

(Wortflüssigkeit, Kreativität), kognitive Umstellfähigkeit („switching“) und Problemlösung.

Dabei kommt dem faserreichen Frontalhirn, welches mit nahezu allen Teilen des Gehirns (u.a. Basalganglien) verbunden ist und in zahlreiche Transmittersysteme (u.a. dem dopaminergen und cholinergen System) eingeschaltet ist, eine besondere Rolle zu.

Das Problemlösen ist ein zielgerichteter Prozess, bei dem man zwischen konvergentem und divergentem Problemlösen unterscheidet (Lüer und Spada 1992; Anderson 1996; Aschenbrenner et al. 2000).

Konvergentes Denken ist logisches, schlussfolgerndes Denken mit dem Ziel, ein geschlossenes Problem zu lösen, bei dem Ausgangs- und Zielzustand eindeutig definiert sind. Divergentes Denken ist flüssiges, originelles Denken. Es handelt sich um offene Probleme, bei denen weder das Ziel noch der Lösungsweg eindeutig vorgegeben sind (König 1986).

Die unten aufgeführten Tests beurteilen einerseits das divergente und andererseits das konvergente Denken.

IVF

Der Wortflüssigkeitstest dient der Beurteilung des divergenten Denkens in der neuropsychologischen Diagnostik (Cramon et al. 1993; Lezak 1995; Spreen und Strauss 1998).

Der Patient wird gebeten, innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Wörter zu nennen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen (zur Erfassung formallexikalischer Wortflüssigkeitsleistung), wobei Eigennamen, Wörter mit dem gleichen Wortstamm und Wiederholungen ausgeschlossen sind, oder einer bestimmten Kategorie entsprechen (Untersuchung der kategorial-semantischen Wortflüssigkeit).

Die Testdauer wurde auf zwei Minuten festgesetzt, da einige Studien gezeigt haben, dass bei bestimmten Patientengruppen Defizite erst in der zweiten Minute auftreten (Joanette et al. 1988; Varley 1995).

Die von uns verwendeten Buchstaben waren G, H, M, P, R, S und T, die Kategorien Tiere, Vornamen, Lebensmittel, Blumen, Sportarten und Früchte, deren Abfolge für die Meßzeitpunkte durch Permutation festgelegt wurde.

In jeder Sitzung wurde sowohl ein formallexikalischer als auch ein semantischer Test durchgeführt. Leistungsparameter war hierbei die Anzahl richtig produzierter Wörter.

II WCST

Der WCST (Grant und Berg 1993) erlaubt die Beurteilung des konvergenten Denkens und untersucht u.a. folgende Funktionen des Frontalhirns: Strategisches Planen, organisierte Suchprozesse, Umgang mit Rückmeldung, zielgerichtetes Verhalten und Impulskontrolle beim Antwortverhalten.

Der Test besteht aus vier Stimuluskarten und 128 Antwortkarten, die verschiedene Formen (Kreuze, Kreise, Dreiecke, Sterne), Farben (rot, blau, gelb, grün) und eine variierende Anzahl der Formen darstellen (eins, zwei, drei, vier) (Heaton et al. 1993).

Die vier Stimuluskarten weisen eine Mischung der genannten Charakteristika auf (z.B. ein rotes Dreieck, zwei grüne Sterne) und werden vor dem Patienten platziert. Dieser erhält zunächst 64 Antwortkarten und bekommt die Instruktion, die ihm ausgehändigten Karten der Reihe nach unterhalb der vor ihm liegenden Karten so hinzulegen, wie es seiner Meinung nach passen würde. Als einziges Feedback wird ihm mitgeteilt, ob die Karte richtig oder falsch liegt, aber nicht das Sortierungsprinzip. Hat der Patient das Sortierungsprinzip richtig erkannt und zehnmal in Folge richtig sortiert, wird die Kategorie vom Untersucher gewechselt (zu Form oder Anzahl), ohne den Patienten darüber in Kenntnis zu setzen, d.h. außer „richtig“ oder „falsch“ darf der Untersucher dem Patienten keinen weiteren Hinweis geben. Auf diese Weise muss der Patient selbst eine neue Sortierungsstrategie entwickeln.

Der Test wird so lange fortgeführt, bis alle 128 Karten verbraucht sind.

Der WCST verlangt demnach die Fähigkeit, eine angemessene Strategie des Problemlösens zu entwickeln und aufrechtzuerhalten, um ein bestimmtes Ziel zu erreichen, während die Konditionen dabei gewechselt werden.

2.6.5.4 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Der Trail Making Test bietet die Möglichkeit, basale Aufmerksamkeitsprozesse, die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die kognitive Flexibilität eines Patienten zu untersuchen.

Dem Patienten wird ein Blatt mit Zahlen bzw. mit Zahlen und Buchstaben vorgelegt.

Der Test erfordert vom Patienten, das Blatt zügig und konzentriert nach der nächsten Zahl/Buchstaben abzusuchen und diese in der richtigen Reihenfolge in einer ihm schnellstmöglichen Geschwindigkeit miteinander zu verbinden (Reitan 1979).

In Teil A soll der Patient zunächst die Zahlen (1-25) in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden. In Teil B müssen alternierend Zahlen (1-13, in aufsteigender Reihenfolge) und Buchstaben (dem Alphabet nach, A-M) verbunden werden.

Mit Hilfe einer Stoppuhr misst der Untersucher die dafür benötigte Zeit.

2.6.5.5 Persönlichkeit

Das Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R) ist ein psychologischer Persönlichkeitstest, der eine standardisierte Erfassung grundlegender Persönlichkeitseigenschaften ermöglicht. Die verwendete Testform umfasst 138 Items, die sich zu folgenden Skalen zusammensetzen: Lebenszufriedenheit, Soziale Orientierung, Leistungsorientierung, Gehemmtheit, Erregbarkeit, Aggressivität, Beanspruchung, Körperliche Beschwerden, Gesundheitssorgen, Offenheit, außerdem die zwei Zusatzskalen Extraversion und Emotionalität (Fahrenberg et al. 2001).

Es handelt sich um einen Persönlichkeitsfragebogen mit empirisch begründeten Dimensionen der Selbstbeschreibung und basiert auf einer bevölkerungsrepräsentativen Normierung. Der Proband ist angehalten, Aussagen in Bezug auf seine Person zu akzeptieren oder abzulehnen („stimmt“, „stimmt nicht“). Durch die Offenheitsskala soll die soziale Erwünschtheit erfasst werden, d.h. die Möglichkeit zu idealisierter Selbstdarstellung oder bewusster Antwortverfälschung, um z.B. sozial unerwünschte Verhaltensweisen zu leugnen.

Es besteht keine Zeitbegrenzung. Die Testauswertung erfolgt anhand einer Schablone.

2.6.5.6 Intelligenz

SPM

Der SPM – Intelligenztest (Standard Progressive Matrices) wurde zur sprachfreien Erfassung des allgemeinen Intelligenzpotentials entwickelt. Es gilt, die unterschiedlichen Grade der kognitiven Fähigkeiten zu erfassen und das Vermögen, Vergleiche zu bilden und in Analogien zu denken ohne Rücksicht auf Ausbildung, Nationalität und Gesundheitszustand (Raven 1958).

Es werden geometrische Muster oder Figuren vorgegeben. Ein Teil des Musters fehlt und die Aufgabe des Patienten besteht darin, das fehlende Teilstück, welches das

Muster vervollständigt, aus jeweils sechs dargebotenen Antwortalternativen zu ergänzen (multiple choice). Die Aufgaben werden mit aufsteigender Zahl zunehmend schwieriger.

Die Standardform besteht aus fünf Sätzen (A-E) von jeweils 12 Aufgaben (60 Items) und wird ohne Unterbrechung und in selbstgewähltem Tempo bearbeitet. Hier wurde die Speedversion verwendet, die aus insgesamt 24 Items der fünf Sätze besteht und in 20 Minuten zu bearbeiten ist.

Die Auswertung erfolgte über die Anzahl der korrekten Lösungen.

2.7 Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Varianzanalysen und t-Tests für die unterschiedlichen Testvariablen. Mittels SAS (Statistical Parametric Mapping, Programm zur statistischen Analyse) wurden die erhobenen Daten auf Signifikanz geprüft, wobei ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ zugrunde gelegt wurde.

Die durchgeführten Vergleiche beschränkten sich zur Beantwortung der eingangs gestellten Hypothesen jeweils auf den Vergleich nur einiger der Meßzeitpunkte. Dies diente der Erhöhung der statistischen Power aufgrund der kleinen Stichprobengröße.

Um den OP-Effekt, d.h. die Elektrodenimplantation als Solches auf die kognitiven und emotionalen Leistungen des Patienten zu untersuchen, war ein Vergleich zwischen Baseline (Testzeitpunkt 2) und dem Testzeitpunkt 3 (TZP 3) notwendig. Der weitere Vergleich mit dem TZP 6 (Stimulator ausgeschaltet) sollte zeigen, ob ein evtl. vorhandener Effekt möglicherweise im Verlauf nachlässt oder unverändert bleibt (siehe Hypothesen A und B).

Um den Langzeiteffekt der Stimulation auf die kognitive bzw. emotionale Leistungsfähigkeit zu überprüfen, wurde der Vergleich zwischen Testzeitpunkt 2 (BL) und den Zeitpunkten 5 und 7 durchgeführt. In den TZP 5 und 7 war der Stimulator eingeschaltet. Zwischen den einzelnen Testzeitpunkten liegt ein Zeitraum von ca. 2-3 Monaten, so dass auf diese Weise eine Aussage über den Langzeiteffekt der Stimulation auf die Kognition bzw. Emotion getroffen werden kann (Hypothese C).

Der Vergleich zwischen ein- bzw. ausgeschaltetem Stimulator sollte den signifikanten Unterschied der Wirkungen dieser beiden Bedingungen auf die kognitiven und emotionalen und motorischen Fähigkeiten untersuchen (Hypothese D und E).

Stimmungsinduktion

Die Auswertung der mittels PANAS erhobenen Daten zur subjektiven Einschätzung erfolgte über die Summierung von jeweils 10 Items zu einem positiven und einem negativen Wert. Dann erfolgte die Berechnung des Mittelwertes aller ermittelten positiven und negativen Items zu den Testzeitpunkten 1-7.

Die Auswertung der Daten des ESR erfolgte auf ähnliche Weise. Das Ausmaß des subjektiv empfundenen Gefühls von Freude bzw. Trauer (Zahlenwerte von 1-5) nach der Induktion von Freude bzw. Trauer wurde für alle Patienten über alle Testzeitpunkte gemittelt.

Im Anschluss erfolgte die Überprüfung der Effekte auf Signifikanz mittels einer dreifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen der Faktoren *Emotion* (PANAS: pos/neg; ESR: Freude/Trauer), *Bedingung* (Freude/Trauer) und *Zeitpunkt*.

Emotionales Gedächtnis

Für die korrekt reproduzierten Items der emotionalen und neutralen Geschichten zu jedem Testzeitpunkt wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den meßwiederholten Faktoren *Emotion* und *Zeitpunkt* berechnet.

Emotionsdiskrimination

Hier wurde der Prozentsatz korrekt erkannter Gesichter errechnet. Es erfolgte anschließend eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den meßwiederholten Faktoren *Zeitpunkt* und *Bedingung*.

Benton

Über die Anzahl korrekt wieder erkannter Formen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholungen auf dem Faktor *Zeitpunkt* gerechnet.

WMS-R

Über die Anzahl korrekter Reproduktionen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor *Zeitpunkt* gerechnet.

Verbal Fluency

Für die semantische und lexikalische Kategorie wurde je über die Anzahl korrekt produzierter Wörter (abhängige Variable) eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem meßwiederholten Faktor *Zeitpunkt* (unabhängige Variable) durchgeführt.

TMT-A, -B

Über die Lösungszeit beider Tests wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung für den Faktor *Zeitpunkt* gerechnet.

BFRT

Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung für den Faktor *Zeitpunkt* erfolgte über die Anzahl der korrekt erkannten Gesichter.

Motorik

Über die Summe aller Items des dritten Teils der UPDRS (Motorscore) erfolgte eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen auf den Faktoren *Bedingung* und *Zeitpunkt*.

3. Ergebnisse

3.1 Der OP-Effekt

3.1.1 PANAS

Es ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen für die PANAS:

Induktion von	PANAS	2 „BL“		3 „off“		6 „off“	
		M	SD	M	SD	M	SD
Freude	Positiv	29,64	6,13	26,71	6,22	27,07	8,52
	Negativ	12,57	3,44	13,00	3,57	14,07	5,74
Trauer	Positiv	26,43	6,55	23,29	6,45	22,93	7,88
	Negativ	16,07	4,95	15,57	6,51	16,36	6,52

Tabelle 3.1: Mittelwerte und Standardabweichungen für den positiven und negativen Emotionswert der PANAS zu den Konditionen „BL“ und „stim off“ nach 5 – 10 Tagen und 3 – 4 Monaten.

Bei der dreifaktoriellen Varianzanalyse trat ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor *Emotion* auf ($F(1,13)=59,16$, $p<0,0001$). Auch die Wechselwirkung *Emotion* $\times$ *Bedingung* ($F(1,13)=25,60$, $p=0,0002$) wurde signifikant.

Die signifikante Wechselwirkung von *Emotion* und *Bedingung* zeigte, dass die Stimmungsinduktion erfolgreich war. Das bedeutet, dass der positive Affekt bei Freude zu- und der negative Affekt abnehmen. Bei Trauer nimmt der positive Affekt ab, während negativer Affekt dagegen zunimmt.

Die Interaktion zwischen den Faktoren *Zeitpunkt*, *Bedingung* und *Emotion* blieb jedoch nicht signifikant ($F(2,26)=0,05$, $p=0,95$). Es gibt demnach keinen Unterschied zwischen den Zeitpunkten hinsichtlich des Emotionserlebens.

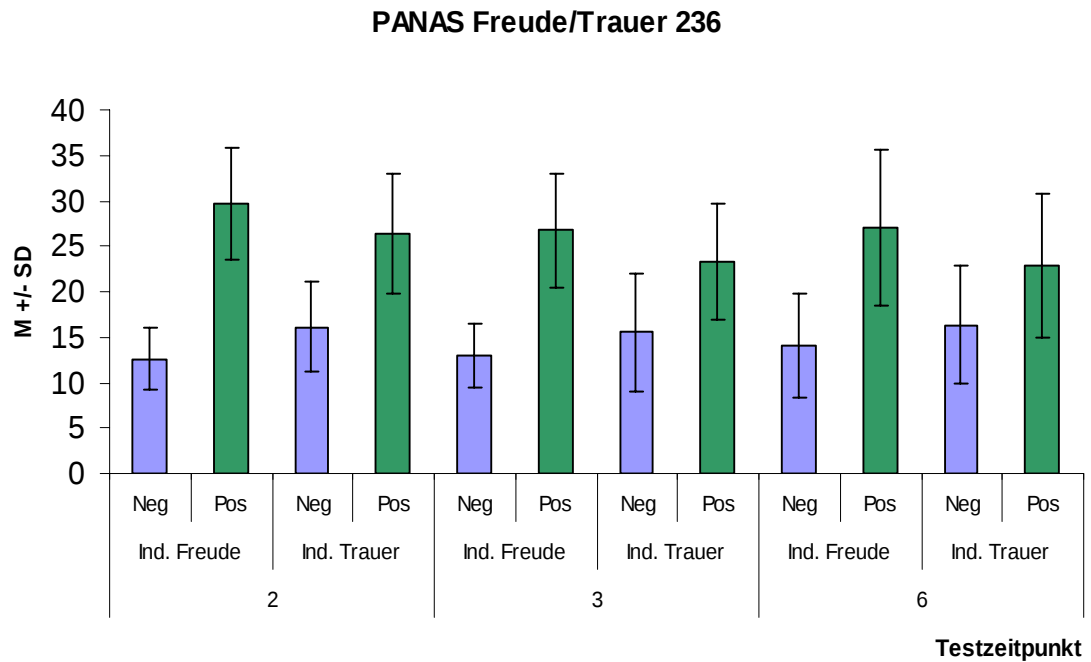


Abb.3.1: Graphische Darstellung für den positiven und negativen Emotionswert bei der Induktionen von Freude/Trauer zu den TZP 236. (M+/-SD = Mittelwert/Standardabweichung; Ind.= Induktion).

3.1.2 ESR

Hierbei wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen für die Emotionen Freude und Trauer ermittelt. Diese wurden jeweils nach Induktion von Freude bzw. Trauer erfasst.

	ESR	2 „BL“		3 „off“		6 „off“	
		M	SD	M	SD	M	SD
Freude	Freude	3,07	1,21	2,93	1,00	3,14	1,10
	Trauer	1,93	1,27	1,71	1,14	1,93	1,27
Trauer	Freude	1,57	1,09	2,21	1,12	1,71	1,07
	Trauer	3,00	1,30	2,14	1,29	2,64	1,39

Tabelle 3.2: Mittelwerte und Standardabweichungen für die Emotionen Freude und Trauer der ESR zu den Konditionen „BL“ und „stim off“ nach 5 – 10 Tagen und 3 – 4 Monaten.

Die dreifaktorielle Varianzanalyse (Faktor Zeitpunkt:236, Faktor Emotion: Trauer/Freude, Faktor Bedingung: Induktion Freude/ Trauer) zeigte eine signifikante

Interaktion zwischen *Emotion* * *Bedingung* ($F(1,12)=15,17$, $p=0,0018$). Der Haupteffekt für den Faktor *Bedingung* ($F(1,13)=4,25$; $p=0,0599$) verfehlte knapp die Signifikanzgrenze, gleiches gilt für die Interaktion zwischen *Zeitpunkt* * *Emotion* ($F(2,26)=2,99$, $p=0,0677$).

Bei der Induktion von Freude kam es zu einer Zunahme des Gefühls von Freude, während das Gefühl von Trauer abnahm. Bei der Induktion von Trauer verhielt es sich umgekehrt. Dieses Ergebnis konnte über alle drei Zeitpunkte aufrechterhalten werden. Der Haupteffekt für den Faktor *Zeitpunkt* wie auch alle Interaktionen mit diesem Faktor blieben nicht signifikant, daher gibt es keinen Unterschied hinsichtlich der verschiedenen Zeitpunkte bezogen auf die Emotion.

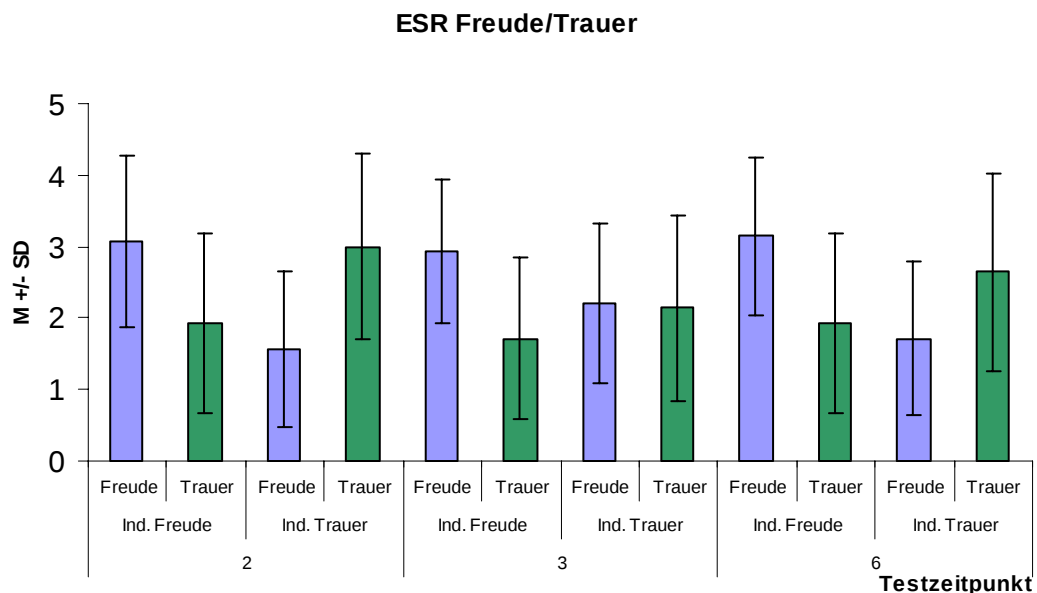


Abb. 3.2: Graphische Darstellung von subjektiv empfundener Freude/Trauer bei der Induktion von Freude/Trauer ($M \pm SD$ = Mittelwert/Standardabweichung; Ind. = Induktion).

3.1.3 Emotionales Gedächtnis

Bei den neutralen und negativ emotionalen Geschichten zur Erfassung des emotionalen Gedächtnisses ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

		2 „BL“		3 „off“		6 „off“	
		M	SD	M	SD	M	SD
Sofortige Wiedergabe	Negative Geschichten	9,79	5,18	10,86	5,31	10,21	3,4
	Neutrale Geschichten	8,21	4,53	6,21	3,02	7,14	3,11
Verzögerte Wiedergabe	Negative Geschichten	8,43	4,73	8,93	3,83	8,93	3,6
	Neutrale Geschichten	6,93	4,58	5,57	3,72	5,5	3,03

Tabelle 3.3: Mittelwerte und Standardabweichungen der richtig wiedergegebenen Items der neutralen bzw. negativen Geschichten.

Die zweifaktorielle Varianzanalyse mit den meßwiederholten Faktoren *Emotion* und *Zeitpunkt* zeigte sowohl bei der sofortigen als auch der verzögerten Reproduktion der Items einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Emotion* (SW: $F(1,13)=15,37$, $p=0,0018$; VW: $F(1,13)=18,09$, $p=0,0009$). Folglich wurden zu jedem Zeitpunkt mehr Items der emotional negativen Geschichten als der neutralen Geschichten reproduziert. Die Wechselwirkung *Emotion* * *Zeitpunkt* blieb jedoch nicht signifikant (SW: $F(2,26)=1,95$, $p=0,1619$; VW: $F(2,26)=0,82$, $p=0,4522$). Daraus lässt sich schließen, dass die unterschiedlichen Zeitpunkte keinen Einfluss auf die Wiedergabe der Items ausüben.

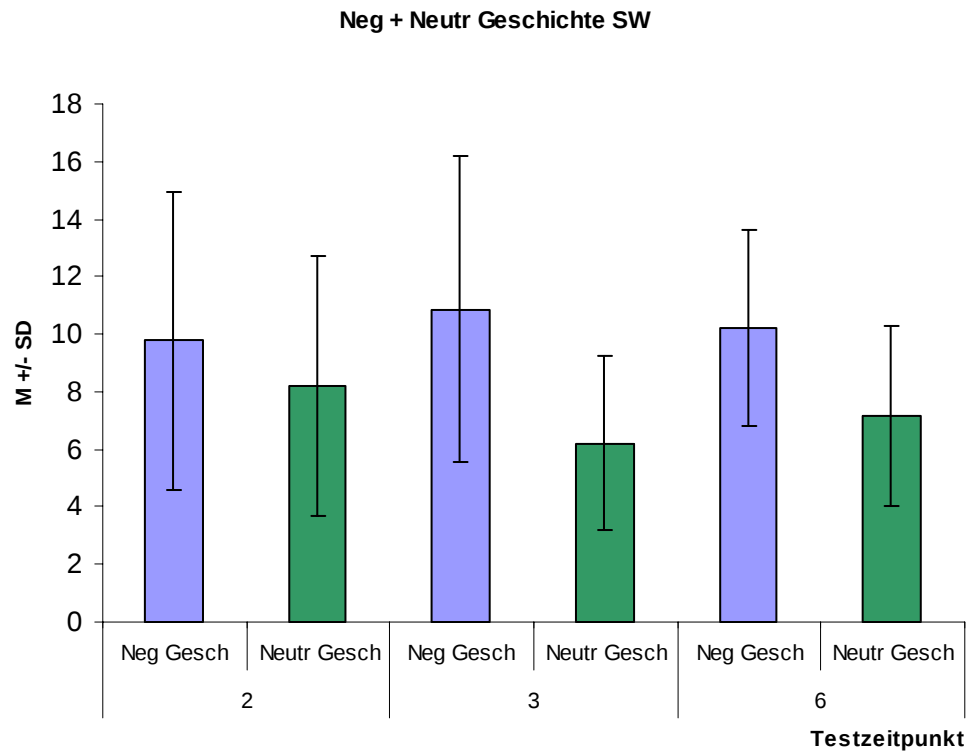


Abb. 3.3: Graphische Darstellung der sofortigen Wiedergabe der neutralen bzw. emotionalen Items. (M +/- SD = Mittelwert/Standardabweichung).

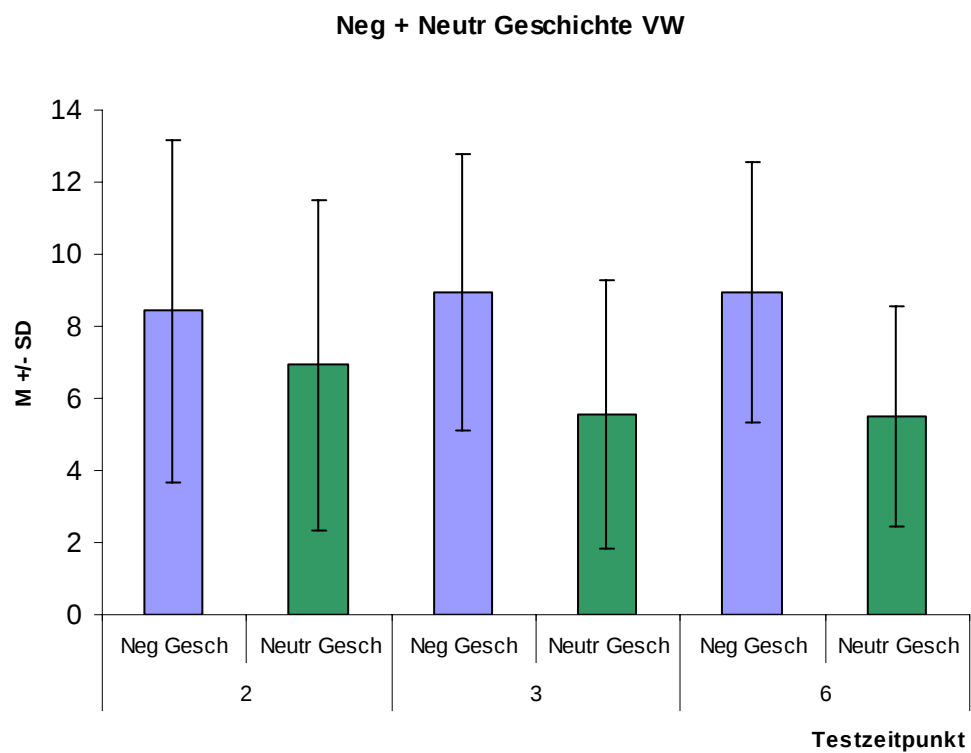


Abb. 3.4: Graphische Darstellung der verzögerten Wiedergabe neutraler bzw. emotionaler Items. (M +/- SD = Mittelwert/Standardabweichung).

3.1.4 Emotionsdiskrimination

Die einfaktorielle Varianzanalyse für die Zahl korrekter Antworten ergab keine Zeiteffekte ($F(2,24)=0,31$, $p=0,735$). Dem zu Folge übte der Zeitpunkt keinen Einfluss auf die Emotionsdiskriminationsleistung aus.

3.1.5 Benton

Für den Benton-Test ergab die einfaktorielle Varianzanalyse mit dem meßwiederholten Faktor *Zeitpunkt* keine signifikante Veränderung für das visuell-räumliche Gedächtnis über die Zeitpunkte 236 ($F(2,26)=0,74$, $p=0,486$).

3.1.6 WMS-R (Zahlen- und Blockspanne)

Die einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor *Zeitpunkt* zeigte weder bei der Zahlenspanne vorwärts ($F(2,26)=0,23$, $p=0,7941$), rückwärts ($F(2,26)=1,52$, $p=0,2383$), noch bei der Blockspanne vor- ($F(2,26)=1,19$, $p=0,3192$) bzw. rückwärts ($F(2,26)=0,6$, $p=0,5538$) einen signifikanten Haupteffekt.

3.1.7 Verbal fluency

Für den Wortflüssigkeitstest konnten folgende Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt werden:

	2 „BL“		3 „off“		6 „off“	
	M	SD	M	SD	M	SD
Anfangsbuchstabe	15,14	1,52	12,07	1,57	10,93	1,24
Kategorie	25,14	2,07	13,5	1,55	17,93	1,71

Tabelle 3.4: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der produzierten Wörter in 2 Minuten.

Es trat für den Faktor *Zeitpunkt* ein signifikanter Haupteffekt bei der Produktion der Wörter in der semantischen Kategorie auf ($F(2,26)=5,97$, $0,0073$). Die Varianzanalyse für die lexikalische Kategorie (Anfangsbuchstabe) zeigte keine Signifikanz ($F(2,26)=0,79$, n.s.).

Bei der semantischen Kategorie konnten zum Testzeitpunkt (TZP) 3 im Vergleich zum TZP 2 deutlich weniger Wörter genannt werden. Diese Abnahme erholte sich wieder zum TZP 6, erreichte aber nicht den Ausgangswert.

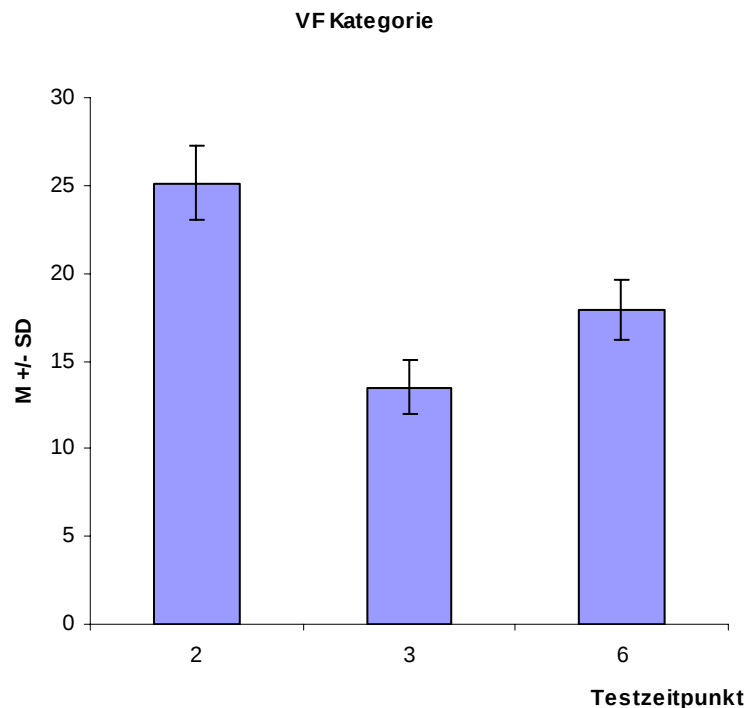


Abb. 3.5: Graphische Darstellung der korrekt produzierten Wörter.
(M+/-SD= Mittelwert/Standardabweichung)

3.1.8 TMT-A, -B

Für den Trail Making Test A (Verbinden von Zahlen) und B (alternierendes Verbinden von Zahlen und Buchstaben) ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

	2 „BL“		3 „off“		6 „off“	
	M	SD	M	SD	M	SD
TMT-A	58,21	20,74	63,79	32,06	51,43	23,29
TMT-B	160,00	66,54	276,79	178,31	150,86	53,77

Tabelle 3.5: Mittelwerte und Standardabweichungen in Sekunden.

Bei der einfaktoriellen Varianzanalyse trat ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor *Zeitpunkt* auf, und zwar bei TMT-B ($F(2,26)=9,03$, $p=0,0011$). Die Berechnung für TMT-A blieb nicht signifikant ($F(2,26)=2,07$, n.s.).

Zum TZP 3 kam es zu einer signifikanten Abnahme der Geschwindigkeit, welche jedoch zum TZP 6 wieder zunahm und einen besseren Wert als zum TPZ 2 aufwies.

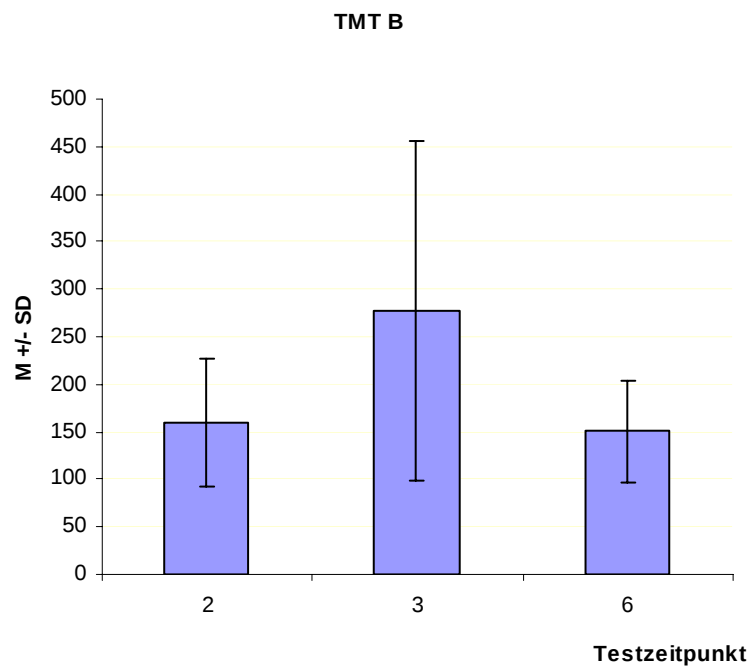


Abb. 3.6: Graphische Darstellung der Leistungen im TMT-B-Test.
(M+/-SD= Mittelwert/Standardabweichung).

3.1.9 BFRT

Für die Erfassung des Gesichtergedächtnisses, ermittelt durch die BFRT, ergaben sich im Folgenden diese Mittelwerte und Standardabweichungen:

	2 „BL“		3 „off“		6 „off“	
	M	SD	M	SD	M	SD
BFRT	21,93	1,73	19,86	1,79	20,79	2,64

Tabelle 3.6: Mittelwerte und Standardabweichungen für die Anzahl korrekt identifizierter Gesichter.

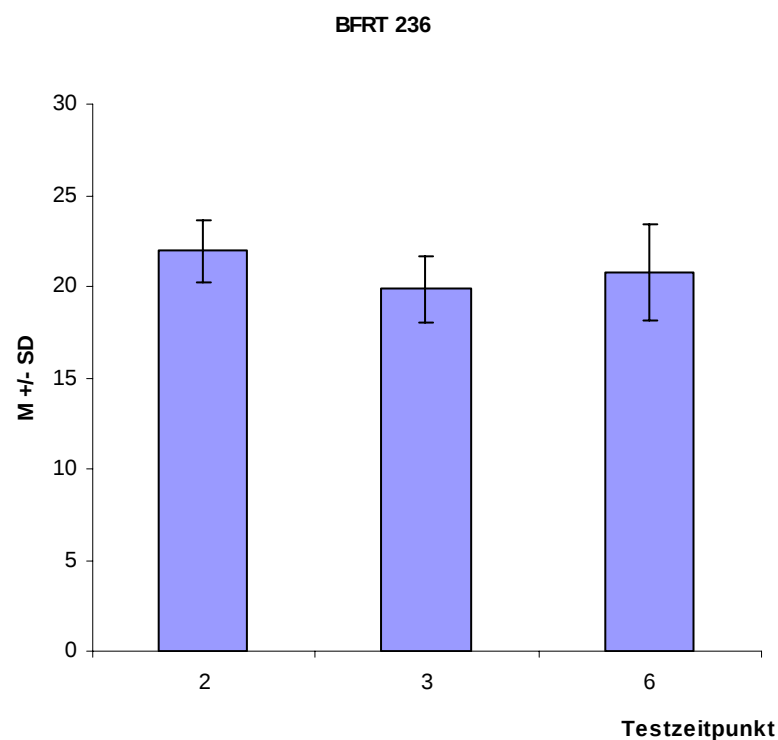


Abb. 3.7: Graphische Darstellung korrekt identifizierter Gesichter.
(M $\pm$ SD= Mittelwert/Standardabweichung).

Es trat ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor *Zeitpunkt* auf ($F(2,26)=6,47$, $p=0,0052$).

Die Anzahl richtig identifizierter Gesichter war zum TZP 3 reduziert, nahm aber zum TZP 6 wieder zu.

3.1.10 Überprüfung der Hypothesen A und B

Emotion

Die Hypothese A besagte, dass die Operation einen Effekt auf die emotionalen Fähigkeiten des Patienten im Vergleich zur Baseline habe. Die Hypothese B besagte, dass beim Vorhandensein eines Operationseffektes dieser im Verlauf nachlässt.

Mittels der durch PANAS und ESR ermittelten Ergebnisse ließ sich diese Hypothese nicht bestätigen. Die Emotionsinduktion führte zwar zu einem Anstieg des entsprechenden Gefühls von Freude bzw. Trauer, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied des emotionalen Erlebens zwischen den unterschiedlichen Testzeitpunkten. Aufgrund dessen wird die Arbeitshypothese A verworfen und die Nullhypothese beibehalten.

Der Messung des emotionalen Gedächtnisses diente die sofortige bzw. verzögerte Wiedergabe neutraler bzw. emotionaler Geschichten. Durch den signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Emotion* konnte nachgewiesen werden, dass die emotionalen Geschichten besser behalten wurden als die neutralen. Durch das Fehlen einer signifikanten Interaktion zwischen *Emotion* und *Zeitpunkt* gab es jedoch keinen Unterschied in der emotionalen Gedächtnisleistung zu den unterschiedlichen Zeitpunkten. Folglich hatte die Operation keinen Effekt auf das emotionale Gedächtnis. Daher muss die Nullhypothese beibehalten und die Alternativhypothese verworfen werden.

Die Alternativhypothese A muss aufgrund des Fehlens eines Operationseffektes auf die Emotionsdiskriminationsleistung verworfen werden, denn es konnte kein signifikanter Haupteffekt zwischen den einzelnen Testzeitpunkten ermittelt werden. Es muss angenommen werden, dass die Operation an sich keinen Einfluss auf die Fähigkeit der Unterscheidung von emotionalen Gesichtern ausübt. Aus diesem Grund wird die Nullhypothese A beibehalten.

Kognition

Die Hypothese A besagte, dass die Operation einen Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten des Patienten im Vergleich zur Baseline habe. Die Hypothese B besagte, dass beim Vorhandensein eines Operationseffektes dieser im Verlauf nachlässt.

Beim Benton-Test, welcher der Untersuchung des visuell-räumlichen Gedächtnisses diene, und WMR-S, zur Erfassung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, ergab sich kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor *Zeitpunkt*, so dass auch hier die Nullhypothese A beibehalten und die Alternativhypothese A abgelehnt werden muss.

Bei der Untersuchung der exekutiven Funktionen, ermittelt durch die Verbal fluency (semantische Kategorie), konnte gezeigt werden, dass es, wie erwartet, zum TZP 3 zu einem signifikanten Rückgang der produzierten Wörter kommt. Damit kann die Alternativhypothese A angenommen und die Nullhypothese A abgelehnt werden.

In Anlehnung an die Alternativhypothese B sollte der OP-Effekt im Verlauf zurückgehen. Wie in der Abbildung 3.5 zu sehen ist, kommt es zum TZP 6 wieder zu einer Zunahme der produzierten Wörter. Dieser signifikante Unterschied konnte mittels Post-hoc Tests zwischen den TZP 3 und 6 ($p=0,0235$) nachgewiesen werden. Aufgrund dessen muss die Alternativhypothese B angenommen und die Nullhypothese verworfen werden.

Zur Erfassung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurde der TMT-Test durchgeführt. Für den TMT-A konnte keine Signifikanz gefunden werden, so dass in diesem Fall die Nullhypothese A beibehalten werden muss.

Die Varianzanalyse zeigte für den TMT-B einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Zeitpunkt*. Im Vergleich zur Baseline gab es zum TZP 3 eine signifikante Zunahme der Bearbeitungszeit ($p=0,0051$), welches ein Hinweis für das Nachlassen der Aufmerksamkeit und v.a. der Flexibilität ist. Damit muss die Alternativhypothese A angenommen und die Nullhypothese A verworfen werden.

Abbildung 3.6 zeigt im Vergleich zum TZP 3 eine signifikante Zunahme der Geschwindigkeit zum TZP 6 ($p=0,0121$). Daraus ergibt sich die Annahme der Alternativhypothese B, da der OP-Effekt im Verlauf nachlässt. Die Nullhypothese wird abgelehnt. Es werden ähnliche Werte wie zum TZP 2 erreicht.

Zur Überprüfung des Gesichtergedächtnisses kam der BFRT zum Einsatz. Auch hier gab es einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Zeitpunkt*. So konnte ein Rückgang der Fähigkeit der Gesichtererkennung zum TZP 3 beobachtet werden. Infolge dieses Ergebnisses kann die Nullhypothese A verworfen werden.

Im Verlauf kam es nicht zu einer signifikanten Besserung des Ergebnisses. Daher muss die Nullhypothese B akzeptiert und die Alternativhypothese B verworfen werden. Dies wurde zusätzlich untermauert durch Post-hoc Messung zwischen TZP 2 und 6, welche eine starke Tendenz zur Signifikanz ($p=0,0554$) ergab. Diese Tatsache lässt die Vermutung zu, dass die Fähigkeit der spezifischen Gesichterwahrnehmung Monate nach der Operation nicht den Ausgangswert erreicht.

3.2 Der Langzeiteffekt

3.2.1 PANAS

Im Folgenden werden die Mittelwerte und Standardabweichungen für die PANAS aufgeführt:

Induktion von	PANAS	2 „BL“		5 „on“		7 „on“	
		M	SD	M	SD	M	SD
Freude	Positiv	29,64	6,13	25,86	7,74	28,43	8,39
	Negativ	12,57	3,44	14,29	5,59	13,29	5,37
Trauer	Positiv	26,43	6,55	21,14	7,69	23,36	7,68
	Negativ	16,07	4,95	17,00	8,01	18,00	1,65

Tabelle 3.7: Mittelwerte und Standardabweichungen für den positiven und negativen Emotionswert der PANAS zu den Konditionen „BL“ und „stim on“ nach 18-24 Tagen und 3-4 Monaten.

Die dreifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren *Emotion*, *Zeitpunkt* und *Bedingung* mit Messwiederholungen auf allen drei Faktoren zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Emotion* ($F(1,12)=49,44$, $p<0,0001$), sowie eine signifikante

Wechselwirkung *Zeitpunkt* * *Emotion* ($F(2,24)=7,04$, $p=0,0039$) und *Bedingung* * *Emotion* ($F(1,12)=37,26$, $p<0,0001$).

Es gab demnach keine signifikante Veränderung der Stimmungseffekte über die Zeitpunkte.

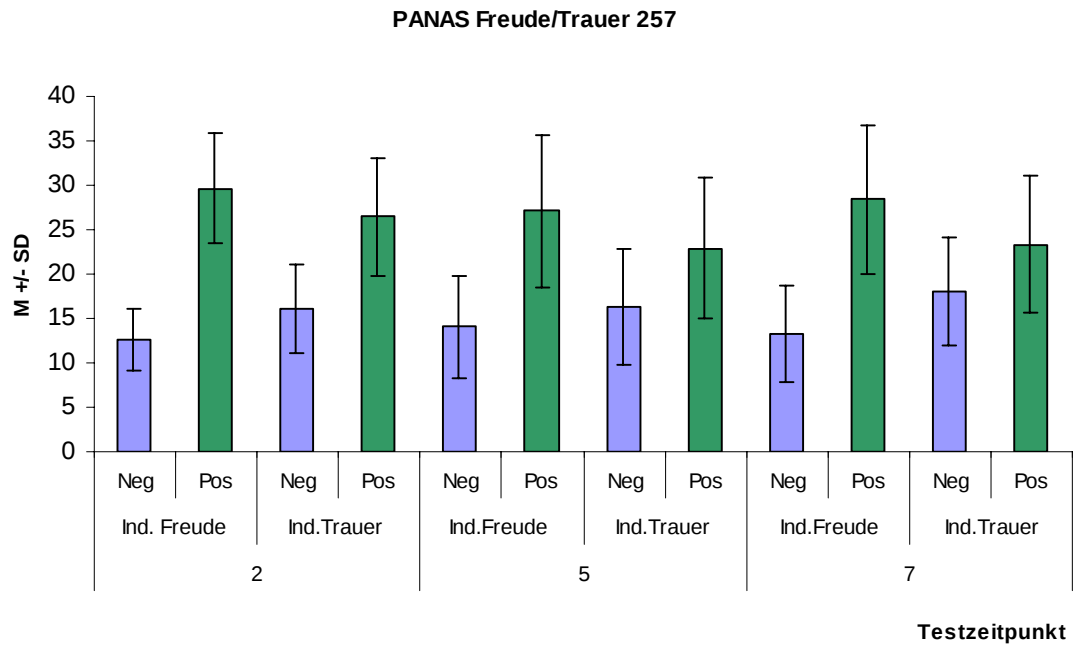


Abb. 3.7: Graphische Darstellung des negativen bzw. positiven Emotionswertes bei der Induktion von Freude bzw. Trauer (M+/-SD = Mittelwert/Standardabweichung; Ind. = Induktion)

3.2.2 ESR

Folgende Mittelwerte und Standardabweichungen ergaben sich für den ESR:

Induktion von	ESR	2 „BL“		5 „on“		7 „on“	
		M	SD	M	SD	M	SD
Freude	Freude	3,07	1,21	2,71	1,07	3,07	0,92
	Trauer	1,93	1,27	1,50	0,76	1,93	1,07
Trauer	Freude	1,57	1,09	2,29	1,27	2,07	1,33
	Trauer	3,00	1,30	2,00	1,18	3,00	1,24

Tabelle 3.8: Mittelwerte und Standardabweichungen für das empfundene Gefühl von Freude bzw. Trauer der ESR zu den Konditionen „BL“ und „stim on“ nach 18-24 Tagen und 3-4 Monaten.

Bei der dreifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen auf den Faktoren *Emotion*, *Bedingung* und *Zeitpunkt* trat eine signifikante Wechselwirkung zwischen *Bedingung* und *Emotion* auf ($F(1,12)=32,42$, $p<0,0001$). Die Interaktion *Emotion* * *Bedingung* * *Zeitpunkt* ($F(2,24)=2,45$, $p=0,1075$) blieb nicht signifikant. Eine Veränderung der Stimmungsinduktionseffekte über die Zeitpunkte konnte nicht nachgewiesen werden.

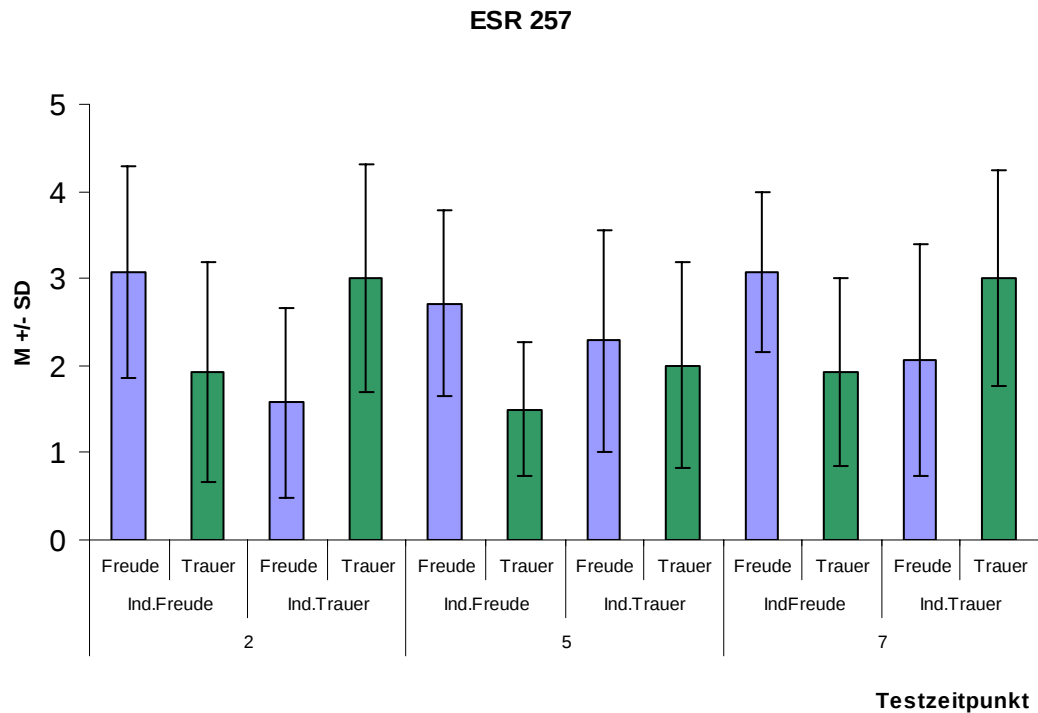


Abb. 3.8: Graphische Darstellung subjektiv empfundener Freude/Trauer bei der Induktion von Freude/Trauer (M +/- SD = Mittelwert/Standardabweichung; Ind. = Induktion)

3.2.3 Negative und Neutrale Geschichten

Bei den neutralen und negativ emotionalen Geschichten zur Erfassung des emotionalen Gedächtnisses ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

		2 „BL“		5 „on“		7 „on“	
		M	SD	M	SD	M	SD
Sofortige Wiedergabe	Negative Geschichten	9,79	5,18	9,07	2,89	9,71	2,87
	Neutrale Geschichten	8,21	4,53	7,79	3,45	7,93	2,81
Verzögerte Wiedergabe	Negative Geschichten	8,43	4,73	7,29	3,52	9,07	3,32
	Neutrale Geschichten	6,93	4,58	5,5	3,03	7,76	3,40

Tabelle 3.9: Mittelwerte und Standardabweichungen der richtig wiedergegebenen Items der neutralen bzw. negativen Geschichten.

Die Varianzanalyse mit Messwiederholungen auf den Faktoren *Emotion* und *Zeitpunkt* ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Emotion* bei der sofortigen Wiedergabe der emotionalen Geschichten ($F(1,13)=10,13$, $p=0,0072$). Bei der verzögerten Wiedergabe verhielt es sich ähnlich ($F(1,13)=7,02$, $p=0,02$).

Zu jedem TZP konnten bei der negativ emotionalen Geschichte deutlich mehr korrekte Items reproduziert werden als bei der neutralen Geschichte. Die Wechselwirkung *Emotion * Zeitpunkt* war weder bei der SW ($F(2,26)=0,06$, $p=0,94$) noch der VW ($F(2,26)=0,02$, $p=0,94$) signifikant. Die Leistung des emotionalen Gedächtnisses blieb über die unterschiedlichen Zeitpunkte unverändert.

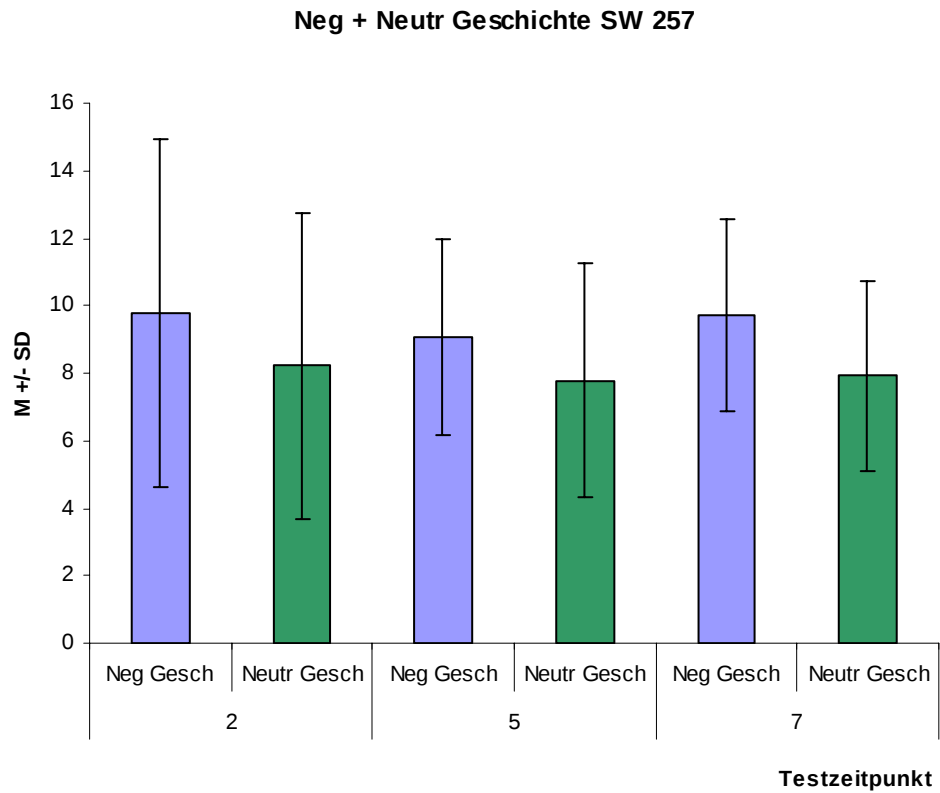


Abb.3.9: Graphische Darstellung der sofortigen Wiedergabe neutraler bzw. emotionaler Items. (M+/-SD= Mittelwert / Standardabweichung)

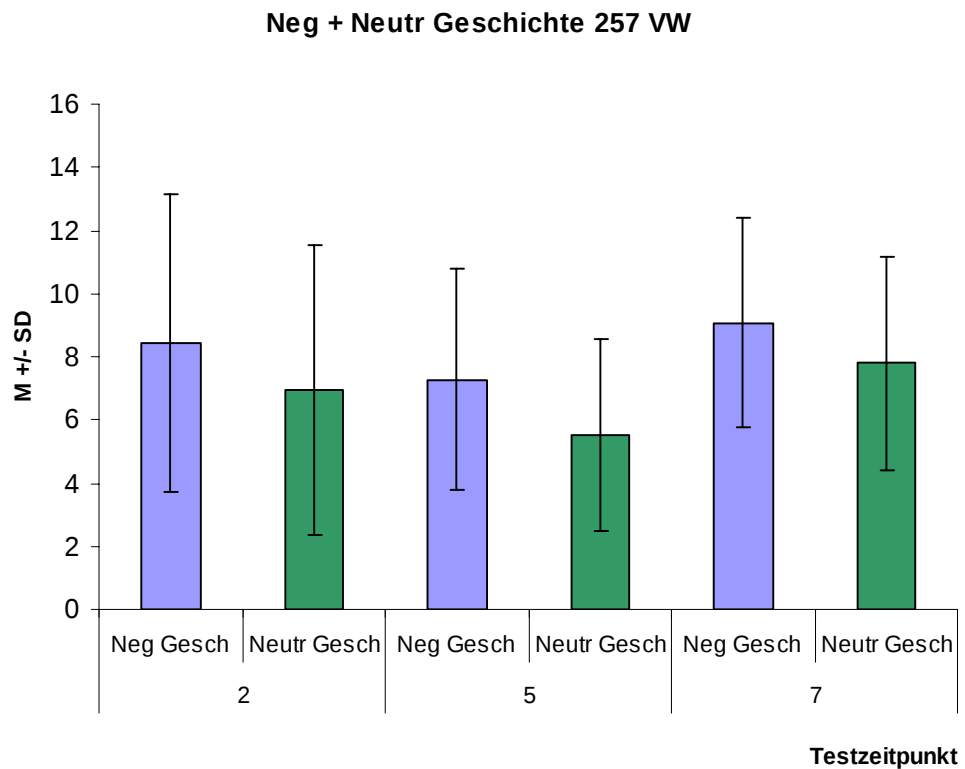


Abb. 3.10: Graphische Darstellung der verzögerten Wiedergabe neutraler bzw. emotionaler Items. (M+/-SD= Mittelwert / Standardabweichung)

3.2.4 Emotionsdiskrimination

Für die Emotionsdiskrimination ergab die einfaktorielle Varianzanalyse mit dem meßwiederholten Faktor *Zeitpunkt* keinen signifikanten Haupteffekt ($F(2,24)=1,24$, $p=0,3078$).

3.2.5 Benton

Für den Benton-Test ergab die Varianzanalyse mit dem Faktor *Zeitpunkt* keine signifikante Veränderung für das visuell-räumliche Gedächtnis über die Zeitpunkte 257 ($F(2,26)=0,11$, n.s.).

3.2.6 WMS-R (Zahlen- und Blockspanne)

Die einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor *Zeitpunkt* zeigte weder bei der Zahlenspanne vorwärts ($F(2,26)=1,06$, n.s.), rückwärts ($F(2,26)=2,5$, n.s.), noch bei der Blockspanne vor- ($F(2,26)=0,51$, n.s.) bzw. rückwärts ($F(2,26)=1,2$, n.s.) einen signifikanten Haupteffekt.

3.2.7 Wortflüssigkeit

Folgende Mittelwerte und Standardabweichungen ergaben sich bei dem Wortflüssigkeitstest:

	2 „BL“		5 „on“		7 „on“	
	M	SD	M	SD	M	SD
Anfangsbuchstabe	15,14	1,52	12,43	1,20	11,76	1,37
Kategorie	25,14	2,07	15,71	1,78	19,36	2,05

Tabelle 3.10: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der produzierten Wörter in 2 Minuten

Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Zeitpunkt* sowohl bei der lexikalischen Kategorie (Anfangsbuchstabe) ($F(2,26)=8,86$, $p=0,0012$) als auch bei der semantischen Kategorie ($F(2,26)=5,54$, $p=0,0099$).

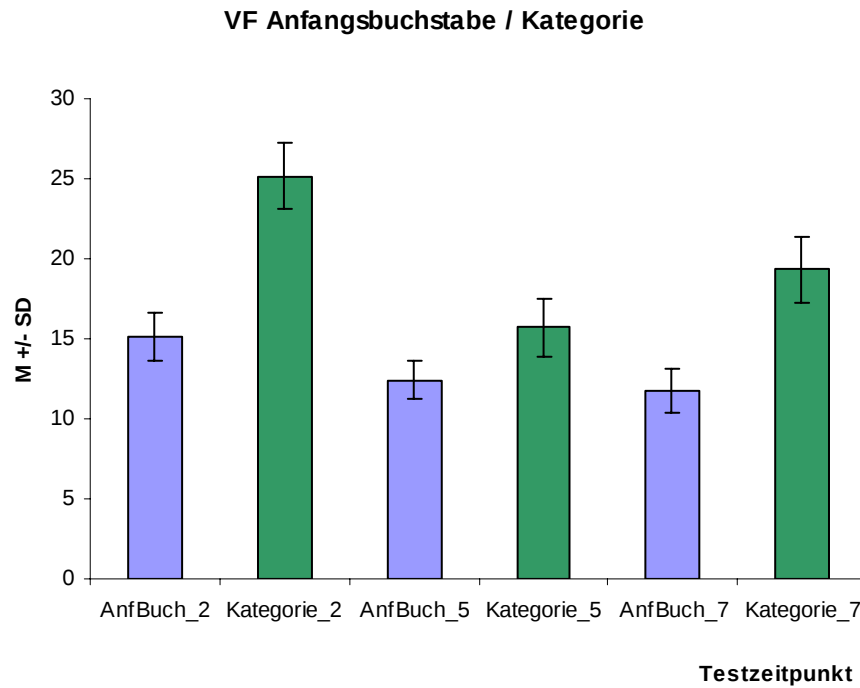


Abb. 3.11: Graphische Darstellung der korrekt produzierten Wörter der semantischen und lexikalischen Kategorie (M +/- SD= Mittelwert/Standardabweichung)

3.2.8 TMT-A, -B

Die Varianzanalyse für den TMT-A ($F(2,26)=1,79$, n.s.) ergab keinen signifikanten Haupteffekt. Für TMT-B konnte jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Testzeitpunkten ermittelt werden ($F(2,26)=7,43$, $p=0,0028$).

Im Vergleich zum BL wurde die Aufgabe zum TZT 5 deutlich langsamer gelöst ($p=0,027$). Zwischen dem TZP 5 und 7 nahm die Geschwindigkeit der Aufgabenbearbeitung aber signifikant zu ($p=0,0109$). Zum TZP 7 wurden signifikant bessere Werte im Vergleich zum BL erreicht ($p=0,0446$).

	2 „BL“		5 „on“		7 „on“	
	M	SD	M	SD	M	SD
TMT B	160,00	66,54	278,14	220,44	142,07	68,91

Tabelle 3.11: Mittelwerte und Standardabweichung der für die korrekte Lösung der Aufgabe benötigte Zeit in Sekunden.

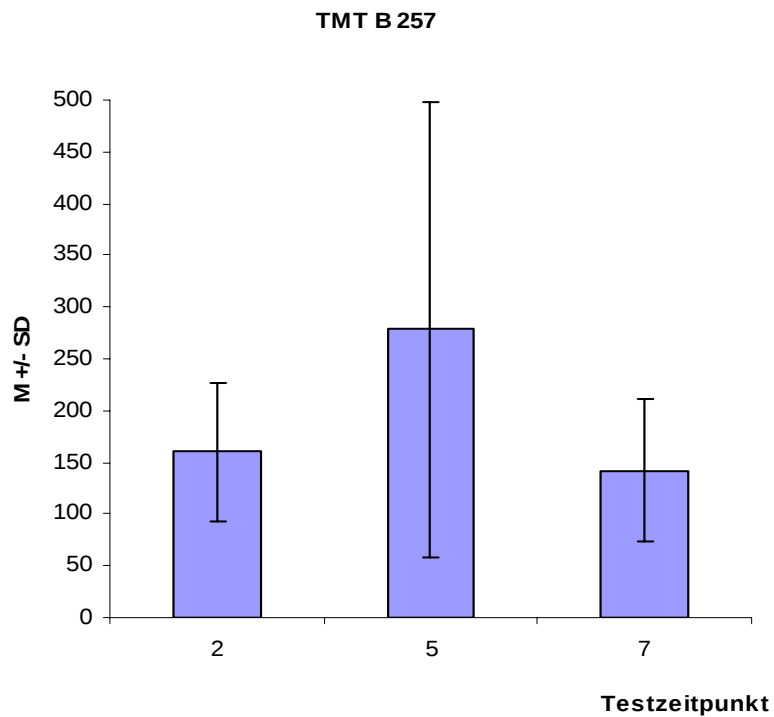


Abb. 3.12: Graphische Darstellung der Leistungen im TMT-B-Test.
(M+/-SD=Mittelwert/Standardabweichung).

3.2.9 BFRT

Bei der Erfassung der Fähigkeit des Gesichtergedächtnisses konnte kein signifikanter Unterschied bei den unterschiedlichen Testzeitpunkten ermittelt werden ($F(2,26)=2,9$, n.s.).

3.2.10 Überprüfung der Hypothese C

Emotion

Die Arbeitshypothese C besagte, dass die Stimulation einen Langzeiteffekt auf die emotionale Leistungsfähigkeit hat.

Die Emotionsinduktion Freude / Trauer führte zu jedem Testzeitpunkt zu einem Anstieg des Gefühls für Freude bzw. Trauer, wobei das konträre Gefühl abnahm. Doch die Signifikanz der Interaktion zwischen Emotion, Bedingung und Zeitpunkt blieb aus, so dass hier die Alternativhypothese abgelehnt und die Nullhypothese beibehalten wird.

Beim ESR verhielt es sich ähnlich. Auch hier nahm das Gefühl subjektiv empfundener Freude bzw. Trauer bei der Induktion von Freude bzw. Trauer zu. Dies konnte auch zu allen Testzeitpunkten aufrechterhalten werden, nur fehlte auch hier die signifikante Wechselwirkung aller Faktoren. Daher wird die Nullhypothese beibehalten.

Für das emotionale Gedächtnis muss aufgrund des Fehlens einer signifikanten Interaktion zwischen Zeitpunkt und Emotion die Alternativhypothese C verworfen und die Nullhypothese C beibehalten werden.

Bei der Emotionsdiskrimination konnte kein Haupteffekt zwischen den einzelnen Testzeitpunkten ermittelt werden. Dem zu Folge hat die Stimulation keinen Langzeiteffekt auf die Emotionsdiskriminationsleistung. Die Nullhypothese C wird beibehalten.

Kognition

Die Arbeitshypothese C besagte, dass die Stimulation einen Langzeiteffekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat.

Bei der Verbal Fluency konnte sowohl bei der lexikalischen als auch bei der semantischen Kategorie ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor *Zeitpunkt* beobachtet werden (s. Abb.3.12).

Der Post-hoc Vergleich zwischen TZP 2 und 5 zeigte einen signifikanten Rückgang der korrekt produzierten Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben ($p=0,0053$).

Beim Vergleich der Testzeitpunkte 2 und 7 blieb das Ergebnis weiterhin signifikant ($p=0,0016$). Der Ausgangswert wurde nicht erreicht. Durch dieses Resultat kann die Behauptung aufgestellt werden, dass die Stimulation einen negativen Langzeiteffekt auf die Wortflüssigkeit hat. Daher wird die Alternativhypothese C angenommen und die Nullhypothese verworfen.

Ähnlich verhielt es sich mit dem semantischen Teil der VF. Auch hier zeigten Post-hoc Untersuchungen zwischen den Testzeitpunkten 2 und 5 eine signifikante Abnahme der richtig wiedergegebenen Wörter ($p=0,01$). Zwischen TZP 5 und 7 gab es keinen signifikanten Unterschied, wobei die Anzahl der korrekt produzierten Wörter zum letzten TZP im Vergleich zum TZP 5 zunahm, nicht aber den Ausgangswert erreichte. Die Differenz zwischen den TZP 2 und 7 ($p=0,02$) blieb signifikant. Auch hier muss die Alternativhypothese C angenommen werden.

Beim TMT-B Test wurde ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor *Zeitpunkt* beobachtet (s. Abb. 3.13). Post-hoc Untersuchungen zwischen allen drei Zeitpunkten waren signifikant. Nach einer Abnahme der Geschwindigkeit zur richtigen Aufgabenlösung zum TZP 5 im Vergleich zum TZP 2, kam es zum letzten TZP 7 zu einer deutlichen Verbesserung der benötigten Zeit, die sogar im Vergleich zur Baseline (TZP 2) signifikant besser war.

Die Stimulation hat dem zu Folge einen positiven Langzeiteffekt auf die Aufmerksamkeit und die kognitive Flexibilität. Die Alternativhypothese C wird daher angenommen und die Nullhypothese C abgelehnt.

Die anderen Tests zeigten bezüglich des Langzeiteffektes der Stimulation keine signifikanten Ergebnisse, so dass bei Benton, WMS-R, TMT-A und BFRT die Nullhypothese C beibehalten wird.

3.3 Stimulationseffekt

3.3.1 PANAS

Es ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen für den PANAS:

Induktion von	PANAS	4 „off“		5 „on“		6 „off“		7 „on“	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Freude	Positiv	25,71	7,69	25,86	7,74	14,07	5,74	28,43	8,39
	Negativ	13,00	3,31	14,29	5,59	27,07	8,52	13,29	5,37
Trauer	Positiv	19,64	5,43	21,14	7,69	16,36	6,52	23,36	7,68
	Negativ	15,57	4,40	17,00	8,01	22,93	7,88	18,00	1,65

Tabelle 3.12: Mittelwerte und Standardabweichung für den positiven und negativen Emotionswert der PANAS zu den Konditionen „on“ und „off“.

Bei der vierfaktoriellen Varianzanalyse trat ein signifikanter Haupteffekt für die Faktoren *Emotion* ($F(1,12)=32,83$, $p=0,0001$) und *Bedingung* auf ($F(1,12)=4,85$, $p=0,048$). Die Wechselwirkung *Emotion * Bedingung* wurde ebenfalls signifikant ($F(1,12)=45,23$, $p=0,0001$).

Aufgrund des Fehlens einer signifikanten Interaktion zwischen den Faktoren *on/off*, *Bedingung* und *Emotion* gibt es keinen Unterschied zwischen der subjektiv empfundenen Emotion bei ein- bzw. ausgeschaltetem Stimulator.

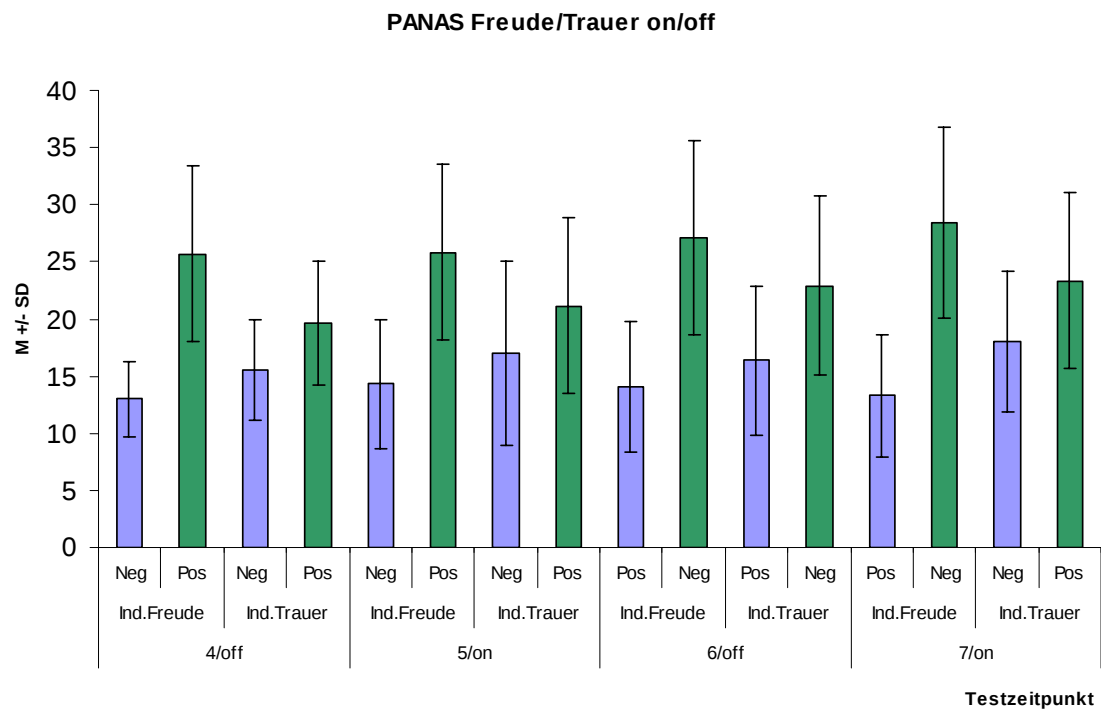


Abb. 3.13: Graphische Darstellung für den positiven und negativen Emotionswert bei der Induktion von Freude/Trauer zu den Bedingungen on/off. (M+/-SD = Mittelwert/Standardabweichung; Ind. = Induktion)

3.3.2 ESR

Die Mittelwerte und Standardabweichungen für den ESR werden im Folgenden dargestellt:

		4 „off“		5 „on“		6 „off“		7 „on“	
Induktion von	ESR	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Freude	Freude	3,14	1,17	2,71	1,07	3,14	1,10	3,07	0,92
	Trauer	1,93	0,92	1,50	0,76	1,93	1,27	1,93	1,07
Trauer	Freude	1,93	1,00	2,29	1,27	1,71	1,07	2,07	1,33
	Trauer	1,86	1,35	2,00	1,18	2,64	1,40	3,00	1,24

Tabelle 3.13: Mittelwerte und Standardabweichung für die Emotion Freude und Trauer im stim on bzw. off.

Die vierfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen auf den Faktoren *Zeitpunkt*, *stim on/off*, *Bedingung* und *Emotion* zeigte einen signifikanten Haupteffekt für die Faktoren *Bedingung* ($F(1,12)=7,65$, $p=0,0171$) und *Emotion* ($F(1,12)=7,68$, $p=0,0169$), sowie eine signifikante Interaktion zwischen *Bedingung* * *Emotion* ($F(1,12)=27,82$, $p=0,0002$) und *Zeitpunkt* * *Bedingung* * *Emotion* ($F(1,12)=6,70$, $p=0,0237$). Aufgrund der erst genannten Wechselwirkung kam es folglich bei der Induktion von Freude zu einer Zunahme des Gefühls von Freude, während das Gefühl von Trauer abnahm. Bei der Induktion von Trauer nahm das Gefühl subjektiv empfundener Trauer zu, während das Gefühl von Freude entsprechend abnahm. Während sich das Gefühl von Freude bzw. Trauer bei der Induktion von Trauer 18-24 Tage post-op noch die Waage hielt, gab es 3-4 Monate nach der Operation bei der Induktion von Trauer eine deutliche Zunahme des subjektiv empfundenen Gefühls von Trauer mit einem signifikanten Unterschied zum Gefühl von Freude. Insgesamt konnte zum späteren TZP eine Intensitätszunahme der Emotion beobachtet werden.

Eine Wechselwirkung zwischen on/off * *Bedingung* * *Emotion* zeigte jedoch keine Signifikanz. Demnach gab es keinen spezifischen Stimulationseffekt auf das emotionale Erleben nach Stimmungsinduktion.

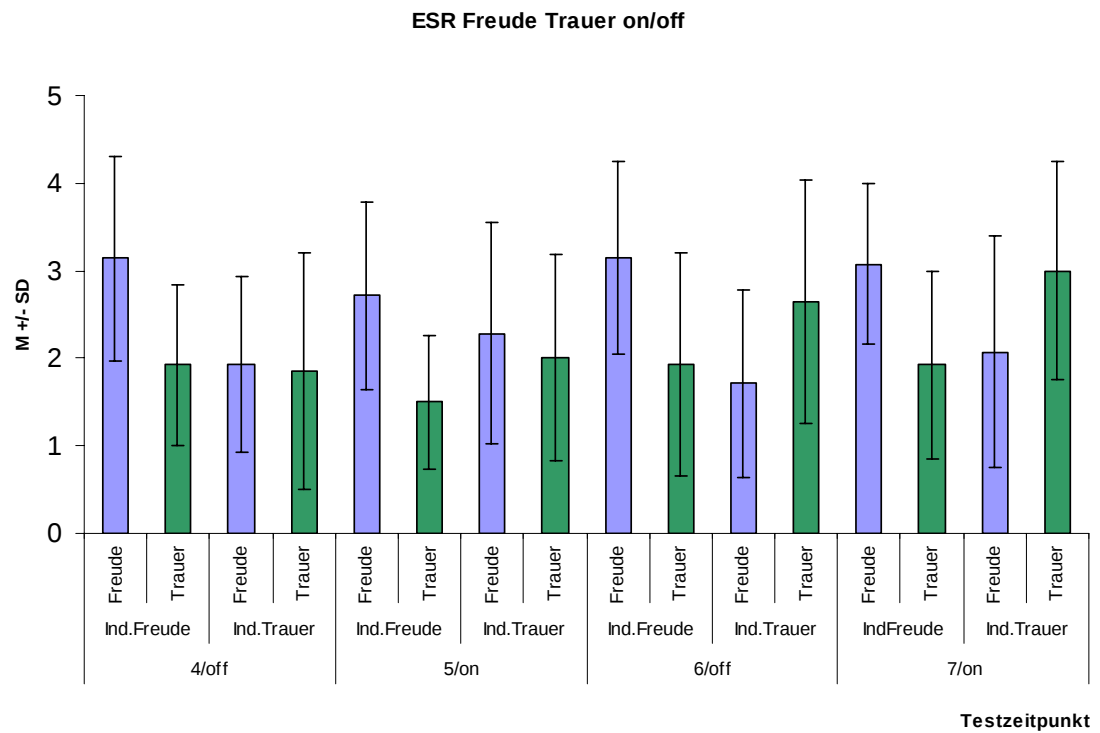


Abb. 3.14: Graphische Darstellung subjektiv empfundener Freude/Trauer bei der Induktion von Freude/ Trauer. (M+/-SD = Mittelwert/Standardabweichung; Ind. = Induktion)

3.3.3 Emotionales Gedächtnis

Bei den negativen und neutralen Geschichten zur Erfassung des emotionalen Gedächtnisses wurden folgende Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt:

		4, „off“		5, „on“		6 „off“		7 „on“	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Sofortige Wiedergabe	Negative Geschichten	10,71	4,23	9,07	2,89	10,21	3,40	9,71	2,87
	Neutrale Geschichten	9,14	4,07	7,79	3,45	7,14	3,11	7,93	2,81
Verzögerte Wiedergabe	Negative Geschichten	9,21	3,02	7,23	3,52	8,92	3,60	9,07	3,32
	Neutrale Geschichten	9,34	4,33	5,50	3,03	5,50	3,03	7,79	3,40

Tabelle 3.14: Mittelwerte und Standardabweichungen der richtig wiedergegebenen Items der neutralen bzw. negativen Geschichten.

Die Varianzanalyse mit den Messwiederholungen auf den Faktoren *Zeitpunkt*, *on/off* und *Emotion* ergab bei der sofortigen Wiedergabe der emotionalen Geschichten einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Emotion* ($F(1,13)=17,79$, $p=0,001$).

Das bedeutet, dass bei der negativ emotionalen Geschichte mehr Items wiedergegeben werden konnten als bei der neutralen Geschichte. Die Wechselwirkung *on/off* * *Emotion* war jedoch nicht signifikant ($F(1,12)=0,40$, $p=0,54$).

Bei der verzögerten Wiedergabe zeigte die Varianzanalyse einen signifikanten Haupteffekt für die Faktoren *Emotion* ($F(1,13)=16,82$, $p=0,0012$) und eine signifikante Wechselwirkung zwischen *Zeitpunkt* * *on/off* ($F(1,13)=5,95$, $p=0,0298$). Die Interaktion *Zeitpunkt* * *on/off* * *Emotion* ($F(1,13)=4,22$, $p=0,06$) verfehlte knapp die Signifikanzgrenze. Während zum TZP 4/5 im on-Zustand sowohl bei der neutralen als auch bei der negativen Geschichte weniger Items reproduziert werden konnten als im off-Zustand, kam es zum TZP 6/7 zu einer deutlichen Verbesserung der Leistung zu Gunsten des eingeschalteten Stimulators. Nach wie vor wurden die emotionalen Geschichten besser behalten als die neutralen. Basierend auf der fast signifikanten Wechselwirkung zwischen den o.g. drei Faktoren kann die Behauptung aufgestellt

werden, dass zum TZP6/7, also 3-4 Monate nach der Operation, die emotionalen Geschichten beim eingeschalteten Stimulator besser behalten werden konnten im Vergleich zum ausgeschalteten Stimulator und zum TZP 4/5.

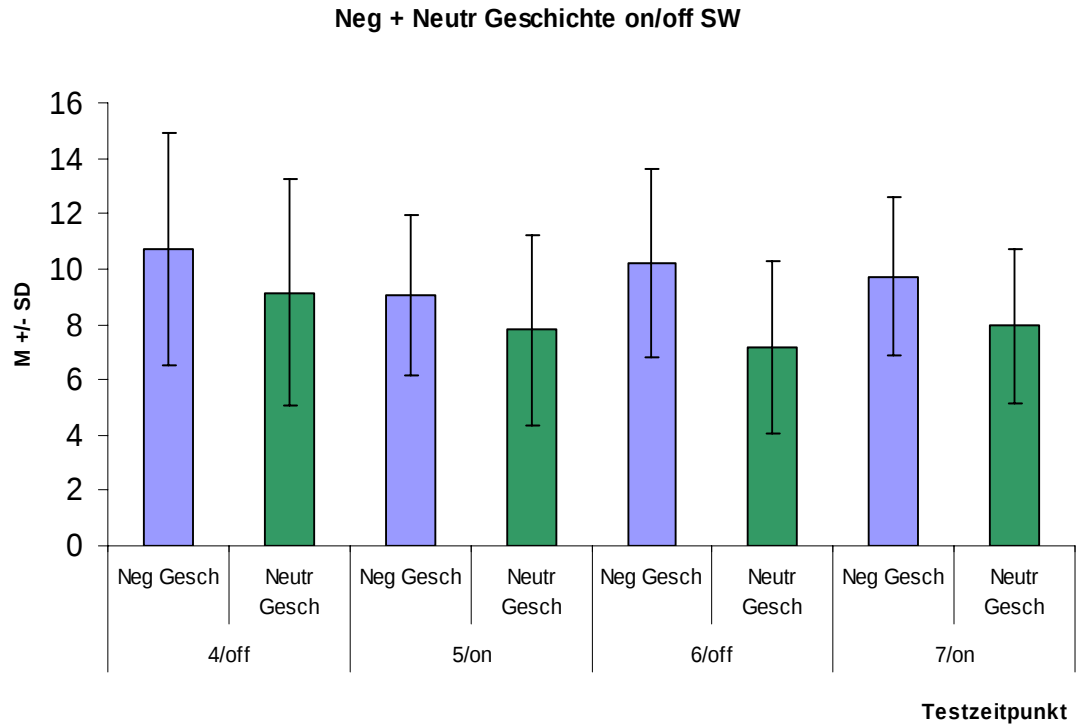


Abb.3.15: Graphische Darstellung der sofortigen Wiedergabe neutraler bzw. emotionaler Items.
(M+/-SD = Mittelwert / Standardabweichung)

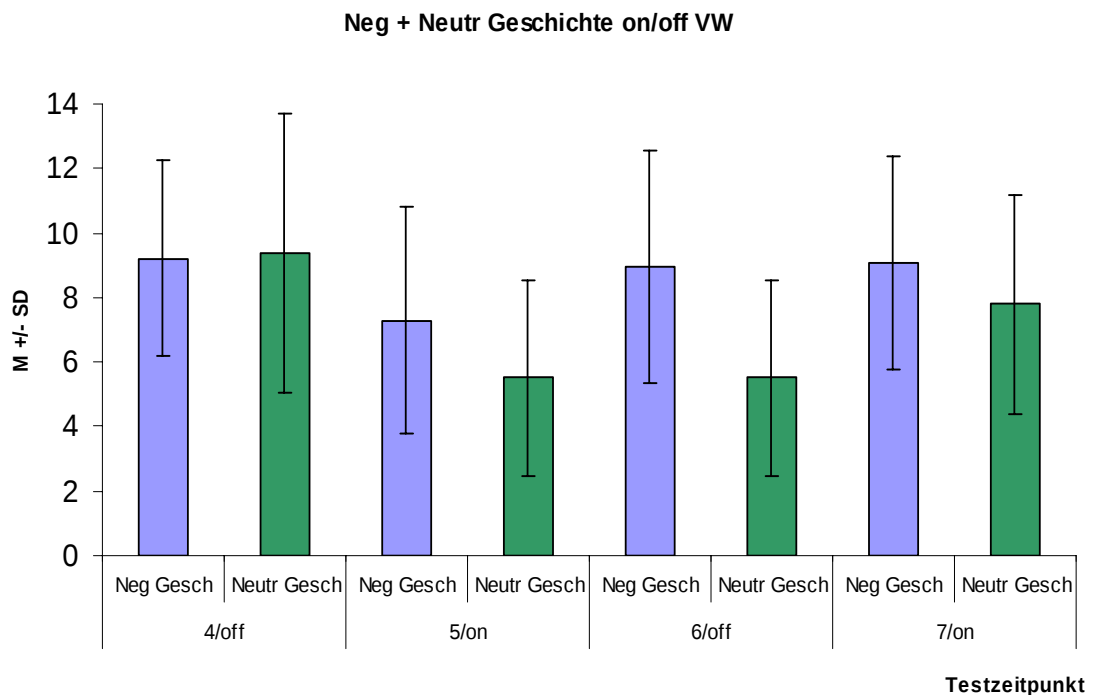


Abb.3.16: Graphische Darstellung der verzögerten Wiedergabe neutraler bzw. emotionaler Items.
(M+/-SD = Mittelwert / Standardabweichung)

3.3.4 Emotionsdiskrimination

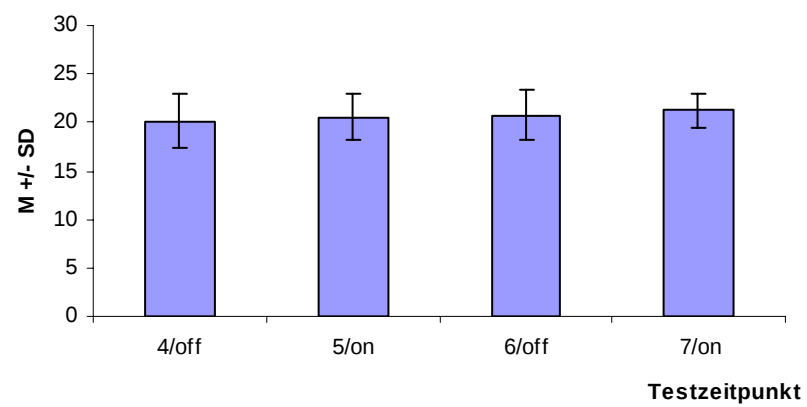
Für die Emotionsdiskrimination ergab die zweifaktorielle Varianzanalyse keinen signifikanten Haupteffekt für die zwei Faktoren (Bedingung, Zeitpunkt). Dem zu Folge hat die Stimulation keinen Einfluss auf die Unterscheidungsfähigkeit von dargebotenen Emotionen.

Beim Stimulationseffekt handelte es sich bei den neuropsychologischen Untersuchungen um eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor *on/off*. Keine der durchgeführten Untersuchungen wies einen Haupteffekt für den genannten Faktor auf, daher wird an dieser Stelle auf eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

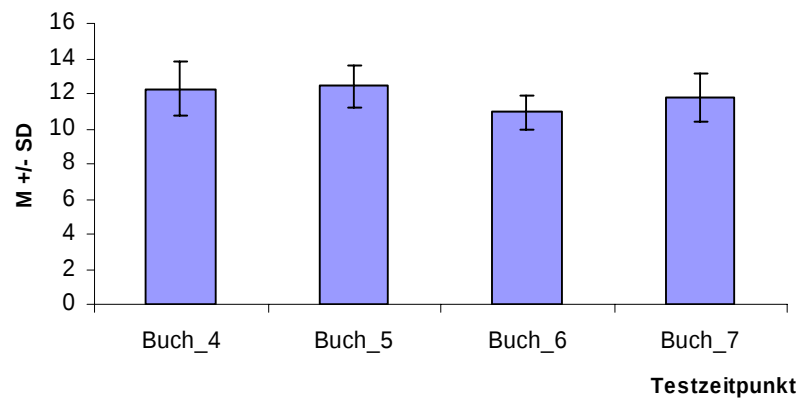
Demzufolge konnte kein Stimulationseffekt für die neuropsychologischen Fähigkeiten nachgewiesen werden. Die folgenden Darstellungen zeigen die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests bei ein- bzw. ausgeschaltetem Stimulator.



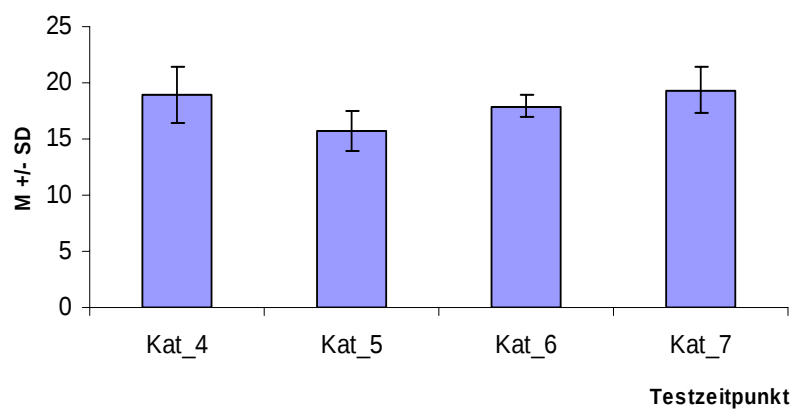
BFRT on / off



VF AnfBuch on/off



VF Kat on/off



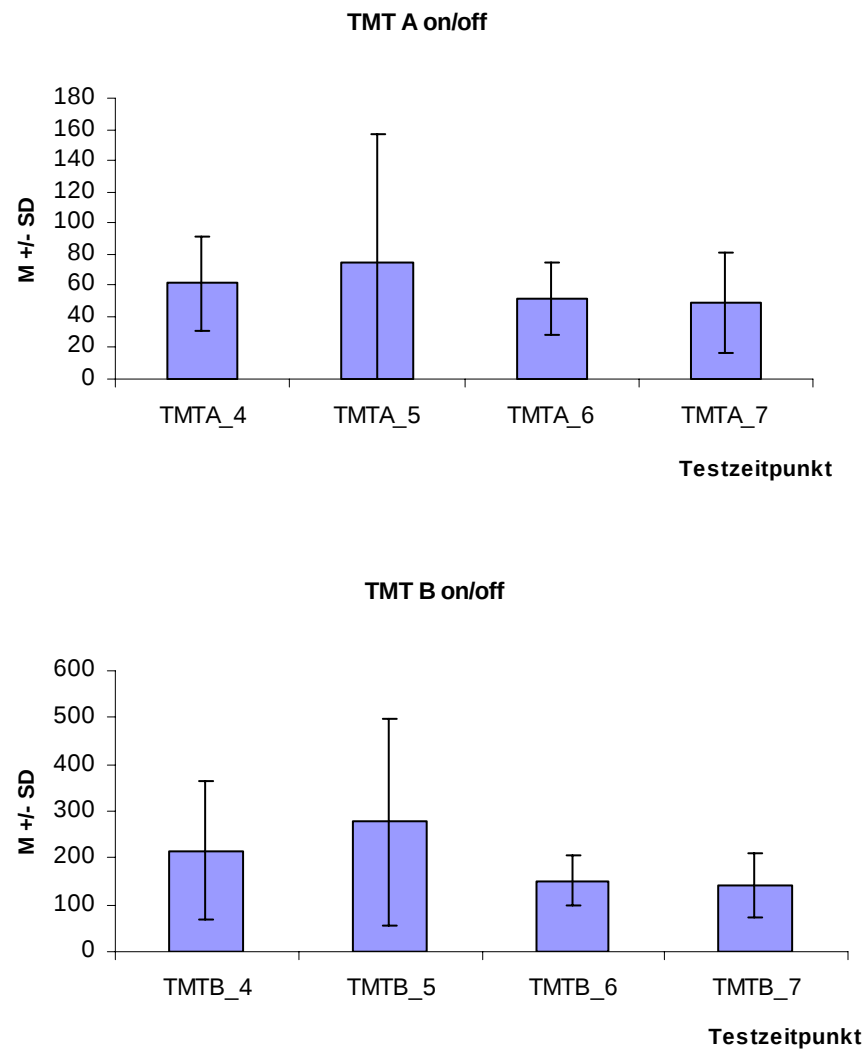


Abb. 3.17: Graphische Darstellung der Tests Benton, BFRT, VF AnfBuch / Kategorie und TMT A und B zu den Konditionen on/off.

3.3.5 Überprüfung der Hypothese D

Emotion

Nach Alternativhypothese D sollte es bezüglich der emotionalen Fähigkeiten einen Unterschied zwischen ein- bzw. abgeschaltetem Stimulator (stim on vs. off) geben.

Durch die beim PANAS als auch beim ESR ermittelten Werte ließ sich die Alternativhypothese nicht bestätigen. Die Emotionsinduktion war zwar insoweit erfolgreich, das sie zu einem Anstieg des entsprechenden Gefühls von Freude bzw. Trauer führte, aber aufgrund des Fehlens einer die Stimulationsbedingungen (on/off)

einschließenden Interaktion gab es keinen Unterschied des emotionalen Erlebens bei ein- bzw. ausgeschaltetem Stimulator. Daher muss die Nullhypothese beibehalten werden.

Für das emotionale Gedächtnis trat bei der verzögerten Wiedergabe ein signifikanter Haupteffekt für die Faktoren Zeitpunkt * on/off auf. Es konnte gezeigt werden, dass es zu den unterschiedlichen Testzeitpunkten (18-24 Tage bzw. 3-4 Monate post-op) einen deutlichen Unterschied der Leistung zwischen ein- bzw. ausgeschaltetem Stimulator gab. Zum TZP 4/5 wurden im on-Zustand sowohl bei den negativen als auch den neutralen Geschichten weniger Items reproduziert als im off-Zustand. Zum TZP 6/7 war das Verhältnis umgekehrt. Im on-Zustand konnten bei beiden Kategorien mehr Informationen behalten werden als im off-Zustand. Die Wechselwirkung der Faktoren *Zeitpunkt * on/off * Emotion* verfehlte knapp die Signifikanzgrenze ($p=0,06$). Es besteht also die Tendenz, dass bei eingeschaltetem Stimulator 3-4 Monate post-operativ das Gedächtnis insgesamt eine bessere Leistung erzielen kann als bei ausgeschaltetem Stimulator und als 18-24 Tage post-operativ.

Aufgrund des p-Wertes von 0,06 muss dennoch die Alternativhypothese verworfen werden.

Bei der Emotionsinduktion muss die Nullhypothese beibehalten werden, denn in diesem Fall konnte kein Effekt der Stimulation auf die Fähigkeit zur Diskrimination von Emotionen festgestellt werden.

Kognition

Nach Alternativhypothese D sollte es bezüglich der emotionalen Fähigkeiten einen Unterschied zwischen ein- bzw. abgeschaltetem Stimulator (stim on vs. off) geben.

Aufgrund der Fehlers eines signifikanten Haupteffektes für den Faktor *on/off* bei den neuropsychologischen Tests gibt es keinen Unterschied zwischen ein- bzw. ausgeschaltetem Stimulator bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit. Daher wird die Alternativhypothese D abgelehnt und die Nullhypothese D beibehalten.

3.4 Motorik

Für die motorischen Fähigkeiten, erfasst durch den Motorscore des UPDRS III, ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

TZP	1	2	3	4	5	6	7
M	20,08	22,69	21,07	33,5	20,14	37,36	19,21
SD	10,91	12,71	12,28	13,02	11,65	14,62	11,25

Tabelle 3.15: Mittelwerte und Standardabweichungen des UPDRS III gesamt.

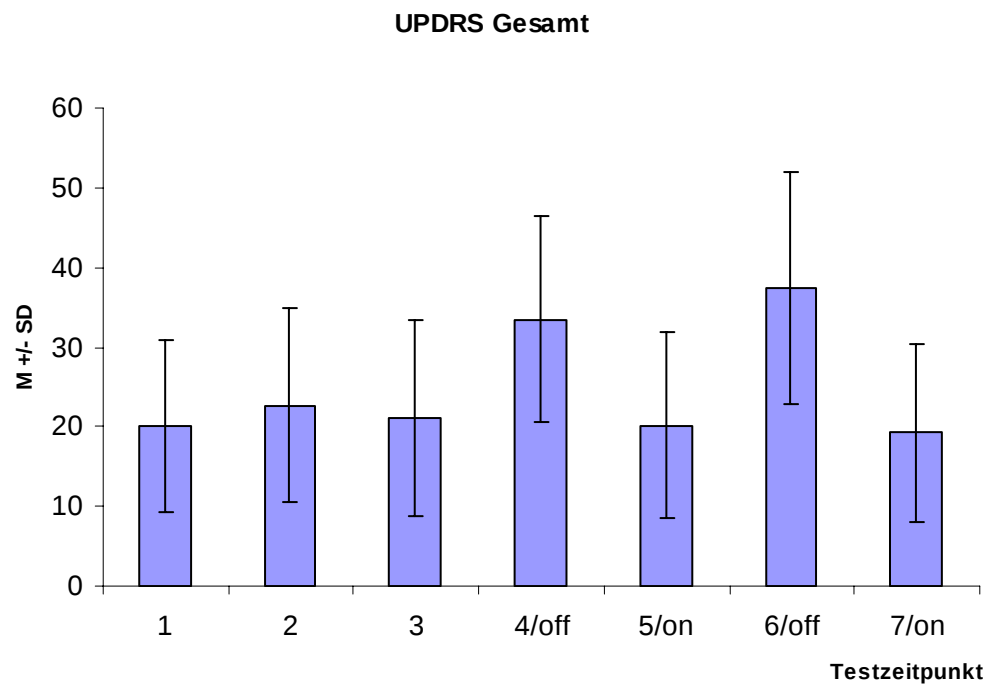


Abb. 3.18: Graphische Darstellung des UPDRS-Scores Teil III gesamt zu allen Testzeitpunkten (M+/-SD= Mittelwert/Standardabweichung)

3.4.1 Der Stimulationseffekt

Im Folgenden werden die Mittelwerte und Standardabweichungen für den Motorscore des UPDRS aufgeführt:

TZP	18-24 Tage		3-4 Monate	
	off	on	off	on
M	33,5	20,14	37,36	19,21
SD	13,02	11,65	14,62	11,25

Tabelle 3.16: Mittelwerte und Standardabweichungen des Motorscore des UPDRS im on und off.

Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Bedingung* ($F(1,12)=24,02$, $p=0,0004$). Zu beiden Testzeitpunkten wurden im on - Zustand bessere Ergebnisse im Motorscore erzielt als im off - Zustand.

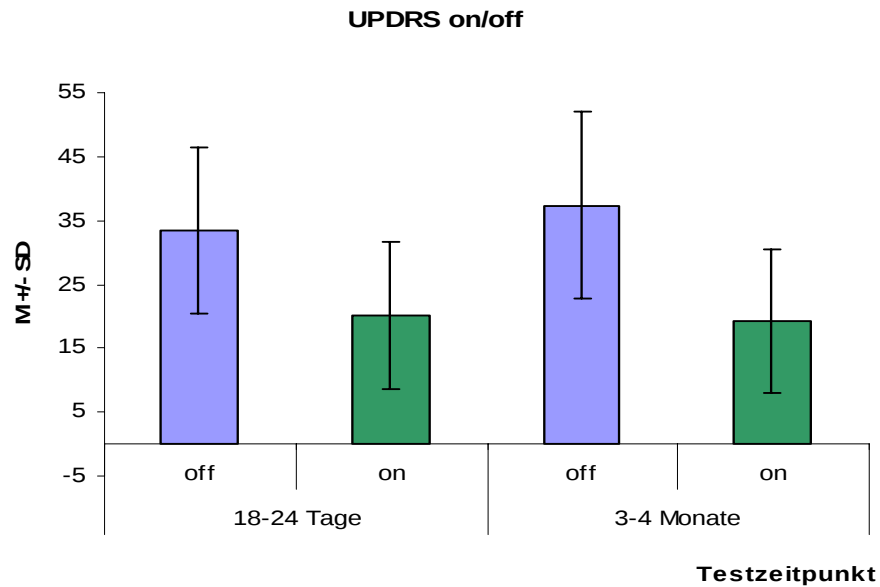


Abb. 3.19: Graphische Darstellung des erzielten Motorscore im on – bzw. off – Zustand. (M+/-SD= Mittelwert/Standardabweichung)

3.4.2 Überprüfung der Hypothese E

Laut Hypothese I sollte die Stimulation zu einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten im Vergleich zum ausgeschalteten Stimulator führen.

Sowohl 18-24 Tage als auch 3-4 Monate nach der Operation waren die motorischen Fähigkeiten bei eingeschaltetem Stimulator signifikant besser als bei ausgeschaltetem Stimulator.

4. Diskussion

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden kognitive und emotionale Effekte, die durch die Tiefenhirnstimulation des Nucleus Subthalamicus (STN-DBS) hervorgerufen wurden, untersucht. Das emotionale Verhalten blieb unbeeinflusst von der Stimulation. Bezüglich der kognitiven Funktionen wurden ein Rückgang der Wortflüssigkeit (Verbal fluency, VF) sowie eine Verbesserung der Aufmerksamkeit und der kognitiven Flexibilität nachgewiesen.

4.1 Der OP-Effekt

Der OP-Effekt beschreibt in unserer Arbeit die Effekte der Elektrodenimplantation auf die kognitiven und emotionalen Fähigkeiten 5-10 Tage nach der Operation bei ausgeschaltetem Stimulator.

Kognition

In den vorliegenden Untersuchungen hatte die Elektrodenimplantation einen negativen Effekt auf die Wortflüssigkeit. Der OP-Effekt ließ im Verlauf nach. Die zum Baseline (BL) erzielten Resultate wurden jedoch nicht erreicht.

Unmittelbar postoperativ kam es ebenfalls zu einer Verschlechterung der Aufmerksamkeit und der kognitiven Flexibilität. Auch hier ließ der Effekt der Elektrodenimplantation nach und es kam zu einer Steigerung der Aufmerksamkeit. Die zum BL erzielten Ergebnisse wurden übertroffen.

Bezüglich der Gedächtnisleistung konnte kein OP-Effekt nachgewiesen werden.

Die einzige uns bekannte Arbeit, die den OP - bzw. Setzeffekt auf die Kognition überprüfte, war die Arbeitsgruppe von Morrison et al. (Morrison et al. 2004). Sie untersuchten Patienten vor der Operation und ca. 3 Monate postoperativ unter ausgeschaltetem Stimulator und kamen zu einem ähnlichen Ergebnis.

Sie wiesen nach, dass es sowohl bei der Wortflüssigkeit als auch bei der Aufmerksamkeit nach der Elektrodenimplantation eine diskrete Verschlechterung gab.

Der Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigte ebenfalls ein größeres Ausmaß an Veränderungen dieser beiden Indizes.

Im Gegensatz zu der oben erwähnten Arbeit haben wir die Patienten einige Tage postoperativ und weitere 3 Monate später untersucht. Durch diesen Vergleich konnte bezüglich der Aufmerksamkeit nachgewiesen werden, dass die postoperativ aufgetretene Verschlechterung sich signifikant rückläufig zeigte und sogar zum letzten Testzeitpunkt bessere Werte als zur Baseline erreicht wurden. Diese Verbesserung kann z. T. auch auf den Lerneffekt zurückgeführt werden.

Bei der Wortflüssigkeit verhielt es sich ähnlich. Nach einer enormen Verschlechterung unmittelbar nach der Operation kam es im Verlauf zu einer signifikanten Leistungssteigerung, wobei jedoch nicht die BL-Werte erzielt werden konnten.

Ein Erklärungsansatz für diese Veränderungen sind möglicherweise z. T. transiente chirurgische Läsionen (Ödeme, Blutungen o.ä.), die die kortiko-striatalen Bahnen, welche Verbindungen zum Assoziationscortex aufweisen, vorübergehend manipulieren und so zu einer Veränderung der exekutiven Funktionen führen. Wenn sich diese temporären operativen Folgen zurückbilden, kommt es ebenfalls zu einem Rückgang der kognitiven Beeinträchtigungen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Operation selbst nur einen vorübergehend negativen Einfluss auf die kognitiven Funktionen ausübt.

Emotion

Bei der Emotionsinduktion ließ sich kein OP-Effekt ermitteln. Auch wenn sie zu jedem TZP zu einem Anstieg von Freude/Trauer führte, konnte kein signifikanter Unterschied des emotionalen Erlebens zwischen den unterschiedlichen Testzeitpunkten festgestellt werden. Bei der Messung des emotionalen Gedächtnisses wurden zu jedem TZP die emotionalen Geschichten besser als die neutralen behalten, aber auch hier zeigte sich kein Effekt über die verschiedenen Zeitpunkte, so dass man annehmen muss, dass die Operation keinen Einfluss auf das emotionale Gedächtnis hatte. Die Operation hatte ebenfalls keinen Effekt auf die Emotionsdiskriminationsleistung.

Uns sind bisher keine anderen Studien bekannt, die den Setzeffekt der Operation auf die emotionalen Funktionen zu erfassen versuchten. Die OP könnte im Sinne von Mikroläsionen o.ä. Strukturen oder kortiko-striatale Schaltkreise beeinflussen, die zu emotionalen Veränderungen führen würden. Dem medialen Areal des STN werden

Projektionen zum limbischen System zugeschrieben, das den Kernpunkt emotionaler Verarbeitungsprozesse darstellt. Es wird vermutet, dass die chronische Hirnstimulation neben dem sensomotorischen Areal auch den medialen Bereich des STN erregen und somit in emotionale Schaltkreise eingreifen könnte. Für uns war es wichtig zu erfahren, ob die Operation an sich ebenfalls emotionale Veränderungen nach sich zieht. Unsere Untersuchungsergebnisse zeigten, dass der operative Eingriff auf die Emotion keine Auswirkungen hatte.

4.2 Der Langzeiteffekt

Der Langzeiteffekt beschreibt in unserer Studie die langfristige (präoperativ versus 3-4 Monate postoperativ) Wirkung der Tiefenhirnstimulation (STN-DBS) im on-Zustand auf die kognitive und die emotionale Leistungsfähigkeit.

Kognition

In unseren Untersuchungen hatte die Stimulation einen negativen Langzeiteffekt auf die Wortflüssigkeit. In der semantischen Kategorie war im Verlauf eine Zunahme der Wortproduktion zu verzeichnen, auch wenn zum letzten Untersuchungszeitpunkt der präoperative Ausgangswert noch nicht erreicht wurde.

Die Aufmerksamkeit und die kognitive Flexibilität wurden von der Stimulation positiv beeinflusst.

Auf die Gedächtnisleistung hatte die Tiefenhirnstimulation langfristig keinen Einfluss.

Unsere Ergebnisse bezüglich der Wortflüssigkeit decken sich mit diversen anderen langfristigen Studien (Ardouin et al. 1999; Funkiewiez et al. 2004; Contario et al. 2007; Witt et al. 2008).

Ardouin et al. vermuteten als Ursache hierfür die durch die Elektroden hervorgerufene lokale Mikrotraumatisierung der parasagittalen Bahnen in der Nähe des anterioren Cingulums. Es ist bekannt, dass der Nucleus subthalamicus mit seinem dorsolateralen Teil in sensomotorische Schaltkreise involviert ist, mit seinem ventromedialen Teil Verbindungen zu assoziativen und mit seiner medialen Spitze Verbindungen zu limbischen Arealen hat. Während der Elektrodenimplantation wird durch MRT-

Aufnahmen die genaue Position der Elektrode bestimmt, um ein bestmögliches motorisches Outcome zu gewährleisten (Platzierung wird demnach im sensomotorischen Areal stattfinden). Dennoch kann die elektrische Ausbreitung die benachbarten Regionen erregen und auf diese Weise in kognitive Funktionen betreffende Schaltkreise eingreifen.

Perozzo et al., die keine kognitiven Verschlechterungen nachweisen konnten, vermuteten daher, dass das Fehlen einer Verschlechterung der Wortflüssigkeit (Verbal fluency, VF) in ihrer Studie auf die unterschiedlichen Platzierungen der Elektroden zurück zu führen sei. Auf diese Weise würden in kognitive Prozesse involvierte Strukturen verschont bleiben (Perozzo et al. 2001).

Die bei Funkiewiez et al. (Funkiewiez et al. 2004) beobachtete anhaltende Verschlechterung der Wortflüssigkeit nach drei Jahren wurde zum einen auf den operativen Eingriff, zum anderen auch auf die Reduzierung der dopaminergen Medikation postoperativ als mögliche Ursache zurückgeführt. Letzteres wiederum bewirkte eine gesteigerte Apathie mit Müdigkeit und Antriebslosigkeit (erfasst durch den vierten Teil der UPDRS) (Krack et al. 1998; Trepanier et al. 2000), aus der die Verschlechterung in der Wortflüssigkeit resultierte. Zusätzlich scheint die Apathie mit Läsionen der limbischen Basalganglienschleife, die in das anteriore Cingulum projiziert, assoziiert zu sein. Die Abnahme der striatalen dopaminergen Aktivität wie beim MP kann ebenfalls apathische Zustände hervorrufen.

Dem zu Folge führt die dopaminerge Therapie zu einem Rückgang der Apathie. Somit sind die Negativeffekte der STN-DBS auf die Kognition sowohl durch die Reduktion der medikamentösen Therapie als auch durch möglicherweise verursachte Läsionen der limbischen Basalganglienbahn durch die Stimulation verursacht.

Die Frage, wie stabil sich die Verschlechterung der Wortflüssigkeit im Verlauf hält, wird in der Arbeit von Contario und Kollegen (Contario et al. 2007; Contario et al. 2007) beantwortet. Sie fanden heraus, dass selbst nach 5 Jahren eine signifikante Verschlechterung der VF im Vergleich zur BL zu verzeichnen war. Sie gaben jedoch zu bedenken, dass die Wortflüssigkeit bei Parkinson Patienten oftmals schon vorher reduziert ist und sahen die Progression der Erkrankung als eine mögliche Ursache der anhaltenden Veränderung der VF.

Untersuchungen zeigten, dass der Rückgang der Wortflüssigkeit die Alltagsaktivitäten nicht negativ beeinflusst hatte. Ganz im Gegenteil berichteten die Patienten nach der

Implantation von einer wieder erlangten Unabhängigkeit. Durch die Erfassung der Alltagsaktivitäten haben Contario und Kollegen (Contario et al. 2007) die Rolle der VF und deren Abnahme postoperativ relativiert und gezeigt, dass die starke motorische Verbesserung durch die STN-DBS weitaus mehr Gewicht hat als die kognitiven Nebenwirkungen, die selten einen spürbaren Einfluss auf das alltägliche Leben ausüben. Um heraus zu finden, ob der Rückgang der VF auf die Krankheitsprogression zurück zu führen oder Folge der OP bzw. der Stimulation ist, verglichen Witt und Kollegen (Witt et al. 2008) in einer multizentrischen Studie mit 123 Patienten eine STN-DBS-Gruppe mit Parkinsonpatienten ohne Operation, aber mit der bestmöglichen medikamentösen Therapie (Kontrollgruppe). Es wurde eine signifikante Verschlechterung der semantischen und lexikalischen Wortflüssigkeit bei der STN-DBS-Gruppe beobachtet. Somit scheint die Verschlechterung nicht auf die Progression der Erkrankung, sondern vielmehr auf den Eingriff zurückzuführen zu sein.

Durch die Messung der Lebensqualität konnten auch sie zeigen, dass trotz der oben erwähnten kognitiven Einbußen die STN-DBS keine Auswirkungen auf die Lebensqualität hatte. Diese hatte im Vergleich zu der Kontrollgruppe deutlich zugenommen.

In einigen Studien wurde das hohe Alter (älter als 65 Jahre) der Patientin als ursächlich für eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen nach einer STN-DBS vermutet (Saint-Cyr et al. 2000; Trepanier et al. 2000). Bei den älteren traten hier im Vergleich zu den jüngeren Patienten gehäuft postoperative kognitive Beeinträchtigungen auf. Dies konnte in unseren Untersuchungen nicht bestätigt werden, denn trotz des hohen Durchschnittsalters unserer Patienten waren die kognitiven Effekte gering ausgeprägt.

Zusammenfassend sind zur Beurteilung der eigenen klinischen Ergebnisse folgende Kernpunkte festzuhalten: Die Stimulation des Nucleus subthalamicus hat im Langzeitverlauf einen negativen Einfluss auf die Wortflüssigkeit. Dies stimmt mit den in den meisten Studien beschriebenen Ergebnissen überein. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Verschlechterung selbst nach einigen Jahren postoperativ anhielt. In unserer Studie war beim lexikalischen Teil des Tests ebenfalls eine anhaltende Verschlechterung zu verzeichnen. Beim semantischen Teil zeichnete sich eine tendenzielle Verbesserung ab. Es wäre interessant zu erfahren, ob sich die Verbesserung fortsetzen und evtl. sogar den präoperativen Ausgangswert erreichen würde, auch wenn

die meisten Autoren von einer persistierenden Verschlechterung berichteten. Ein Grund für die kognitive Veränderung wird die Elektrodenposition und die elektrische Ausbreitung sein, durch die in kognitive Funktionen involvierte Schaltkreise modifiziert werden. Die Elektrodenplatzierung und möglicherweise auch die Stimulationsparameter üben einen entscheidenden Einfluss auf die kognitiven Funktionen aus.

Unsere Ergebnisse legen auch nahe, dass die kognitiven Defizite eher auf die operative Intervention als auf die Krankheitsprogression zurück zu führen sind, denn sie sind sowohl im Falle des semantischen Teils der Wortflüssigkeit als auch der kognitiven Flexibilität transient.

Ob die postoperative Reduzierung der dopaminergen Medikation und die daraus resultierende bei anderen Autoren beschriebene Apathie ursächlich für die Verschlechterung der Wortflüssigkeit waren, wurde in unserer Arbeit nicht untersucht. Die Annahme einiger Autoren, Patienten älter als 65 Jahre seien für etwaige kognitive Beeinträchtigungen anfälliger, konnten wir nicht bestätigen. Unser Patientenkollektiv wies einen Alterdurchschnitt von 67 Jahren auf. Dennoch waren die kognitiven Effekte gering ausgeprägt.

Die Stimulation hatte einen positiven Langzeiteffekt auf die Aufmerksamkeit und die kognitive Flexibilität. Möglicherweise sind unterschiedliche Schaltkreise für die Wortflüssigkeit und die kognitive Flexibilität verantwortlich, die durch die Stimulation andersartig beeinflusst werden. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre der Übungseffekt, der bei der wiederholten Durchführung des die kognitive Flexibilität messenden Tests auftritt und daher im Verlauf zu einem besseren Testergebnis führt.

Trotz der kurzen Zeitspanne von 3-4 Monaten nach der Operation decken sich unsere Langzeiteffekte zum größten Teil mit denen weiterer Autoren, die einen weitaus größeren zeitlichen Umfang aufweisen. Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass die STN-DBS bei einem enormen motorischen Outcome einen geringen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit ausübt. Es ist von einer anhaltenden Verschlechterung der Wortflüssigkeit auszugehen, die jedoch kaum das alltägliche Leben zu beeinflussen scheint (Contario et al. 2007; Witt et al. 2008).

Emotion

Die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus hatte in unserer Studie keinen Langzeiteffekt auf die emotionale Leistungsfähigkeit der Patienten.

Unsere Arbeit zeigte, dass die Patienten zu jedem Testzeitpunkt in der Lage waren, bei der Induktion von Freude bzw. Trauer das entsprechende Gefühl von Freude bzw. Trauer zu empfinden, während das gegenteilige Gefühl abnahm. Dieser Zustand konnte über alle getesteten Zeitpunkte aufrechterhalten werden. Das emotionale Erleben jedoch änderte sich nicht zu den unterschiedlichen TZP. Das bedeutet, dass die Stimulation im Verlauf keinen Einfluss auf die Emotionsinduktionseffekte ausübt.

Dass es in diesem Fall keinen Unterschied zwischen dem prae- und postoperativen Zustand gab, mag daran liegen, dass die Patienten vor der Operation ihre übliche Dosis an dopaminergem Medikation erhielten. Es ist bekannt, dass L-Dopa bzw. die chronische Tiefenhirnstimulation den funktionellen Status limbischer Basalganglienschaltkreise, die bei Patienten mit MP im negativen Sinne beeinträchtigt sind (u.a. Affektabflachung, Verschlechterung des Gedächtnisses), positiv beeinflussen. Dies erscheint als ursächlich für fehlende negative Effekte durch die Stimulation auf das emotionale Erleben.

Beim emotionalen Gedächtnis wurde zu jedem Testzeitpunkt emotionaler Inhalt besser als neutraler Inhalt erinnert. Dieser Effekt war bei den unterschiedlichen TZP stabil. Gesunde Personen können emotionales Material besser behalten als neutrales (Brown 1977). Zuständig für diese Leistung ist v.a. die Amygdala. Eine Schädigung der Amygdala würde diese Fähigkeit aufheben. In unseren Untersuchungen konnten jedoch die emotionalen Geschichten sowohl prä- als auch postoperativ besser wiedergegeben werden als neutrale. Dieser Tatbestand spricht dafür, dass die Amygdala als Teil des limbischen Systems von der Stimulation unbeeinflusst blieb. Das wiederum bedeutet, dass die reziproke Verbindung zwischen striatalen Strukturen und der Amygdala (limbischer Assoziationscortex), die verantwortlich für emotionale Vorgänge sind, von der hochfrequenten chronischen Hirnstimulation viel weniger in Mitleidenschaft gezogen werden als die für die kognitiven Funktionen bedeutenden Leitungsbahnen.

In der Emotionsdiskriminationsleistung konnte ebenfalls kein Langzeiteffekt nachgewiesen werden.

Bei Morbus Parkinson Patienten liegen aufgrund der Dysfunktion der frontostriatalen Bahnen emotionale Defizite vor (Taylor et al. 1986). Sie zeigen z.B. eine defizitäre Wahrnehmung emotionaler Gesichtsausdrücke und eine Beeinträchtigung bezüglich des emotionalen Verhaltens und Erlebens. Sie sind auch nicht in der Lage, Emotionen mimisch zum Ausdruck zu bringen. Durch die Emotionsdiskrimination sollte die

Unterscheidungsfähigkeit emotionaler Gesichtsausdrücke untersucht werden. Die Wahrnehmung von Emotionen ist dem limbischen Assoziationskortex, der seinerseits Verbindungen zum orbitofrontalen und cingulären Kortex aufweist, zuzuschreiben. Es wird im Allgemeinen angenommen, dass in die Fähigkeit zur emotionalen Wahrnehmung kognitive Aspekte fließen, auch wenn es immer große Diskussionen zur Frage gibt, ob Emotionen unabhängig von kognitiven Vorgängen sind. Würde man in unserem Fall die Emotionsdiskrimination als rein emotionalen Vorgang betrachten, so kann auch hier die Behauptung aufgestellt werden, dass die dafür zuständigen subkortikalen Strukturen mit ihren Verbindungen beispielsweise zum Striatum (und somit zum STN) durch die Stimulation unbeeinträchtigt sind.

4.3 Der Stimulationseffekt

Der Stimulationseffekt beschreibt in unserer Arbeit die Wirkung des ein- bzw. ausgeschalteten Stimulators (stim on versus stim off) auf die kognitiven und emotionalen Funktionen.

Kognition

In unseren Untersuchungen gab es keinen Stimulationseffekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Dies deckt sich nur zum Teil mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen.

In den Untersuchungen von Jahanshahi et al. kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Aufmerksamkeit unter Stimulation. Diese Verbesserung wurde auf die effizientere kognitive Verarbeitung zurückgeführt. Beim Wortflüssigkeitstest gab es keine Veränderung zwischen stim on und off (Jahanshahi et al. 2000).

Die Arbeitsgruppe um Pillon et al. berichtete ebenfalls von einer signifikanten Verbesserung der exekutiven Funktionen (u.a. Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität) bei eingeschaltetem Stimulator (Pillon et al. 2000). Es kam zu einer milden Abnahme der semantischen und lexikalischen Wortflüssigkeit.

Die Verbesserung der exekutiven Funktionen stützt die These, dass die STN-DBS mit einer Aktivierung der SMA (supplementär-motorisches Areal), des anterioren

Cingulums und des DLPFC (dorsolateraler-präfrontaler Kortex) assoziiert ist (Limousin 1997). In PET-Studien konnte nachgewiesen werden, dass diese Areale, die für höhere kognitive Leistungen verantwortlich sind und Projektionen zu den Basalganglien aufweisen, bei Patienten mit Morbus Parkinson in ihrer Aktivität reduziert sind.

Durch die Tiefenhirnstimulation wird die Hemmfunktion des Nucleus Subthalamicus (verursacht durch den Wegfall der modulierenden Funktion des SNpc = Substantia nigra pars compacta) aufgehoben und die in Richtung kortikaler Regionen bestehende „Bremse“ gelöst. Reaktiv führt das zu einer Reduzierung der Unteraktivierung des DLPFC. Daraus resultiert eine Verbesserung der exekutiven Funktionen.

Die Arbeitsgruppe um Daniele und Kollegen versuchten durch die Anwendung einer großen Testbatterie kognitive Fähigkeiten breiter zu erfassen (Daniele et al. 2003). Durch die langen Intervalle und die unterschiedlichen Stimulationsbedingungen zwischen den einzelnen Testphasen versuchten sie weiterhin, den durch die Wiederholung hervorgerufenen Lerneffekt zu vermeiden.

Sie kamen zu dem Schluss, dass es 3 Monate postoperativ im stim off zu einer enormen Abnahme der Wortflüssigkeit kam (lexikalische Kategorie), während sich die globalen kognitiven Funktionen und die exekutive Funktion verbesserten. 6 und 12 Monate nach der Implantation war im stim on immer noch ein starker Rückgang der VF im Vergleich zum BL zu verzeichnen, dieser fiel jedoch geringer aus als die Werte nach 3 Monaten. Diese Beobachtungen implizierten, dass entweder die Verschlechterung der VF in der frühen postoperativen Phase stark ausgeprägt ist oder diese durch den eingeschalteten Stimulator vermindert wird oder dass beides zutrifft. Pilon et al. berichteten ebenfalls von einer signifikanteren Verschlechterung der VF nach 3 im Vergleich zu 12 Monaten und einer Zunahme der produzierten Wörter, wenn der Stimulator eingeschaltet war (Jahanshahi et al. 2000; Pilon et al. 2000). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich die Wortflüssigkeit postoperativ verschlechterte, sich unter Stimulation aber erholte, wobei die Ausgangswerte jedoch nicht mehr erreicht wurden.

Insgesamt sind zur Beurteilung der eigenen klinischen Ergebnisse folgende Punkte festzuhalten: Die Stimulation hat keinen Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten. Dieses Ergebnis fand sich nicht unter den erwähnten Arbeitsgruppen, die von einer Verbesserung der exekutiven Funktionen berichteten. Möglicherweise führt die gewählte Elektrodenposition zu einer geringeren Aktivierung der für diese Funktionen

zuständigen Hirnareale (SMA, DLPFC, anteriores Cingulum), so dass die exekutiven Funktionen weniger durch die Stimulation beeinflusst werden. Obwohl die Wortflüssigkeit ebenfalls zu den exekutiven Funktionen gezählt wird, scheinen doch andere Bahnen für sie zuständig zu sein als für die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die kognitive Flexibilität, denn trotz der Verbesserung der Aufmerksamkeit kam es, wie auch in den o.g. Studien, zu einer Verschlechterung der Wortflüssigkeit.

Ein weiterer Grund für den fehlenden Effekt mag die L-Dopa-Medikation sein, die über alle Testzeitpunkte aufrechterhalten wurde. Es wird angenommen, dass die Tiefenhirnstimulation die L-Dopa-Therapie in ihrer motorischen und kognitiven Wirkung imitiert. Es konnte oftmals nachgewiesen werden, dass es unmittelbar postoperativ unter einer Reduzierung der dopaminergen Medikation zu einer Verschlechterung der Resultate kam, die erst im Verlauf unter Stimulation *und* L-Dopa besser wurden. In unserer Arbeit wurde zu jedem Testzeitpunkt die Medikation aufrechterhalten, auch wenn die Dosis fast immer nach der Implantation verringert wurde. Das mag einer der Gründe dafür sein, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Konditionen zu verzeichnen gab. Eine Untersuchung bei ein- bzw. ausgeschaltetem Stimulator unter dopaminergem Medikation versus Wegnahme der Medikamente könnte hierauf vielleicht eine Antwort geben.

Emotion

Die emotionalen Fähigkeiten blieben in unserer Studie vom Stimulationsstatus unbeeinflusst.

Bei der Emotionsinduktion konnten zwar zu allen TZP Stimmungsinduktionseffekte nachgewiesen werden, es gab jedoch zwischen stim on und off keinen signifikanten Unterschied. In den Untersuchungsergebnissen von Schneider und Kollegen (Schneider et al. 2003) konnte gezeigt werden, dass nur im stim on das subjektiv erlebte Gefühl von Freude bzw. Trauer bei der Induktion von Freude bzw. Trauer auftrat. Dieser Effekt blieb im stim off aus. Es wird angenommen, dass die Stimulation bei der Stimmungsinduktion limbische Schaltkreise anregt, die über die Basalganglien in den präfrontalen Kortex projizieren. In PET-Studien wurde bei der chronischen Tiefenhirnstimulation eine erhöhte regionale zerebrale Perfusion im supplementären

und primär motorischen Kortex, aber auch innerhalb limbischer Projektionen wie z.B. dem cingulären Kortex festgestellt (Limousin 1997).

Da unsere Untersuchungen keinen Unterschied zwischen ein- bzw. ausgeschaltetem Stimulator ermitteln konnten, muss angenommen werden, dass möglicherweise durch die Elektrodenposition die limbischen Bahnen wenig oder gar nicht erregt wurden. Außerdem muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass bei der oben genannten Studie die Patienten nicht nur im stim off, sondern auch im med off-Zustand waren. Die Abwesenheit von L-Dopa bringt die Patienten oftmals in einen apathischen und affektfreieren Zustand. Unsere Patienten erhielten zu jedem TZP ihre dopaminerge Medikation, somit auch bei ausgeschaltetem Stimulator. Möglicherweise ist das zusätzlich ein Grund dafür, dass es keinen gravierenden Unterschied zwischen stim on und off gab. Bemerkenswert bleibt jedoch zu erwähnen, dass es beim ESR zum letzten TZP, also 3-4 Monate nach der Operation, eine deutliche Intensitätszunahme der Stimmungseffekte zu verzeichnen war. Das bedeutet, dass die jeweilige Emotionsinduktion viel stärker das entsprechende Gefühl auszulösen vermochte als dies kurz nach dem Eingriff (18-24 Tage post-op) der Fall war. Der Unterschied zwischen ein- bzw. ausgeschaltetem Stimulator blieb weiterhin marginal, aber möglicherweise bedarf es einer längeren postoperativen Zeitspanne, damit sich emotionale Effekte einstellen, die auch hinsichtlich der Stimulationseinstellung eintreten.

Beim emotionalen Gedächtnis fand sich kein signifikanter Stimulationseffekt. Bei der sofortigen Wiedergabe konnten zu allen getesteten Zeitpunkten emotionale Geschichten besser behalten werden als neutrale. Die Anzahl der reproduzierten Items unterlag jedoch nicht dem Einfluss der Stimulation. Bei stim on bzw. off wurden fast gleiche Werte erreicht. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu denen von Schneider et al. (Schneider et al. 2003). Sie fanden heraus, dass der ausgeschaltete Stimulator die Fähigkeit, emotionales Material besser zu behalten als neutrales, herabsetzte. Eine Vermutung lautete, dass die Amygdala, der in emotionalen Prozessen eine Schlüsselrolle zukommt, durch den ausgeschalteten Stimulator in ihrer Funktion blockiert würde und so der positive Effekt von Emotionen auf das Gedächtnis verloren ginge. Der Grund der differierenden Ergebnisse mag möglicherweise an den unterschiedlichen Elektrodenpositionen liegen. Es wäre durchaus denkbar, dass das mediale Areal des STN von der elektrischen Ausbreitung nicht erregt wurde und so das limbische System nicht involviert war. Daher konnten auch keine emotionalen

Veränderungen auftreten. Ein anderer Erklärungsansatz wäre, dass die motorischen, kognitiven und emotionalen Bahnen nicht in der angenommen Art und Weise miteinander vernetzt sind, und dass eine Veränderung des einen Systems nicht automatisch eine Veränderung des anderen bedingen müsste.

Bei der verzögerten Wiedergabe jedoch konnte beobachtet werden, dass die Leistung des Gedächtnisses 3-4 Monate im Vergleich zu 18-24 Tagen postoperativ im on-Zustand zunahm, sowohl bei den neutralen als auch den emotionalen Geschichten. Außerdem zeichnete sich die Tendenz ab, dass emotionale Geschichten 3-4 Monate postoperativ bei eingeschaltetem Stimulator besser behalten werden konnten als bei ausgeschaltetem Stimulator *und* als 18-24 Tage nach der Operation.

Es ist schwierig zu erklären, warum die Stimulation bei der verzögerten Wiedergabe einen positiveren Effekt auf die Behaltensleistung ausübte als bei der sofortigen Wiedergabe. Bei der o.g. Studie von Schneider et al. wurden die Patienten im Durchschnitt 9 Monate post-operativ getestet. Möglicherweise ist der zu kurze Testungszeitraum in unserer Studie der Grund für das Fehlen eines Stimulationseffektes. Denn beim genaueren Betrachten der Werte ist sowohl bei der sofortigen als auch bei der verzögerten Wiedergabe eine deutlich steigende Tendenz zu Gunsten des eingeschalteten Stimulators in Bezug auf die Reproduktionsleistung festzustellen. Spätere Testzeitpunkte als unsere würden vielleicht deutlichere on-/off-Unterschiede aufzeigen.

Bei der Emotionsdiskriminationsleistung konnte ebenfalls kein Stimulationseffekt festgestellt werden. Der Vergleich der Mittelwerte aller Patienten zu diesen TZP zeichnete ebenfalls keine Signifikanz ab. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Studie von Schneider et al. (Schneider et al. 2003) überein, bei der weder der stim on- noch der stim off-Zustand einen Einfluss auf die Unterscheidungsfähigkeit emotionaler Gesichtsausdrücke ausübten. Da die anderen rein emotionalen Prozesse wie die Emotionsinduktion und das emotionale Gedächtnis einen Unterschied hinsichtlich stim on /off aufwiesen, führten die Autoren das Ergebnis darauf zurück, dass bei der Emotionsdiskriminationsleistung kortikale Strukturen wie präfrontale und frontale Hirngebiete, der cinguläre Kortex und temporale Regionen, involviert und somit auch kognitive Verarbeitungsprozesse beteiligt sind. Andere Untersuchungen hatten gezeigt, dass Parkinson-Patienten mit intakten kognitiven Funktionen eine intakte Emotionsdiskriminationsleistung aufwiesen (Benke 1998). George et al. (George 1993)

fanden durch PET-Untersuchungen weiterhin heraus, dass bei der Diskrimination von neutralen, fröhlichen und traurigen Gesichtern eine regionale Aktivierung in den oben genannten Hirnarealen, also kortikalen Strukturen, stattfand. In unserer Studie gab es bei den kognitiven Aufgaben ebenfalls keinen Stimulationseffekt. Unter diesem Aspekt dürfte sich also bei der Emotionsdiskrimination als zu einem größeren Teil kognitive Aufgabe kein Effekt der Stimulation ergeben. Schneider und Kollegen führten an, dass bei rein emotionalen Vorgängen wie dem emotionalen Erleben bei der Stimmungsinduktion eher subkortikale Strukturen beteiligt sind (Schneider 1995; Schneider 1996; Schneider 2000).

Motorik

Wie in diversen anderen Studien konnten auch wir in unserer Arbeit eine erhebliche Verbesserung der motorischen Funktionen zwischen ein- und ausgeschaltetem Stimulator ermitteln (Kumar 1998; Limousin et al. 1998; Rodriguez et al. 1998).

Dieses Ergebnis zeigt in Übereinstimmung mit vielen anderen Arbeiten, dass die chronische tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus zur Behandlung der motorischen Symptome des Morbus Parkinson eine sehr wirksame Methode darstellt.

4.4 Schlussfolgerung und kritische Beurteilung des Studiendesigns

Durch die Untersuchungen in allen drei Konditionen (BL- stim on- stim off) und die große Bandbreite der Testbatterie, die neben den exekutiven Funktionen auch Gedächtnis (verbales, Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis), Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Wahrnehmung und emotionales Empfinden einschloss, konnten wir das Ergebnis vorangegangener Studien bestätigen, dass die STN-DBS bei einem enormen motorischen Benefit nur milde bis keine kognitive und emotionale Veränderungen nach sich zieht und dass die Stimulation in diesem Hirnkern einen geringen Einfluss auf die kognitive und emotionale Funktionsfähigkeit ausübt (u.a. Morrison, Borod et al. 2004).

Die geringe Patientenzahl und die relativ kurze postoperative Zeitspanne von 3-4 Monaten führten zu ähnlichen Ergebnissen wie die weiterer Autoren, die Patienten bis

zu 5 Jahren postoperativ untersuchten. Somit hat die Stimulation einen negativen Langzeiteffekt auf die Wortflüssigkeit.

Einige Studien schlossen eine Kontrollgruppe bestehend aus Parkinson-Patienten ohne STN-DBS ein, um heraus zu finden, ob die Verschlechterung der Wortflüssigkeit auf die Krankheitsprogression oder die operative Intervention zurück zu führen sei (Witt et al. 2008) und schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die Operation zu diesen Veränderungen geführt habe. In unserer Arbeit gab es keine Kontrollgruppe, dennoch legt die transiente Verschlechterung der kognitiven Funktionen nahe, dass die kognitiven Defizite eher auf die Operation als auf die Erkrankung selbst zurück zu führen sind.

Eine über einen längeren Zeitraum führende Untersuchung hätte in diesem Fall möglicherweise gezeigt, ob sich die Verbesserung fortsetzen würde und evtl. bessere Ergebnisse erzielt werden könnten als präoperativ.

Bei eingeschaltetem Stimulator gab es in unseren Untersuchungen im Gegensatz zu anderen Studien keinen Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit (Jahanshahi et al. 2000; Pilon et al. 2000; Daniele et al. 2003). Sowohl die Elektrodenposition als auch die Stimulationsparameter können die Ursache dieser Unterschiede sein. Die Erfassung und genaue Festlegung dieser Indizes könnte die Frage beantworten, inwieweit diese Parameter tatsächlich verantwortlich für die verschiedenen kognitiven Resultate in den Studien sind.

Es bleibt weiterhin zu klären, inwieweit die postoperative Medikamentendosis zusätzlich die kognitiven Funktionen beeinflusst. In unserer Studie wurde diese dem neurologischen Status und Bedarf eines jeden Patienten angepasst. Es lag also keine Vereinheitlichung vor. Somit konnte die Frage nicht geklärt werden, ob die L-Dopa-Medikation irgendeinen zusätzlichen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit ausübt oder nicht. Eine konstante Dosierung oder gar Wegnahme der Medikamente nach der Implantation würde dem individuellen Bedarf nicht gerecht werden und somit möglicherweise zu einer Verschlechterung der Motorik führen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die kognitiven und emotionalen Veränderungen eher moderat waren, scheint die dopaminergen Medikation jedoch eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Folgende Studien sollten eine Messung der Lebensqualität beinhalten, um die Bedeutung der kognitiven Einbußen im Alltag festzuhalten. Alle hier aufgeführten Studien berichteten von einer anhaltenden Verschlechterung der Wortflüssigkeit. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Veränderungen keinen spürbaren Einfluss auf

das alltägliche Leben haben (Contario et al. 2007; Witt et al. 2008). Somit konnte die Behauptung aufgestellt werden, dass die STN-DBS langfristig nur mit geringen kognitiven und Verhaltensstörungen assoziiert ist und daher als eine relativ sichere Methode zur Behandlung des Morbus Parkinson angesehen werden kann.

Anschließend sollten demographische (Alter, Bildung, Dauer der Erkrankung, der allgemeine kognitive Status) und klinische Risikofaktoren, die das Auftreten postoperativer kognitiver und emotionaler Beeinträchtigung begünstigen könnten, erfasst werden, um etwaige individuelle kognitive Veränderungen induziert durch die Tiefenhirnstimulation voraussagen zu können, um es auf diese Weise sowohl den Ärzten als auch den Patienten zu ermöglichen, die allgemeinen Vor- und Nachteile des Eingriffs abzuwägen und so zur richtigen therapeutischen Entscheidung zu kommen.

5. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Studie, die die kognitiven und emotionalen Veränderungen nach einer Tiefenhirnstimulation des Nucleus subthalamicus bei Parkinson-Patienten untersuchte.

Durch standardisierte neuropsychologische Testverfahren wurden die kognitiven und emotionalen Fähigkeiten der Patienten prae- und postoperativ sowohl bei ein- als auch ausgeschaltetem Stimulator erfasst. Die Untersuchungen fanden in der Klinik für Neurologie und für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf in Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Aachen zwischen 2004 und 2006 statt. Die Operationen wurden in der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Universität zu Köln durchgeführt.

Trotz vieler Untersuchungen zur Erfassung der motorischen und kognitiven bzw. emotionalen Fähigkeiten nach einer Schrittmacherimplantation bleibt der Einfluss dieser auf die mentalen im Vergleich zu den physischen Aspekten nach wie vor ungeklärt.

Nur wenige Untersuchungen befassten sich mit dem Setzeffekt (OP-Effekt). Wir konnten nachweisen, dass die Wortflüssigkeit unmittelbar nach der Operation deutlich abnahm. 3-4 Monate postoperativ ließ der OP-Effekt nach und es kam zu einer Steigerung der Leistung in diesem Bereich. In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten hatte die Stimulation dennoch einen negativen Langzeiteffekt auf die Wortflüssigkeit.

Die kognitive Flexibilität verschlechterte sich ebenfalls unmittelbar postoperativ. Der OP-Effekt ließ jedoch nach und es konnte gezeigt werden, dass die Stimulation im Langzeitverlauf einen positiven Einfluss auf die kognitive Flexibilität hatte.

Das emotionale Verhalten und Erleben sowie die Kognition wurden durch keine der Stimulationsbedingungen beeinflusst.

Das anhaltende motorische Benefit der STN-DBS ist unbestritten. Es sind aber auch die psychosozialen Aspekte wie die Aufmerksamkeit, das intellektuelle und emotionale Verhalten und die Alltagsaktivitäten, die die Lebensqualität beeinflussen und die Zufriedenheit der Patienten bestimmen. Da sowohl in unserer Studie als auch in den meisten anderen Untersuchungen außer der Abnahme der Wortflüssigkeit keine weiteren kognitiven bzw. emotionalen Beeinträchtigungen zu verzeichnen waren, ist die

Tiefenhirnstimulation des Nucleus subthalamicus eine sichere Methode zur Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson.

6. Literaturverzeichnis

- Aarsland, D. and Karlsen, K. (1999). "Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease." *Curr Psychiatry Rep.* **1**: 61-68.
- Aarsland, D., Larsen, J., et al. (1999). "Prevalence and clinical correlates of psychosis in Parkinson's disease." *Arch.Neurology* **56**: 595-601.
- Alegret, M., Junqué, C., et al. (2001). "Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease." *Adv Neurol* **58**: 1223-1227.
- Alexander, G., DeLong, M., et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." *Ann Rev Neurosci.* **9**: 357-381.
- Anderson, J. R. (1996). "Kognitive Psychologie." Spektrum der Wissenschaft.(Heidelberg.).
- Anderson, V. C., Burchiel, K. J., et al. (2005). "Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease." *Arch.Neurology* **62**: 554-560.
- Ardouin, C., Pilon, B., et al. (1999). "Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions:a consecutive series of 62 patients." *Ann Neurol.* **46**: 217-223.
- Ardouin, C., Pilon, B., et al. (1999). "Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients." *Ann Neurol* **46**(2): 217-23.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., et al. (2000). "Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)." Göttingen: Hogrefe. Verlag für Psychologie.
- Baas, H. (1999). "[Treatment strategies for de novo Parkinson patients]." *Nervenarzt* **70 Suppl 1**: S11-8.
- Bähr, M. and Frotscher, M. (2003). "Duus' Neurologisch-topische Diagnostik."
- Bech, P., Kasrup, M., et al. (1986). "Mini-compendium of rating scales." *Acta Psychiatr. Scand.* **73**(326): 1-37.
- Beck, A. T. and Steer, R. A. (1987). "Beck Depression Inventory - Manual." *San Antonio: The Psychological Association.*
- Benabid, A., Benazzouz, A., et al. (1998). "Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders." *Mov Disord* **13**((Suppl3)): 119-125.
- Benabid, A., Koudsie, A., et al. (2000). "Subthalamic stimulation for Parkinson's disease." *Arch Med Res* **31**: 282-289.
- Benabid, A., Pollak, et al. (1989). "[Treatment of Parkinson tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus]." *Rev Neurol (Paris)* **145**: 320-323.
- Benabid, A., Pollak, P., et al. (1996). "Chronic electrical stimulation of the ventral intermedial nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders." *J Neurosurg* **84**: 203-214.
- Benke, T., Bösch, S., Andree, B. (1998). "A study of emotional processing in Parkinson's disease." *Brain and Cognition.* **38**: 36-52.
- Benton, A. L. (1990). "Facial recognition 1990." *Cortex* **26**: 491-499.
- Benton Sivan, A. and Spreen, O. (1996). "Der Benton-Test. 7. vollständig überarbeitete Auflage." Bern: Verlag Hans Huber.
- Berney, A., Vingerhoets, F., et al. (2002). "Effect in mood of subthalamic THS for Parkinson's disease." *Neurology* **59**: 1427-1429.
- Brown, R., Kulik, J. (1977). "Flashbulb memories." *Cognition* **5**: 73-99.
- Brown, R. and MacCarthy, B. (1990). "Psychiatric morbidity in patients with Parkinson's disease." *Psychol Med* **20**: 77-87.

- Brown, R. and Marsden, C. (1988). "Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease." *Brain* **111**: 323-345.
- Brown, R. and Marsden, C. (1990). "Cognitive function in Parkinson's disease: From description to theory." *Trends Neurosci* **13**: 21-29.
- Contario, M., Daniele, A., et al. (2007). "Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**: 248-252.
- Contario, M. F., Daniele, A., et al. (2007). "Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**(3): 248-52.
- Cooper, J., Sagar, H., et al. (1992). "Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor functions in Parkinson's disease." *Brain* **115**: 1701-1725.
- Cramon, D. Y., von Mai, N., et al. (1993). "Neuropsychologische Diagnostik." Weinheim, VCH.
- Cummings, J. (1986). "Subcortical dementia: Neuropsychology, neuropsychiatry and pathophysiology." *Br J Psychiatry* **149**: 682-697.
- Cummings, J. (1993). "Frontal-subcortical circuits and human behaviour." *Arch.Neurology* **50**: 873-880.
- Cummings, J., Diaz, C., et al. (1996). "Neuropsychiatric syndroms in neurodegenerative diseases: Frequency and significance." *Semin Clin Neuropsychiatry* **1**: 241-247.
- Daniele, A., Albanese, A., et al. (2003). "Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74**: 175-182.
- Daniele, A., Albanese, A., et al. (2003). "Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74**(2): 175-82.
- Davis, K. D., Taub, E., et al. (1997). "Globus pallidus stimulation activates the cortical motor system during alleviation of parkinsonian symptoms." *Nature Medicine* **3**: 671-674.
- De Rijk, M., Launer, L., et al. (2000). "Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts." *Neurology* **54**: 21-23.
- Deep-Brain-Stimulation-for-Parkinson's-Disease-Study-Group (2001). "Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease." *N Engl J Med* **345**: 956-963.
- DeLong, M. (2000). "The basal ganglia." *Principles of Neural Science*: 853-867.
- Dieckmann, G. and Witzmann, A. (1982). "Initial and longterm results of deep brain stimulation for chronic intractable pain." *Appl Neurophysiol.* **45**: 167-172.
- Dubois, B. and Pillon, B. (1997). "Cognitive deficits in Parkinson's disease." *J Neurol.* **244**: 2-8.
- Endicott, J., Spitzer, R. L., et al. (1976). "The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance." *Arch Gen Psychiatry* **33**(6): 766-71.
- Erwin, R., Gur, R., et al. (1992). "Facial emotion diskrimination: I. Task construction and behavioural findings in normal subjects." *Psychiatry Res.* **42**(231-240.).
- Fahrenberg, J., Hampel, R., et al. (2001). "Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI). Revidierte Fassung FPI-R und teilweise geänderte Fassung FPI-A1." Göttingen: Hogrefe.
- Fearnley, J. M. and Lees, A. J. (1991). "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity." *Brain* **114**(Pt 5): 2283-301.

- Forno, L. (1996). "Neuropathology of Parkinson's disease." *J Neuropathol Exp Neurol* **55**: 259-272.
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., et al. (2004). "Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**: 834-839.
- George, M. S., Ketter, T.A., Gill, D.S., Haxby, J.V., Ungerleider, L.G., Herscovitch, P. & Post, R.M. (1993). "Brain regions involved in recognizing facial emotion or identity: An oxygen-15 PET study." *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. **5**: 384-394.
- Gotham, A., Brown, R., et al. (1988). "'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'On' and 'Off' levodopa." *Brain* **111**: 299-321.
- Grant, D. A. and Berg, E. A. (1993). "Wisconsin Card Sorting Test (WCST)." *Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources*.
- Guy, W. (1976). "Clinical Global Impression." *ECDEU Assessment for psychopharmacology*. Rev. Ed. Rockville, Maryland.: 217-222.
- Hamilton, M. (1960). "A Rating Scale for Depression." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **23**: 56-62.
- Hanley, J., Dewick, H., et al. (1990). "Verbal fluency in Parkinson's disease." *Neuropsychologia* **28**: 737-741.
- Hantz, P., Caradoc, G., et al. (1994). "Depression in Parkinson's disease." *Am J Psychiatry* **151**: 1010-1014.
- Härting, C., Markowitsch, H. J., et al. (2000). "WMS-R, Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale." Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., et al. (1993). "Wisconsin Card Sorting Test. Revised and Expanded Version." *Psychological Assessment Resources*.
- Hoehn, M. and Yahr, M. (1967). "Parkinsonism: onset, progression, and mortality." *Neurology* **17**: 427-442.
- Houeto, J., Mesnage, V., et al. (2002). "Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1**: 225-231.
- Jahanshahi, M., Ardouin, C., et al. (2000). "The impact of deep brain stimulation on executive functions in Parkinson's disease." *Brain* **123**: 1142-1154.
- Jahanshahi, M., Ardouin, C. M., et al. (2000). "The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease." *Brain* **123 (Pt 6)**: 1142-54.
- Joanette, Y., Goulet, P., et al. (1988). "Impaired word naming in right-brain-damaged right-handers: error types and time-course analyses." *Brain and language*: **34**, 54-64.
- Kandel, E., Schwartz, J., et al. (1996). "Neurowissenschaften."
- Klockgether, T. (2003). "Medikamentöse Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit." *Nervenarzt* **74**(Suppl 1): 12-21.
- König, F. (1986). "Kreativitätsdiagnostik als essentieller Bestandteil der Intelligenzdiagnostik." *Diagnostika*. **4**: 345-357.
- Krack, P. (2000). "Patientenselektion für die tiefe Hirnstimulation zur Behandlung bei Morbus Parkinson, Tremor und Dystonie." *Akt Neurologie* **27**(Suppl 1): 16-22.
- Krack, P., Batir, A., et al. (2003). "Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease." *N Engl J Med* **349**(20): 1925-34.
- Krack, P., Kumar, R., et al. (2001). "Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation." *Mov Disord* **16**: 867-875.
- Krack, P., Pollak, P., et al. (1998). "Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease." *Brain* **121 (Pt 3)**: 451-7.

- Krauss, J. K. and Volkmann, J. (2004). "Tiefe Hirnstimulation."
- Kremer, J. and Starkstein, S. (2000). "Affective disorders in Parkinson's disease." *Int Rev Psychiatry* **12**: 290-297.
- Krüger, S., Bräuning, P., et al. (1997). "Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS), Manual." Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Kulisevsky, J., Berthier, M., et al. (2002). "Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease." *Neurology* **59**: 1421-1424.
- Kumar, R., Lozano, A. M., et al. (1999). "Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation." *Neurology* **53**: 561-566.
- Kumar, R., Lozano, A.M., Kim, Y.J., Hutchinson, W.D., Sime, E., Hallett, E. & Lang, A.E. (1998). "Double blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease." *Neurology* **51**: 850-855.
- Kuzis, G., Sabe, L., et al. (1997). "Cognitive functions in major depression and Parkinson's disease." *Arch. Neurology* **54**: 982-986.
- Lang, A. E. and Lozano, A. M. (1998). "Parkinson's disease. First of two parts." *N Engl J Med* **339**((15)): 1044-53.
- Lange, K., Robbins, T., et al. (1992). "L-Dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal dysfunction." *Psychopharmacology (Berl.)* **107**: 394-404.
- Langston, J., Ballard, P., et al. (1983). "Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine analog synthesis." *Science* **219**: 979-980.
- Laux, L., Glanzmann, P., et al. (1981). "Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisungen." Weinheim, Beltz Test GmbH.
- Levin, B., Tomer, R., et al. (1992). "Cognitive impairments in Parkinson's disease." *Neurol. Clin.* **10**: 471-485.
- Lewy, F. (1912). "Paralysis agitans. Pathologische Anatomie."
- Lezak, M. D. (1995). "Neuropsychological assessment." New York: Oxford University Press.
- Lichter, D. (2000). "Movement disorders and frontal-subcortical circuits."
- Limousin, P., Greene, J., Pollak, P. et al. (1997). "Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease." *Ann Neurol.* **42**: 283-291.
- Limousin, P., Krack, P., et al. (1998). "Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease." *N Engl J Med* **339**: 1105-1111.
- Limousin, P., Pollak, P., et al. (1995). "Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation." *Lancet* **345**: 91-95.
- Lotharius, J. and Brundin, P. (2002). "Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein." *Nat Rev Neurosci* **3**: 932-942.
- Lüer, G. and Spada, H. (1992). "Denken und Problemlösen." In: H. Spada (Hrsg.). *Allgemeine Psychologie*. Bern: Huber: 189-280.
- MacDonald, B., Cockerell, O., et al. (2000). "The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK." *Brain* **123**: 665-676.
- Mayberg, H. and Solomon, D. (1995). "Depression in Parkinson's disease: A biochemical and organic viewpoint." *Adv Neurol.* **65**: 49-60.
- Menza, M. and Mark, M. (1994). "Parkinson's disease and depression: The relationship to disability and personality." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* **6**: 165-169.
- Middleton, F. and Strick, P. (2000). "A revised neuroanatomy of the fronto-subcortical circuits." 44-58.
- Montgomery, S. A. and Asberg, M. (1979). "A new depression scale designed to be sensitive to change." *Br J Psychiatry* **134**: 382-9.

- Morrison, C. E., Borod, J. C., et al. (2000). "A program for neuropsychological investigation of deep brain stimulation (PNIDBS) in movement disorder patients: development, feasibility, and preliminary data." *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* **13**(3): 204-19.
- Morrison, C. E., Borod, J. C., et al. (2004). "Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease." *Arch Clin Neuropsychol* **19**(2): 165-81.
- Nutt, J. and Holford, N. (1996). "The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order." *Ann Neurol*. **39**: 561-73.
- Oertel, W. (2000). "Pergolide versus L-Dopa (PELMOPET)." *Mov Disord* **15**(Suppl 3): 4.
- Owen, A., Iddon, J., et al. (1997). "Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease." *Neuropsychologia* **35**: 519-532.
- Pahwa, R., Paolo, A., et al. (1998). "Cognitive impairment in Parkinson's disease." *Eur J Neurol*. **5**: 431-441.
- Parsons, T. D., Rogers, S. A., et al. (2006). "Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A meta-analysis." *Lancet Neurolog*. **5**: 578-588.
- Perozzo, B., Rizzone, M., et al. (2001). "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation." *J Neurol Sci* **192**: 9-15.
- Piccini, P., Burn, D., et al. (1999). "The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins." *Ann Neurol*. **45**: 577-582.
- Pillon, B., Ardouin, C., et al. (2000). "Neuropsychological changes between "on" and "off" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease." *Neurology* **55**(411-8).
- Pillon, B., Ardouin, C., et al. (2000). "Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease." *Neurology* **55**(3): 411-8.
- Poeck, K. and Hacke, W. (2001). "Neurologie."
- Rafal, R., Posner, M., et al. (1984). "Cognition and the basal ganglia: Separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease." *Brain* **107**: 1083-1094.
- Rajput, A., Offord, K., et al. (1984). "Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification and mortality." *Ann Neurol*. **16**: 278-282.
- Rascol, O., Brooks, D., et al. (2000). "A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group." *N Engl J Med* **342**: 1484-1491.
- Raskin, S., Sliwinski, M., et al. (1992). "Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease." *Neuropsychology* **30**: 95-99.
- Raven, J. C. (1958). "Standard Progressive Matrices." London: Lewis & Co. Ltd.
- Reitan, R. M. (1979). "Trail Making Test. Manual for Administration and Scoring." Arizona: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Rodriguez, M. C., Guridi, O. J., et al. (1998). "The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease." *Mov Disord* **13**(Suppl3): 111-118.
- Saint-Cyr, J., Trépanier, L., et al. (2000). "Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease." *Brain* **123**: 2091-2108.
- Saint-Cyr, J. A., Trepanier, L. L., et al. (2000). "Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease." *Brain* **123** (Pt 10): 2091-108.

- Sanchez-Ramos, J., Ortoll, R., et al. (1996). "Visual hallucinations in Parkinson's disease." *Arch. Neurology* **53**: 1263-8.
- Schmidt, R., Thews, G., et al. (2000). "Physiologie des Menschen."
- Schneider, F., Gur, R. C., et al. (1994). "Standardized mood induction with happy and sad expressions." *Psychiatry Research*. **51**: 19-31.
- Schneider, F., Gur, R.E., Alavi, A., Seligmann, M.E., Mozley, L.H., Smith, R.J., Mozley, P.D., & Gur, R.C. (1996). "Cerebral blood flow changes in limbic regions induced by unsolvable anagram tasks." *American Journal of Psychiatry*. **153**: 206-212.
- Schneider, F., Gur, R.E., Mozley, L.H., Smith, R.J., Mozley, P.D., Censits, D.M., Alavi, A. & Gur, R.C. (1995). "Mood effects on limbic blood flow correlate with emotional self-rating: A PET study with oxygen-15 labeled water." *Psychiatry Research*. **61**: 165-283.
- Schneider, F., Habel, U., et al. (2003). "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson's disease." *Arch Gen Psychiatry* **60**(3): 269-302.
- Schneider, F., Habel, U., Kessler, C., Salloum, J.B., Posse, S. (2000). "Gender differences in regional cerebral activity during sadness." *Human Brain Mapping*. **7**: 226-238.
- Schürer-Necker, W. (1994). "Gedächtnis und Emotion." Weinheim, Beltz.
- Schwab, R. and England, A. (1969). "Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease."
- Shallice, T. (1982). "Specific impairments of planning." *Philos R Soc Lond B*. **298**: 199-209.
- Shallice, T. (1988). "From Neuropsychology to Mental Structure."
- Sharpe, M. (1992). "Auditory attention in early Parkinson's disease: An impairment in focused attention." *Neuropsychologia* **30**: 101-106.
- Siegfried, J., Comte, P., et al. (1983). "Intracerebral electrode implantation system. Technical note." *J Neurosurg* **59**(2): 356-9.
- Siegfried, J., Taub, E., et al. (1999). "Long term electrostimulation of the ventroposterolateral pallidum in the treatment of Parkinson's disease." *Adv Neurol* **80**: 623-626.
- Spreen, O. and Strauss, E. (1998). "A compendium of neuropsychological tests." New York: Oxford University Press.
- Tanner, C., Ottmann, R., et al. (1999). "Parkinson's disease in twins: an etiologic study." *JAMA* **281**: 341-346.
- Taylor, A. and Saint-Cyr, J. (1995). "The neuropsychology of Parkinson's disease." *Brain Cogn.* **28**: 281-296.
- Taylor, A., Saint-Cyr, J., et al. (1986). "Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease." *Brain* **109**: 845-883.
- Temel, Y., Kessels, A., et al. (2006). "Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: A systematic review." *Parkinsonism Relat. Disord.* **12**: 265-272.
- Trepanier, L., Kumar, R., et al. (2000). "Neuropsychological outcome of Gpi pallidotomy and Gpi or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease." *Brain Cogn.* **42**: 324-347.
- Tröster, A., Fields, J., et al. (1998). "Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks." *Neuropsychologia* **36**: 295-304.

- Varley, R. (1995). "Lexical-semantic deficits following right hemisphere damage: evidence from verbal tasks." *European Journal of Disorders of Communication*. **30**: 362-371.
- Volkman, J., Allert, N., et al. (2001). "Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD." *Neurology* **56**: 548-551.
- Volkman, J., Herzog, J., et al. (2002). "Introduction to the programming of the deep brain stimulation." *Mov Disord* **17**(Suppl 3): 181-187.
- Watson, D., Clark, L. A., et al. (1988). "Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales." *Journal of Personality and Social Psychology*. **54**: 1063-1070.
- Wertmann, E., Speedie, L., et al. (1993). "Cognitive disturbances in Parkinson's patients with depression." *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. **6**: 31-37.
- Wichmann, T. and DeLong, M. (1996). "Functional and pathophysiological models of the basal ganglia." *Curr Opin Neurobiol*. **6**: 751-758.
- Wichmann, T. and DeLong, M. R. (2006). "Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders." *Neuron* **52**(1): 197-204.
- Witt, K., Daniels, K., et al. (2008). "Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised multicentre study." *Lancet Neurolog*. **7**: 605-14.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., et al. (1997). "Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV." Göttingen: Hogrefe.
- Yeh, K., August, T., et al. (1989). "Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies." *Neurology* **39**(11): 25-38.
- Zakzanis, K. and Freedman, M. (1999). "A neuropsychological comparison of demented and nondemented patients with Parkinson's disease." *Appl Neuropsychol*. **6**: 129-146.
- Zilles, K. and Rehkämper, G. (1998). "Funktionelle Neuroanatomie."

Publikation

Frank Schneider, Martina Reske, Andreas Finkelmeyer, Lars Wojtecki, Lars Timmermann, Timo Brosig, Volker Backes, Atoosa Amir-Manavi, Volker Sturm, Ute Habel, Alfons Schnitzler: “Predicting Acute Affective Symptoms Following Deep Brain Stimulation Surgery in Parkinson’s Disease” – akzeptiert zur Publikation im Journal „Stereotactic and Functional Neurosurgery“

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meiner Doktormutter Frau Univ.-Prof. Dr. rer. soc. Ute Habel für ihre unermüdliche Unterstützung und ihre wissenschaftliche Anteilnahme, die maßgeblich zu der Entstehung und Voranschreitung dieser Arbeit geführt haben. Ich möchte mich aufrichtig für ihre hervorragende Betreuung während meiner gesamten Doktorandenzeit sowie ihre Geduld und Herzlichkeit bedanken.

Herrn Dipl.-Psych. Volker Backes und Frau Dr. Martina Reske danke ich für die Bereitstellung der neuropsychologischen Tests und die Einarbeitung in die Durchführung der Untersuchungen.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. med. Lars Wojtecki und Herrn Prof. Dr. med. Lars Timmermann für die Rekrutierung der Patienten und die Bereitstellung der für die Untersuchungen notwendigen Räumlichkeiten. Insbesondere zu Beginn der Arbeit waren sie für die vielen Fragen immer ansprechbar und gaben stets wertvolle Hilfestellungen bei der Erstellung des Studiendesigns. Ich danke ihnen für ihr Engagement.

Herrn Timo Brosig danke ich für Unterstützung bei den neuropsychologischen Testungen.

Zu Dank bin ich unseren Patienten verpflichtet, die bereit waren, sich immer wieder den langen Testungen zu unterziehen.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder und insbesondere *den* wichtigen Freunden, die mir stets zur Seite standen und mir Mut machten. Ich danke ihnen für das in mich gesetzte Vertrauen.

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten in der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf hinterlegt sind.

Curriculum vitae

Name:	Atoosa Amir Manavi	
Geburtsdatum, -ort:	11. Dezember 1976, Teheran, Iran	
Staatsangehörigkeit:	Deutsch	
Familienstand:	Ledig	
Beruflicher Werdegang:	seit 08/2007	Assistenzärztin in der Allgemein- chirurgie und Koloproktologie im St. Barbara-Hospital, Duisburg- Neumühl
Universitätsausbildung:	01/2007	Approbation als Arzt
	12/2006	3. Staatsexamen
	09/2005	2. Staatsexamen
	03/2003	1. Staatsexamen
	03/2002	Ärztliche Vorprüfung
Praktisches Jahr:	06/2006 - 08/2006	Innere Medizin, Düsseldorf
	02/2006 - 05/2006	Chirurgie, Prag, Tschechien
	10/2005 - 02/2006	Gynäkologie, Valparaiso, Chile
Schulausbildung:	08/1988 - 06/1997	Allgemeine Hochschulreife Gymnasium, Neukirchen-Vluyn
	09/1983 - 07/1988	Grundschule, Teheran (Iran) Wellington (NZ), Neukirchen-Vluyn