

Aus dem CharitéCentrum für  
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Neurologie  
Direktor: Professor Dr. Matthias Endres

Habilitationsschrift

**Dopaminerge Stimulation und tiefe Hirnstimulation:  
Neuropsychologische und psychiatrische Effekte der  
Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Thomas D. Hälbig**

Eingereicht: Dezember 2011  
Dekanin: Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich  
1. Gutachter: Professor Dr. med. Lars Timmermann, Köln  
2. Gutachter: Professor Dr. med. Alexander Münchau, Hamburg

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>4</b>
1.1. Zielsetzung.....	4
1.2. Hintergrund .....	5
1.3. Fragestellungen .....	8
<b>2. Eigene Arbeiten</b> .....	<b>9</b>
2.1. Dopaminerge Modulation des emotionalen Gedächtnisses .....	9
2.2. Dopamin, emotionale Aufmerksamkeit und Gedächtnis .....	15
2.3. Dopaminerge Stimulation und Kognition beim fortgeschrittenen IPS.....	23
2.4. Effekte der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus auf deklaratives und nicht-deklaratives Gedächtnis.....	33
2.5. Impulskontrolle beim IPS: Effekte der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus und der dopaminergen Stimulation .....	39
<b>3. Diskussion</b> .....	<b>45</b>
3.1. Dopaminerge Therapie .....	45
3.1.1. Emotionale Effekte der dopaminergen Therapie .....	45
3.1.2. Kognitive Effekte der dopaminergen Therapie .....	51
3.2. Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus.....	55
3.2.1. Kognitive Effekte der tiefen Hirnstimulation .....	55
3.2.2. Effekte der tiefen Hirnstimulation auf die Impulskontrolle .....	57
<b>4. Zusammenfassung</b> .....	<b>61</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>62</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>69</b>
<b>Erklärung</b> .....	<b>70</b>

## Abkürzungen

<b>ADL</b>	Aktivitäten des täglichen Lebens (engl. Activities of daily living)
<b>DA</b>	Dopaminersatztherapie
<b>fMRT</b>	funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>GPI</b>	Globus Pallidus internus
<b>ICD</b>	Impulskontrollstörung (engl. Impulse control disorder)
<b>IPS</b>	idiopathisches Parkinson-Syndrom (auch: Morbus Parkinson)
<b>L-Dopa</b>	L-3,4-dihydroxyphenylalanine = Levodopa
<b>LEDD</b>	Tagesdosis L-Dopa-äquivalenter dopaminerger Substanzen (engl. Levodopa equivalent daily dose)
<b>THS</b>	tiefe Hirnstimulation (engl. DBS = Deep Brain Stimulation)
<b>NST</b>	Nucleus subthalamicus (engl. STN = Subthalamic nucleus)
<b>QoL</b>	Lebensqualität (engl. Quality of life)

# **1. Einleitung**

## **1.1. Zielsetzung**

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine neuropsychiatrische Multisystemerkrankung, die sich nicht nur durch motorische, sondern wesentlich auch durch psychiatrische und neuropsychologische Symptome auszeichnet (Agid et al., 2003; Weintraub & Burn, 2011). Letztere bestimmen die Lebensqualität der Patienten oft mehr als die motorischen Symptome (Calne et al., 1996; Martinez-Martin & Deuschl, 2007; Schrag, Jahanshahi, & Quinn, 2000). Demenz, Halluzinationen und Delir sind die häufigsten Gründe für die Einweisung in Pflegeheime (Aarsland, Larsen, Tandberg, & Laake, 2000) und Halluzinationen ihr wichtigster Prädiktor (Goetz & Stebbins, 1993).

Diagnostische Einschätzung und Therapie des IPS werden dadurch kompliziert, dass die etablierten symptomatischen Therapien motorischer Kardinalsymptome durch Dopaminersatztherapie (DA) und tiefe Hirnstimulation (THS) ihrerseits psychiatrische und neuropsychologische Effekte haben können. Ein besseres Verständnis ihrer klinischen Präsentation und Entstehungsursachen könnte die Konsequenzen therapeutischer Intervention besser vorhersehbar und damit kontrollierbarer machen. Der gemeinsame Fokus der Studien der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift sind deshalb neuropsychologische und psychiatrische Effekte der DA und der THS.

Die neuropsychologischen Funktionen der dopaminergen Neurotransmission bzw. der neuronalen Zielstrukturen der THS sind allenfalls unvollständig bekannt. Durch ihre reversible Manipulation mittels DA oder THS bei gleichzeitiger Testung von Funktionen wie Gedächtnis, Emotionswahrnehmung oder Verhaltenssteuerung lassen sich indirekt Hinweise für ihre Beteiligung an der Realisierung der jeweils getesteten Funktion gewinnen (Montgomery, 2010). Neben einer Verbesserung des klinischen Verständnisses neuropsychologischer und psychiatrischer Aspekte des IPS zielen die hier vorgestellten Studien auf eine Erweiterung der Kenntnis der neurobiologischen Grundlagen ausgewählter kognitiver, affektiver- und behavioraler Funktionen ab.

## 1.2. Hintergrund

Das IPS ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen überhaupt und betrifft ein bis zwei Prozent aller Menschen über 60 Jahre (de Lau & Breteler, 2006). Das IPS ist neuropathologisch durch eine fortschreitenden Degeneration von Neuronen in Mittelhirn, Kortex, Hirnstamm, Rückenmark und autonomem Nervensystem und die Bildung proteinöser intrazytoplasmatischer Einschlüsse (Levy-Körperchen) charakterisiert (Braak et al., 2003). Ursache der motorischen Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinese ist die Degeneration nigro-striataler dopaminergener Neurone (Litvan et al., 2003). Ausserdem sind cholinerge, serotonerge und noradrenerge Neurone von dem degenerativen Prozess betroffen (Forno, 1996). In frühen Stadien der Erkrankung stehen motorische Symptome im Vordergrund. Im Verlauf kommen zunehmend nicht-motorische Symptome wie autonome Dysfunktionen, Schmerzen, Sensibilitätsstörungen oder Schlafstörungen hinzu.

Neuropsychologische und psychiatrische Symptome können in jedem Stadium des IPS auftreten. Neben einem weiten Spektrum kognitiver Defizite umfassen sie affektive und emotionale Veränderungen, Störungen von Antrieb, Wahrnehmung, Impulskontrolle und Handlungssteuerung sowie Psychosen (siehe Überblick bei: Olanow, Stern, & Sethi, 2009).

Kognitive Defizite sind bei fast allen IPS-Patienten vorhanden. Sie können exekutive Funktionen, visuospatiale Prozesse, Gedächtnis und Sprache betreffen (Pillon et al., 2001). Kognitive Veränderungen reichen von subklinischen, nur mit experimentellen Verfahren nachweisbaren Defiziten bis hin zum schweren dementiellen Syndrom (Brown & Marsden, 1990; Kehagia, Barker, & Robbins, 2010). Bis zu 57% der Patienten haben während der ersten 3-5 Jahre der Erkrankung milde Defizite (Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007). Nach 15 Jahren sind nur 15% der IPS Patienten ohne kognitive Veränderungen, während 50% der Patienten die DSM-IV Kriterien der Demenz erfüllen (Hely, Morris, Reid, & Trafficante, 2005).

Depression und Angsterkrankungen betreffen 40% der Patienten mindestens einmal im Verlauf der Erkrankung und gehen nicht selten den motorischen

Manifestationen voraus (Aarsland et al., 1999; Starkstein, Preziosi, Forrester, & Robinson, 1990; Stein, Heuser, Juncos, & Uhde, 1990; Tandberg, Larsen, Aarsland, & Cummings, 1996). Ähnlich hoch ist die kumulative Prävalenz der Apathie (Starkstein et al., 1992; Starkstein et al., 2009). Störungen der Impulskontrolle werden zunehmend als klinisch relevant erkannt und bei mehr als 10% der Patienten beschrieben (Weintraub et al., 2006; Weintraub & Potenza, 2006). Die Langzeitprävalenz psychotischer Symptome liegt in unterschiedlichen Studien bei über 60% (Forsaa et al., 2010; Goetz, Leurgans, Pappert, Raman, & Stemer, 2001). Zur Störung emotionaler Prozesse beim IPS liegen nur wenige Daten vor, so dass ihre Häufigkeit und Systematik unklar sind (Adolphs, Schul, & Tranel, 1998; Yip, Lee, Ho, Tsang, & Li, 2003; siehe auch 3.1.1).

Eine Reihe neuropsychologischer und psychiatrischer Symptome – wie z. B. kognitive Defizite, Angst, Apathie oder Depression – sind einerseits Manifestationen der Erkrankung. Sie sind assoziiert mit neuropathologischen Krankheitskorrelaten (Hurtig et al., 2000), der Dysfunktion dopaminerger, serotonerger, noradrenerger oder cholinерger Neurotransmission (Emre, 2003; Forno, 1996) und individuellen genetischen und psychologischen Dispositionen (Williams-Gray, Hampshire, Barker, & Owen, 2008).

Neuropsychologische und psychiatrische Symptome können andererseits durch DA oder THS induziert bzw. verstärkt, aber auch gemindert werden. THS- und DA-induzierte positive wie negative neuropsychologische und psychiatrische Effekte beruhen auf einer Interaktion der jeweiligen Therapie (THS bzw. DA) mit unterschiedlichen IPS-assoziierten und IPS-unabhängigen neurobiologischen und psychologischen Faktoren. Gleichwohl gilt für die meisten THS- bzw. DA-induzierten Wirkungen, dass ihre Effekte trotz der unterschiedliche Wirkmechanismen beider Therapieformen auf ihrer unzureichenden Selektivität beruhen: Während das Ziel der DA (Gabe der Dopamin-Vorstufe L-Dopa [L-3,4-dihydroxyphenylalanine] oder von Dopamin-Agonisten; Hälbig & Koller, 2007; Rascol et al., 2007) in einer Normalisierung nigrostriataler dopaminerger Defizite im Bereich des dorsalen Striatum besteht, werden auch dopaminerge Rezeptoren anderer, relativ intakter Strukturen stimuliert, die nicht-motorische

Prozesse unterstützen (Gotham, Brown, & Marsden, 1988). Die Nebenwirkungen der THS beruhen hingegen wesentlich auf der Stimulation nicht-motorischer Areale des jeweiligen Targets bzw. nicht-motorischer benachbarter Fasertrakte (Mallet et al., 2007; Yelnik, 2002).

Die kognitiven Effekte der DA bei nicht-dementen Patienten in frühen Stadien der Erkrankung sind sehr variabel. Die DA kann ohne Effekt bleiben, aber auch zu Verbesserungen oder zu Verschlechterungen einzelner kognitiver (Cooper et al., 1992; Kulisevsky et al., 2000) oder affektiver Funktionen (Barone et al., 2006) führen. Bei Patienten mit schweren vorbestehenden kognitiven Einschränkungen kann die DA zu potentiell dramatischen Verschlechterungen des Zustandsbilds bis hin zu Psychose und Delir führen. Weitere Beispiele dopaminerg induzierter Phänomene sind das Dopamin-Dysregulations-Syndrom (Nausieda, 1985; Priebe, 1984) und Impulskontrollstörungen wie pathologisches Spielen, Kaufsucht oder Hypersexualität (Weintraub et al., 2006).

Die THS des Nucleus subthalamicus (NST) oder des Globus Pallidus internus (GPi) führt bei kognitiv intakten Patienten allenfalls zu milden oder subklinischen kognitiven Veränderungen (Okun et al., 2009; Witt et al., 2008). Kognitiv beeinträchtigte oder ältere Patienten können unter der NST THS allerdings erhebliche frontal-exekutive Defizite entwickeln (Saint-Cyr, Trepanier, Kumar, Lozano, & Lang, 2000). Die NST THS führt häufig zu einer Verminderung von Angstsymptomen (Witt et al., 2008). Dies ist möglicherweise auf die unter THS verkürzte motorische Off-Zeit zurückzuführen. Im Übrigen scheint die NST THS mit Blick auf den psychiatrischen Status bei den meisten Patienten neutral zu sein. Auf der Basis von Einzelfallberichten oder publizierten Fallserien ist jedoch davon auszugehen, dass sie bei einzelnen Patienten bedeutsame psychiatrische Nebenwirkungen wie Manie, Apathie, Depression, emotionale oder psychosoziale Veränderungen sowie Störungen der Impulskontrolle induzieren kann (Voon, Kubu, Krack, Houeto, & Troster, 2006). Schließlich ist die subthalamische THS mit einem erhöhten Suizidrisiko verbunden (Voon et al., 2008).

### 1.3. Fragestellungen

In diesem Kontext stellt die vorliegende Arbeit Untersuchungsergebnisse zu folgenden Problemstellungen vor:

- Für etliche neuropsychologische und psychiatrische Symptome des IPS ist nicht geklärt, ob sie krankheitsinduziert oder vielmehr auf DA oder THS zurückzuführen sind bzw. durch diese Behandlungen verstärkt werden. Dies gilt beispielsweise für emotionale Veränderungen, die sich dem klinischen Eindruck nach häufig in Form abgeschwächter Emotionalität manifestieren.
- Die DA kann in frühen Stadien des IPS zu Verbesserungen, aber auch zu Verschlechterungen einzelner kognitiver Leistungen führen. Bei dementen IPS-Patienten kann sie massive kognitive Leistungseinbußen zur Folge haben. Die Auswirkungen der DA auf kognitive Funktionen bei nicht-dementen Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung sind hingegen unklar.
- Die NST THS kann zu milden oder subklinischen Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen führen. Ihre Auswirkungen auf Langzeitgedächtnisprozesse sind dagegen kaum untersucht. Dies gilt insbesondere für das prozedurale Lernen, das auf der Integrität des Striatums beruht, mit dem der NST anatomisch eng verbunden ist.
- Experimentelle Studien deuten darauf hin, dass die NST THS Störungen der Impulskontrolle induziert. Diese könnten wesentlich mit anderen Komplikationen wie dem unter NST THS erhöhten Suizidrisiko verbunden sein. Systematisch erhobene klinische Daten zur Häufigkeit von Impulsivität unter NST THS liegen jedoch nicht vor.



## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Dopaminerge Modulation des emotionalen Gedächtnisses

**Hälbig TD**, Kopp UA, Wodarz F, Borod JC, Gracies JM, Ebersbach G, Kupsch A. Dopaminergic modulation of emotional memory in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2008; 115:1159-63.

Hintergrund: Neuropsychologische Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom Defizite bei der Verarbeitung emotionaler Information haben. Emotionale Prozesse werden durch dopaminerge Neurotransmission unterstützt. Ausgehend von der Annahme, dass emotionale Defizite Ausdruck des für die Erkrankung charakteristischen Dopaminmangels sind, testete die vorliegende Studie die Hypothese, dass die medikamentöse dopaminerge Behandlung emotionale Defizite bei Parkinsonpatienten bessert.

Methode: Für die Studie wurden zehn nicht-demente Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung mit einer Krankheitsdauer von  $9.0 \pm 4.4$  Jahren einmal mit dopaminerger Medikation und einmal im medikamentösen „Off“ (Medikamentenkarenz > 12h) ohne dopaminerge Behandlung untersucht. Getestet wurde der freie Gedächtnisabruf von zuvor visuell dargebotenen emotionalen und neutralen Stimuli. Emotionale und neutrale Stimuli unterschieden sich in der Emotionsdimension „Aktivierung“ (engl. arousal) hinsichtlich ihres Potentials, starke bzw. schwache Emotionen auszulösen.

Ergebnisse: Die Behandlungsbedingungen hatten keinen Einfluss auf die Gedächtnisleistung für neutrales Bildmaterial. In Widerspruch zur Hypothese war die Gedächtnisleistung für emotionale Stimuli unter dopaminerger Behandlung signifikant schlechter als ohne Behandlung.

Schlussfolgerung: Die Tatsache, dass sich die emotionale Gedächtnisleistung selektiv dopaminerg modulieren lässt, stützt die Annahme, dass emotionale Gedächtnisprozesse dopaminerg vermittelt sind. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die therapeutische dopaminerge Stimulation Nebenwirkungen im Bereich emotionaler Prozesse haben kann und legen die Hypothese nahe, dass emotionale Defizite bei Patienten mit IPS zumindest partiell auf die Behandlung zurückzuführen sind.

## 2.2. Dopamin, emotionale Aufmerksamkeit und Gedächtnis

**Hälbig TD**, Assuras S, Creighton J, Borod JC, Tse W, Frisina PG, Voustianiouk A, Gracies JM, Olanow CW. Differential role of dopamine in emotional attention and memory: Evidence from Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011; 26:1677-83.

Hintergrund: Experimentelle und klinische Daten weisen darauf hin, dass der Einfluss emotionaler Stimuli auf Kognition und Verhalten dopaminerg vermittelt wird. Die Rolle der dopaminergen Neurotransmission für unterschiedliche neuropsychologische Funktionen und Emotionsdimensionen – Valenz oder Aktivierung – ist indes ungeklärt. Die Studie testete bei IPS-Patienten die Hypothese, dass sich der Einfluss emotionaler Stimuli auf Aufmerksamkeit und Gedächtnis dopaminerg modulieren lässt, differentiell für beide Emotionsdimensionen.

Methode: In der Studie wurden 15 gesunde Probanden sowie 15 nicht-demente IPS-Patienten (Krankheitsdauer:  $6.0 \pm 5.5$  Jahre) mit und ohne dopaminerge Medikation untersucht. Mithilfe eines an gesunden Probanden validierten Paradigmas (Hälbig et al., 2011b) wurde die Rekognition visuell präsentierter neutraler und emotionaler Stimuli gemessen. Die Stimuli unterschieden sich hinsichtlich Valenz (angenehm, neutral und unangenehm) und Aktivierungspotential (stark und schwach). Als Maß für die emotionale Aufmerksamkeitsmodulation dienten die spezifischen Effekte der unterschiedlichen Ebenen der emotionalen Stimulusdimensionen auf die Antwortlatenzen.

Ergebnisse: Im Gegensatz zu den Kontrollen war die Rekognition negativer Stimuli bei Parkinsonpatienten ohne medikamentöse Behandlung signifikant besser als die Rekognition positiver Stimuli. Diese Gedächtnispräferenz für negative Stimuli war unter Medikation nicht mehr vorhanden. Schließlich fand sich bei Kontrollen und Patienten ohne Behandlung eine Verlängerung der Reaktionszeiten nach Stimuli mit hohem Aktivierungspotential. Diese war unter dopaminergem Behandlung nicht mehr nachweisbar.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass emotionale Aufmerksamkeit und Gedächtnis dopaminerg unterstützt werden. Sie deuten ferner darauf hin, dass Dopamin emotionale Gedächtnisprozesse über die Dimension emotionaler Valenz und Aufmerksamkeitsprozesse über die Dimension emotionaler Aktivierung vermittelt. Schließlich weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bestimmte emotionale Veränderungen bei IPS-Patienten Ausdruck der Erkrankung sind (als Resultat des Dopaminmangels), während andere durch die dopaminerge Therapie (durch dopaminerge Überstimulation im Sinne der „Overdose“-Hypothese) verursacht sind.

### Weitere eigene Untersuchungen:

**Hälbig TD**, Creighton J, Assuras S, Borod JC, Tse W, Gracies JM, Foldi NS, Kaufmann H, Olanow CW, Voustianiouk A. Preserved emotional modulation of motor response time despite psychomotor slowing in young-old adults. *International Journal of Neuroscience*. 2011; 121:430-436.

### 2.3. Dopaminerge Stimulation und Kognition beim fortgeschrittenen IPS

Morrison CE, Borod JC, Brin MF, **Hälbig TD**, Olanow CW. Effects of levodopa on cognitive functioning in moderate-to-severe Parkinson's disease (MSPD). *Journal of Neural Transmission*. 2004; 111:1333-1341.

Hintergrund: Kognitive Defizite beim IPS lassen sich zumindest teilweise durch die dopaminerge Dysfunktionen erklären. In frühen Stadien der Erkrankung kann der Ausgleich des Dopaminmangels zu Besserungen aber auch zu Verschlechterungen einzelner kognitiver Funktionen führen. Die Datenlage für Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung ohne Demenz ergibt hingegen ein uneinheitlicheres Bild, was nicht zuletzt daran liegt, dass wenige Studien dieselben Patienten mit und ohne dopaminerge Behandlung evaluiert haben. Das Ziel der hier vorgestellten Untersuchung war es, diese Lücke zu schließen.

Methode: In die Studie wurden 16 nicht-demente Patienten mit fortgeschrittenem IPS im Hoehn-Yahr-Stadium 3-4 mit einer Krankheitsdauer von  $10.3 \pm 3.3$  Jahren eingeschlossen. Die Patienten waren aufgrund motorischer Fluktuationen zur Behandlung mittels tiefer Hirnstimulation vorgesehen. In einem „within-subjects-design“ wurden sie einmal unter dopaminergem Behandlung im „Best-On“ und einmal nach einer Medikamentenkarenz von 10-15 Stunden mittels einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Die Testbatterie umfasste Untersuchungen von Aufmerksamkeit, Sprache, visuell-räumlichen Funktionen, deklarativem Gedächtnis und unterschiedlichen Exekutivfunktionen sowie eine Depressionsskala.

Ergebnisse: Bis auf eine unter Medikation statistisch signifikant schlechtere Leistung beim konfrontativen Benennen (Boston Naming Test;  $\Delta$  im Mittel 1/15 Items) ergab sich für keine der insgesamt 19 getesteten kognitiven und affektiven Variablen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsbedingungen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die dopaminerge medikamentöse Behandlung bei nicht-dementen IPS-Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung ohne messbaren negativen oder positiven Einfluss auf ein weites Spektrum überwiegend exekutiver kognitiver Parameter bleibt, die als sensitive Indikatoren kognitiven Defizite beim IPS gelten.

#### Weitere eigene Untersuchungen:

Tse, W., Frisina, P.G., **Hälbig, T.D.**, Gracies, J.M., Liang, L., Tarshish, C., et al. The effects of withdrawal of dopaminergic medication in nursing home patients with advanced parkinsonism. *J Am Med Dir Assoc*. 2008; 9:670-675.

## **2.4. Effekte der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus auf deklaratives und nicht-deklaratives Gedächtnis**

**Hälbig TD**, Gruber D, Kopp UA, Scherer P, Schneider GH, Trottenberg T, Arnold G, Kupsch A. Subthalamic stimulation differentially modulates declarative and nondeclarative memory. *Neuroreport*. 2004; 15:539-543.

Hintergrund: Der Nucleus subthalamicus (NST) ist durch seine reziproke neuroanatomische Einbindung in kognitive Basalganglienschleifen eng mit dem Striatum, einer zentralen Struktur für prozedurale Gedächtnisfunktionen, verbunden. Dies legt die Annahme einer funktionellen Rolle des NST für prozedurale Gedächtnisfunktionen nahe. Die Studie untersuchte die Effekte der tiefen Hirnstimulation (THS) auf das prozedurale und deklarative Gedächtnis und überprüfte die Hypothese selektiver THS-induzierter Veränderungen des prozeduralen im Vergleich zum deklarativen Gedächtnis.

Methode: Zwölf nicht-demente, durch NST THS behandelte Patienten (Krankheitsdauer:  $16.2 \pm 5.0$  Jahre) wurden einmal mit eingeschaltetem THS-Impulsgeber und einmal ohne THS (Off-Zeit: 60 Minuten) mittels einer prozeduralen Gedächtnisaufgabe (WPT: Weather Prediction Task) getestet. Als Kontrollaufgabe diente ein deklarativer Gedächtnistest. Ferner absolvierten die Patienten unter beiden Behandlungsbedingungen Untersuchungen motorischer Funktionen gemäß UPDRS sowie eine Reihe flankierender kognitiver Tests.

Ergebnisse: Erwartungsgemäß waren die motorischen Funktionen bei eingeschaltetem Impulsgeber signifikant besser als ohne Stimulation. Als Hauptergebnis dieser Studie zeigte sich, dass die prozedurale Gedächtnisleistung im WPT unter Stimulation signifikant besser war als ohne Stimulation. Im Gegensatz dazu war die deklarative Gedächtnisleistung besser ohne Stimulation. Diese Gedächtniseffekte der THS korrelierten weder mit den Resultaten der begleitenden kognitiven Tests noch mit den Resultaten des UPDRS.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die therapeutische Wirksamkeit der THS für motorische Symptome. Ferner bestätigen sie die Hypothese NST THS-induzierter Veränderungen prozeduralen Lernens. Der unerwartete Befund einer gegensinnigen Beeinflussung prozeduraler und deklarativer Gedächtnisprozesse ist gut vereinbar mit der Hypothese, dass beide Gedächtnissysteme, obgleich neuroanatomisch und funktional doppelt voneinander dissoziiert, kompetitiv agieren und spricht für eine mögliche Rolle basalganglionärer Netzwerke unter Beteiligung des NST bei der antagonistischen Aktivierung beider Gedächtnissysteme.

## 2.5. Impulskontrolle beim IPS: Effekte der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus und der dopaminergen Stimulation

**Hälbig TD**, Tse W, Frisina PG, Baker BR, Hollander E, Shapiro H, Tagliati M, Koller WC, Olanow CW. Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2009; 16:493-497.

Siehe auch: Editorial: Moro E. *European Journal of Neurology* 2009; 16:440-441.

Hintergrund: Spezifische Impulskontrollstörungen, wie z. B. pathologisches Glücksspiel oder Einkaufen, werden zunehmend bei Patienten mit IPS diagnostiziert. Sie werden ursächlich mit der Behandlung durch Dopamin-Agonisten in Verbindung gebracht (s.a., Tse & Hälbig, 2010). Die mögliche Rolle der tiefen Hirnstimulation (THS) für spezifische Impulskontrollstörungen wird dagegen kontrovers beurteilt. Aus experimentellen Studien an Patienten mit IPS und neurokomputationalen Simulationen gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die subthalamische (NST) THS Impulsivität (im Sinne einer allgemeinen Neigung zu impulsivem Verhalten) induziert. Die vorliegende Studie erhebt unterschiedliche Maße für Impulskontrolle bei Patienten mit NST THS im Vergleich zu ausschließlich medikamentös behandelten Patienten.

Methode: In die prospektive Querschnittsuntersuchung wurden 53 konsekutive IPS-Patienten mit und ohne THS eingeschlossen und mit der Barratt Impulsiveness Scale (BIS) auf Impulsivität, mit dem Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI) auf spezifische Impulskontrollstörungen und mit dem Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory (MOCI) auf Zwanghaftigkeit untersucht.

Ergebnisse: In T-Tests für unabhängige Stichproben zeigten sich zwischen Patienten mit und ohne THS keine Unterschiede in Bezug auf Zwanghaftigkeit. Im Gegensatz dazu wiesen THS-Patienten eine signifikant höhere Impulsivität (BIS) auf. Dies korrelierte nicht mit der LEDD und insbesondere nicht mit der Verwendung von Dopaminagonisten. Schließlich wurden bei drei von 16 (19 %) Patienten mit THS und bei drei von 37 (8 %) nur medikamentös behandelten Patienten spezifische Impulskontrollstörungen diagnostiziert.

Schlussfolgerung: Die Daten dieser Pilotstudie stützen die Hypothese, dass die NST THS beim IPS eine Tendenz zu impulsivem Verhalten induziert. Die Ergebnisse der Studie rechtfertigen prospektive Studien zur Untersuchung des kausalen Zusammenhangs zwischen THS und Störungen der Impulskontrolle. Die Resultate dieser Studie legen ferner die klinische Empfehlung nahe, Patienten vor Behandlung mit der THS mit Blick auf Impulsivität und Impulskontrollstörungen zu screenen und post-operativ im Verlauf zu untersuchen (Moro E., 2009).

### Weitere eigene Untersuchung:

Tse W, **Hälbig TD**. Skin picking in Parkinson's disease: a behavioural side-effect of dopaminergic treatment? *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010; 64:214.

### **3. Diskussion**

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift befasst sich mit unterschiedlichen Aspekten der Ätiologie und Klinik neuropsychologischer und psychiatrischer Symptome des IPS. Vorgestellt werden Studien zu den Effekten der medikamentösen dopaminergen Behandlung und der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus auf Kognition, Emotion und Handlungssteuerung. Während ein Teil der hier erstmals beschriebenen Phänomene krankheitsbedingt ist, lassen sich andere auf die unterschiedlichen Formen der Behandlung zurückführen.

#### **3.1. Effekte der dopaminergen Therapie**

##### **3.1.1. Emotionale Effekte der dopaminergen Therapie**

*3.1.1.1. Hintergrund:* Parkinsonpatienten erscheinen häufig emotional ausdruckslos, als sei ihr Denken, Erleben und Verhalten emotional vermindert modulationsfähig. Tatsächlich deuten neuropsychologische Daten darauf hin, dass sie in so unterschiedlichen Bereichen wie der emotionalen Mimik, der Wiedererkennung emotionaler Gesichtsausdrücke, dem Erkennen von Prosodie, aber auch bei automatischen Reaktionen auf aversive Stimuli – wie beispielsweise beim Startle-Reflex – Defizite bei der Prozessierung emotionaler Information haben (Borod et al., 1990; Bowers et al., 2006; Yip, Lee, Ho, Tsang, & Li, 2003; siehe Überblick bei: Peron et al. 2011). Diese Defizite lassen sich nicht hinreichend durch kognitive, affektive oder motorische Dysfunktionen erklären und sind möglicherweise auf IPS-assoziierte Störungen der dopaminergen Neurotransmission zurückzuführen.

Bildgebungsdaten belegen, dass Schlüsselstrukturen der Emotionsverarbeitung dopaminerg moduliert werden (Bjorklund & Dunnett, 2007). So veränderte die Gabe von L-Dopa bei jungen gesunden Erwachsenen in einer Studie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) das BOLD (blood-oxygen-level-dependent) Signal im Bereich der Amygdala (Delaveau, Salgado-Pineda, Micallef-Roll, & Blin, 2007). Als Korrelat für die Freisetzung von Dopamin während der Präsentation emotionaler Stimuli erhöhte sich ferner das Ausmaß

des Displacements des Dopaminrezeptor-Liganden 18F-Fallypride im Bereich der Amygdala, des medialen Temporallappens (MTL) und des Gyrus frontalis inferior (Badgaiyan, Fischman, & Alpert, 2009). Weitere Hinweise für die Rolle der dopaminergen Neurotransmission bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli stammen aus Untersuchungen von Patienten mit IPS. Bei diesen ist die Dichte der Dopamin-Transporterbindungsstellen in Regionen vermindert, die an der Realisierung emotionaler Prozesse im ZNS beteiligt sind (Ouchi et al., 1999), wie z.B. im Striatum, in der Amygdala und im orbitofrontalen Kortex (Adolphs, 2002). Schließlich zeigen fMRT-Studien bei unbehandelten IPS Patienten eine Verminderung des BOLD-Signals im Bereich der Amygdala. Diese Minderaktivität lässt sich durch die Gabe dopaminergischer Substanzen teilweise normalisieren (Tessitore et al., 2002).

In den wenigen behavioralen IPS-Emotionsstudien, die überhaupt Angaben zum Medikationsstatus der untersuchten Patienten machen, wurden die Patienten meist unter dopaminergischer Substitutionsbehandlung getestet. Es ist daher unklar, ob emotionale Defizite, sofern vorhanden, Teil des Krankheitsbildes waren und sich durch die DA nicht oder nur unvollständig bessern ließen oder ob sie vielmehr eine Nebenwirkung der dopaminergen Behandlung darstellten. Sofern andererseits keine Defizite nachgewiesen wurden (Adolphs, Schul, & Tranel, 1998), ist nicht klar, ob IPS-assoziierte emotionale Defizite nicht möglicherweise durch die dopaminerge Therapie kompensiert wurden, wie durch die Ergebnisse einer „between-subjects“ Studie von Sprengelmeyer et al. (2003) nahegelegt. Das Ziel der hier vorgestellten Studien war es, zur Klärung dieser bislang offenen Fragen beizutragen. Hierzu wurden mit Hilfe von „within-subjects-designs“ Patienten mit (on) und ohne (off) dopaminerge Medikation getestet (Häbig et al., 2008, 2011a). Untersucht wurde der Einfluss emotionaler Stimulusinformation auf deklaratives Gedächtnis und Aufmerksamkeitszuwendung.

*3.1.1.2. Untersuchungen von Gedächtnisfunktionen:* Die erste der beiden Studien (Häbig et al., 2008) untersuchte das Gedächtnis für neutrale im Vergleich zu emotionaler Bildinformation mit hohem Arousalpotential (d.h. einer hohen Wahrscheinlichkeit, starke Emotionen auszulösen). Unserer Hypothese

entsprechend ließ sich durch die dopaminerge Behandlung nicht nur die motorische Leistung verbessern, sondern selektiv auch die Gedächtnisleistung für emotionales Material beeinflussen. Es wurden damit erstmals behavioral dopaminerge Effekte auf deklarative emotionale Gedächtnisprozesse beim IPS nachgewiesen und gleichzeitig die Hypothese einer Beteiligung dopaminergener Neurotransmission an der Realisierung emotionaler Gedächtnisprozesse gestützt. Das Ergebnis ist vereinbar mit Daten aus Studien, in denen die Gedächtnisleistung für emotionale Stimuli bei gesunden Probanden durch die Gabe des Dopamin ( $D_2/D_3$ ) Antagonisten Amisulprid moduliert wurde (Gibbs, Naudts, Spencer, & David, 2007). Entgegen unserer Hypothese war die Gedächtnisleistung für emotionales Bildmaterial unter dopaminergener Medikation indes signifikant schlechter als ohne Medikation. Dies deutet darauf hin, dass emotionale Defizite bei IPS-Patienten erst durch die DA verursacht sein könnten und ist sehr gut vereinbar mit Resultaten einer französischen Arbeitsgruppe (Delaveau et al., 2007, 2009), die nach Gabe von L-Dopa sowohl für gesunde Probanden als auch für Patienten mit IPS während einer emotionalen Rekognitionsaufgabe eine verminderte Aktivierung der Amygdala nachweisen konnte. Die Diskussion der diesen „Overdose“-Effekten möglicherweise zugrundeliegender Mechanismen wird weiter unten (3.1.1.4) vertieft.

Die Ergebnisse dieser Studien lassen offen, ob es sich bei den gezeigten dopaminergen Gedächtniseffekten um unspezifische dopaminerge Emotionseffekte handelt oder vielmehr um Effekte, die an unterschiedliche Dimensionen emotionaler Information, wie der Valenz (engl. Valence) oder der Aktivierung (engl. Arousal) gebunden sind (Lang, Bradley, & Cuthbert, 2001; Panksepp, 2003). Dieser methodischen Limitierung Rechnung tragend etablierten wir ein Rekognitionsparadigma (Hälbig et al., 2011b), in dem visuelles Stimulusmaterial derart organisiert war, dass die Effekte dopaminergener Stimulation auf emotionale Prozesse differenziert für beide Emotionsdimensionen messbar würden. Die Ergebnisse der zweiten hier vorgestellten Studie (Hälbig et al., 2011a) erbrachten für den Faktor Arousal keine Effekte, zeigten aber bei den 15 Parkinsonpatienten ohne



medikamentöse Behandlung im Gegensatz zu 15 Kontrollprobanden eine signifikant bessere Gedächtnisleistung für negative als für positive Stimuli. Diese Gedächtnispräferenz für negative Stimuli war hingegen nicht mehr vorhanden, wenn die Patienten unter Medikation getestet wurden.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass Patienten mit IPS ohne Medikation (d.h. in einem hypodopaminergen Zustand) einen relativen „Negativity-Bias“ haben, während die dopaminerge Behandlung diesen Bias aufhebt. Dies ist mit der Vorstellung vereinbar, dass dopaminerge Stimulation bei der Prozessierung von Information, die für das Individuum belohnenden Charakter hat oder von besonderer emotionaler Bedeutung ist, impliziert ist. Dies ist für das prozedurale Gedächtnis ausreichend belegt (Pessiglione, Seymour, Flandin, Dolan, & Frith, 2006; Schultz, Tremblay, & Hollerman, 2000). So lernen IPS-Patienten in prozeduralen Lernparadigmen ohne dopaminerge Behandlung besser durch negatives als durch positives Feedback. Testet man dieselben Patienten hingegen in dopaminerg behandeltem Zustand, kehrt sich dieses Muster um (Frank, Seeberger, & O'Reilly R, 2004). Die Daten der hier vorgestellten eigenen Studien stützen die Hypothese, dass auch die Modulation deklarativer Gedächtnisprozesse durch saliente Stimulusinformation dopaminerg vermittelt wird. Gleichzeitig erweitern sie den Forschungsstand durch Hinweise dafür, dass die dopaminerge Vermittlung deklarativer emotionaler Gedächtnisprozesse valenzspezifisch (statt über Aktivierungsattribute vermittelt) sein könnte.

*3.1.1.3. Untersuchungen von Aufmerksamkeitsfunktionen:* Die Testung „automatischer“ Aufmerksamkeitszuwendung stellte neben den Studien zum Gedächtnis für emotionales Stimulusmaterial einen zweiten neuropsychologischen Fokus der Untersuchungen zur Frage nach der Natur emotionaler Defizite beim IPS und der Rolle der dopaminergen Neurotransmission dar (Hälbig et al. 2011a).

Emotional bedeutsame Ereignisse beanspruchen mehr Aufmerksamkeit als neutrale Ereignisse (Bradley, Greenwald, Petry, & Lang, 1992). In Reaktionszeitexperimenten kann sich dies in Abhängigkeit vom experimentellen

Paradigma in Form längerer Antwortlatenzen für emotionale im Vergleich zu neutralen Stimuli niederschlagen und ist z. B. durch Untersuchungen mit der Emotionalen Stroop Task belegt (Williams, Mathews, & MacLeod, 1996). Erklären lässt sich der Effekt durch die gegenüber nicht-emotionalen Stimuli privilegierte Verarbeitung emotionaler Information und der damit verbundenen erhöhten Inanspruchnahme limitierter Aufmerksamkeitsressourcen, die nicht in ausreichendem Maße für andere, zeitgleich realisierte Prozesse (z. B. Rekognition von Stimuli oder Benennung von Farben) zur Verfügung stehen.

Wir untersuchten die Modulation dieses „Interferenzeffekts“ durch dopaminerge Stimulation mithilfe eines „Old-New“-Rekognitionsparadigmas bei einer Kohorte von IPS Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden. Es zeigte sich, dass die Reaktionszeiten unserer Patienten in nicht-behandeltem Zustand, genau wie jene der Kontrollprobanden, nach Stimuli mit hohem Aktivierungspotential signifikant länger waren als nach neutralen Stimuli (Hälbig et al. 2011a). Der Effekt dieser aktivierungs-induzierten Verlängerung der Reaktionszeiten ließ sich bei den Patienten unter dopaminergem Medikation hingegen nicht nachweisen.

Die Tatsache, dass der spezifische Effekt emotionaler Aktivierung auf die Reaktionszeit durch die dopaminerge Medikation verloren geht, stützt die Annahme der dopaminergen Beteiligung an emotionalen Aufmerksamkeitsprozessen. Die selektive Modulation der Reaktionszeiten durch Arousalattribute (nicht jedoch durch unterschiedliche Stimulusvalenzattribute) deutet darauf hin, dass der dopaminerge Effekt über die Dimension emotionaler Aktivierung vermittelt wird. Die Einschränkung der emotionalen Reaktionszeitmodulation bei behandelten IPS Patienten ist nicht nur mit dem klinischen Eindruck vereinbar, sondern auch mit den Ergebnissen anderer experimenteller Studien zur „automatischen“ Prozessierung emotionaler Information. So zeigen IPS Patienten eine abgeschwächte Startle-Reaktion bei Präsentation aversiver Stimuli (Bowers et al., 2006) und nicht nur schlechtere Leistungen bei der Klassifikation emotionaler Prosodie, sondern in Ereignis-korrelierten Hirnpotentialen (EKP) auch verminderte Amplituden der Mismatch-Negativität bei der Verarbeitung abweichender emotionaler Prosodie

(Schroder et al., 2006). In den zitierten Studien waren die Patienten jeweils nur im medizierten Zustand untersucht worden. Es war deshalb bislang nicht möglich, die Rolle des IPS einerseits und die Effekte der DA andererseits spezifisch zu bewerten. Die hier vorgestellten eigenen Daten deuten aber darauf hin, dass bestimmte Aspekte emotionaler Aufmerksamkeitsmodulation bei mäßig fortgeschrittenem IPS grundsätzlich erhalten sind und erst durch die therapeutische dopaminerge Stimulation beeinträchtigt werden.

*3.1.1.4. Die Heterogenität der Effekte:* Wie lässt sich die Heterogenität der dopaminergen Effekte über unterschiedliche funktionelle neuropsychologische Domänen erklären? Experimentelle Primatenstudien zeigen, dass dopaminabhängige kognitive Leistungen nicht eine lineare Funktion des intrasynaptisch zur Verfügung stehenden Dopamins darstellen, sondern eher einer invertierten U-Funktion folgen (Williams & Goldman-Rakic, 1995). Entsprechend führen Über- aber auch Unterstimulation zu insuffizienten Leistungen (Arnsten, 1998). Dopamin ist als Neurotransmitter an unterschiedlichen kognitiven, emotional-affektiven und behavioralen Prozessen in unterschiedlichen Hirnregionen beteiligt. Die mesenzephal dopaminerge Denervation affiziert diese in unterschiedlichen Stadien der Krankheitsprogression einem ventrodorsalen Gradienten folgend in unterschiedlichem Ausmaß (Braak et al., 2003; Damier, Hirsch, Agid, & Graybiel, 1999). Bei der Behandlung motorischer Symptome wird L-Dopa mit dem Ziel verabreicht, dopaminerge Defizite im dorsalen Striatum zu kompensieren. Da die dopaminerge Medikation nicht spezifisch regional wirkt, kann dies zur Überdosierung noch relativ intakter, ebenfalls dopaminerg innervierter Strukturen, wie z. B. des ventralen Striatums oder anderer limbischer Strukturen führen, die an der Realisierung emotionaler oder anderer neuropsychologischer Prozesse (siehe 3.1.2.) beteiligt sind. Mit Bezug auf emotionale Gedächtnisfunktionen ist diese "Overdose"-Hypothese (Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2001; Gotham, Brown, & Marsden, 1988; Kulisevsky et al., 1996) durch die hier vorgestellten eigenen Untersuchungen (Hälbig et al., 2008, 2011a), durch Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zum IPS (Delaveau et al., 2009) und durch Studien mit schizophrenen (Hall, Harris, McKirdy, Johnstone, & Lawrie, 2007) und gesunden Probanden

(Delaveau et al., 2007) substantiiert. Umgekehrt kann, wie für die Gedächtnisleistung für Information negativer und positiver Valenz gezeigt wurde (Hälbig et al., 2011a), die Dopaminersatztherapie zu einer „Normalisierung“ neuropsychologischer Defizite, die in relativem Dopaminmangel begründet sind, führen.

Zusammenfassend sei festgehalten, dass bestimmte emotionale Veränderungen beim IPS durch die Krankheit selbst – als Ausdruck des Dopaminmangels –, andere jedoch durch die medikamentöse Behandlung – als Ausdruck einer dopaminergen Überstimulation – verursacht sind. Emotionale Wirkungen und Nebenwirkungen der Dopaminersatztherapie können folglich für unterschiedliche neuropsychologische Prozesse in Abhängigkeit von Stadium der Erkrankung und therapeutischer dopaminergener Stimulation variieren und zu Beeinträchtigungen, zur Normalisierung beeinträchtigter Funktionen und im Prinzip auch zu Verbesserungen (enhancement) intakter Funktionen führen. Die hier vorgestellten Daten legen ferner die Annahme nahe, dass Dopamin emotionale Gedächtnisprozesse über die Dimension emotionaler Valenz und emotionale Aufmerksamkeit durch die Dimension emotionaler Aktivierung (Arousal) vermittelt.

### **3.1.2. Kognitive Effekte der dopaminergen Therapie**

Die dopaminerge Neurotransmission ist an einer Vielzahl kognitiver Prozesse in unterschiedlichen Hirnregionen beteiligt. Klinische und tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass der fortschreitende Verlust mesenzephaler dopaminergener Neurone beim IPS zumindest zum Teil für kognitive und insbesondere für exekutive Defizite bei Patienten mit IPS verantwortlich ist (Dubois & Pillon, 1997). Andererseits gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die DA Einfluss auf den kognitiven Status hat. Ihre Wirkungen sind hierbei individuell variabel und scheinen von der untersuchten kognitiven Funktion, vom Stadium der Krankheitsprogression bzw. der dopaminergen Denervation (Cools et al., 2001; Kulisevsky et al., 1996), von individuellen genetischen Prädispositionen (Bilder, Volavka, Lachman, & Grace, 2004) und von Dosis und Rezeptorprofil der verabreichten dopaminergen Substanz (Muller, von Cramon, & Pollmann,

1998) abzuhängen und können neutral sein oder zu Verbesserungen, aber auch zu kognitiven Leistungsminderungen führen (siehe 3.1.1. und Kehagia et al., 2010).

Patienten mit dementieller Entwicklung können durch die dopaminerge Behandlung eine erhebliche Verstärkung kognitiver Einbußen, Verwirrtheit und unterschiedliche psychiatrische Symptome entwickeln (Chen & Swope, 2007; Fenelon, Mahieux, Huon, & Ziegler, 2000; Waters, 2002).

Die Datenlage für Patienten in früheren Stadien der Erkrankung ohne dementielle Entwicklung ist grundsätzlich mit der Hypothese vereinbar, dass IPS-assoziierte kognitive Defizite, die auf Dysfunktionen dopaminabhängiger dorsostriataler und damit verbundener präfrontaler Prozesse beruhen, durch die DA kompensiert werden können (Cools, 2006). So kann die DA einen positiven Einfluss auf Aufmerksamkeit, visuospatiales Arbeitsgedächtnis, Arbeitsgedächtnisfunktionen mit flexibler Item-Organisation und exekutive Leistungen wie Antwortinhibition oder Taskmonitoring haben (Brusa et al., 2003; Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2001; Cooper et al., 1992; Costa, Peppe, Dell'Agnello, Caltagirone, & Carlesimo, 2009; Fournet, Moreaud, Roulin, Naegele, & Pellat, 1996; Growdon, Kieburtz, McDermott, Panisset, & Friedman, 1998; Kulisevsky et al., 2000; Rogers et al., 1999; Malapani, Pillon, Dubois, & Agid, 1994).

Im Gegensatz hierzu gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die DA in früheren Stadien der Erkrankung negative Auswirkungen auf kognitive Funktionen hat, welche die Integrität des ventralen Striatums zur Voraussetzung haben und welche die flexible Änderung und Anpassung kognitiver Repräsentationen implizieren (Cools, 2006). Beispiele hierfür sind das probabilistische Reversal- oder Klassifikationslernen, belohnungsabhängiges Lernen und Entscheiden (decision making) oder Set-Shifting (Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2001; Cools, Lewis, Clark, Barker, & Robbins, 2007; Czernecki et al., 2002; Jahanshahi, Wilkinson, Gahir, Dharminda, & Lagnado, 2010; Kulisevsky et al., 1996; Swainson et al., 2000). Diese Effekte lassen sich im Sinne der „Overdose“-Hypothese (siehe 3.1.1.4) durch eine Überdosierung der in frühen

Stadien der Erkrankung noch intakten dopaminergen Neurotransmission im Bereich des ventralen Striatums und assoziierter frontostriataler Verbindungen erklären (Kish, Shannak, & Hornykiewicz, 1988).

Während die „Overdose“-Hypothese für frühere IPS Stadien DA-induzierte Beeinträchtigungen (noch) intakter dopaminabhängiger kognitiver Funktionen erwarten lässt, kommt es der sogenannten „Denervations“-Hypothese zufolge (Kulisevsky, 2000; siehe auch Diskussion bei: Cools, 2006) erst in späteren Stadien der Erkrankung mit fortschreitender dopaminergener Denervation zu DA-induzierten, unspezifischen Beeinträchtigungen dopaminabhängiger kognitiver Funktionen (Kulisevsky et al., 1996). Tatsächlich ist die Datenlage für Patienten in fortgeschritteneren Stadien der Erkrankung ohne dementielle Entwicklung uneinheitlich (siehe Überblick bei: Morrison et al., 2004). Die Einschätzung wird dadurch erschwert, dass nur wenige Studien die Effekte der DA bei Patienten in fortgeschritteneren Stadien mithilfe eines „within-subjects-design“ untersuchten.

In der vorliegenden eigenen Untersuchung (Morrison et al., 2004) wurden 16 nicht-demente Patienten mit einer Krankheitsdauer von 10 ( $\pm 3$ ) Jahren untersucht. Die Patienten litten unter motorischen Wirkfluktuationen der DA und waren zur Behandlung durch die NST THS vorgesehen. Die neuropsychologischen Untersuchungen fanden unter dopaminergener Medikation (On) und einmal nach einer Medikamentenkarenz von 10-15 Stunden statt (Off). Zum Einsatz kam eine breite, 19 Variablen umfassende neuropsychologische Testbatterie mit in der klinisch-neuropsychologischen Leistungsdiagnostik des IPS gut etablierten Tests zur Überprüfung von Funktionen, die im Rahmen des IPS kompromittiert sein können (Pillon, Boller, Levy, & Dubois, 2001) und (in Abgrenzung zu ventralstriatalen Strukturen; siehe: Cools, 2006) vorwiegend auf der Integrität dorsostriataler und präfrontaler Strukturen beruhen. Im Einzelnen wurden Aufmerksamkeit, Sprache, visuell-räumliche Funktionen, Kurzzeit- und deklaratives Gedächtnis sowie unterschiedliche Exekutivfunktionen untersucht. Die Ergebnisse der Studie zeigen bis auf eine unter Medikation signifikant schlechtere Leistung beim Boston-Naming-Test keine Unterschiede zwischen beiden Behandlungsbedingungen.

Die Daten aus der hier vorgestellten Studie unterstützen die „Denervations“-Hypothese also nicht (Kulisevsky et al., 1996). Sie sind grundsätzlich mit den Resultaten anderer Studien kompatibel, die nach Absetzen der dopaminergen Medikation in vergleichbaren Tests lediglich vereinzelt statistisch signifikante Verschlechterungen (Girotti et al., 1986; Lange et al., 1992; Kulisevsky et al., 1996) oder auch Verbesserungen (Gotham et al., 1988) exekutiver Leistungen finden.

Die Tatsache, dass sich die untersuchten Prozesse in der vorgestellten Studie durch die Gabe dopaminergener Medikation nicht positiv modulieren ließen, kontrastiert allerdings mit Studien (s. o.), in denen die DA bei Patienten in *früheren* IPS-Stadien zu Verbesserungen von Aufmerksamkeit, visuospatialen Funktionen, Arbeitsgedächtnis und frontalexekutiven Funktionen führte (z. B., Cooper et al., 1992). Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass bei fortgeschrittener Neurodegeneration die intrinsische dopaminerge Restaktivität nicht ausreicht, um zusammen mit der DA eine funktional relevante dopaminerge Stimulation zu gewährleisten. Darüber hinaus deuten tierexperimentelle Daten darauf hin, dass die extrazelluläre Dopaminanreicherung nach L-Dopa-Administration im präfrontalen Kortex im Vergleich zu anderen dopaminerg innervierten Regionen, wie z. B. dem Striatum, signifikant schwächer ist (Carey et al., 1995).

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie bestätigen, dass die DA bei nicht-dementen Patienten mit fortgeschrittenem IPS das kognitive Leistungsprofil dorsaler frontostriataler dopaminergener Funktionen insgesamt weitgehend unbeeinflusst lässt. Zu den Effekten der DA auf sogenannte „ventrale“ kognitive dopaminerge Funktionen lässt diese Studie jedoch keine Schlüsse zu.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hier vorgelegten Daten in Übereinstimmung mit der Literatur darauf hindeuten, dass die Administration dopaminergener Substanzen bei nicht-dementen Patienten kognitiv neutral ist oder, in Abhängigkeit vom Funktionsbereich, zu allenfalls diskreten Leistungsminderungen oder Verbesserungen führt. Diese Annahme wird eingeschränkt durch die methodischen Limitationen nahezu aller Studien durch

(1) kleine und sehr heterogene Stichproben, (2) die Tatsache, dass nur wenig Studien umfassende Testbatterien zur Untersuchung unterschiedlicher kognitiver Domänen zum Einsatz brachten und schließlich (3) die klinisch bedeutsame Einschränkung, dass die Relevanz der Befunde für mit Blick auf Aktivitäten des täglichen Lebens und Lebensqualität der Patienten kaum untersucht wurde.

### **3.2. Effekte der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus**

Zur symptomatischen Behandlung fortgeschrittener Stadien des IPS mittels tiefer Hirnstimulation (THS) wird derzeit von den meisten behandelnden Zentren der Nucleus subthalamicus (NST) als Zielpunkt angesteuert (Deuschl et al., 2006). Der NST ist eine dienzepale Struktur und zählt funktionell zu den Basalganglien. Es gibt experimentelle Hinweise für eine neuroanatomische und funktionelle Unterteilung des NST in voneinander abgrenzbare motorische, kognitiv-assoziative und limbische Komponenten (Karachi et al., 2002). Diese sind Bestandteil paralleler, neuronaler striato-thalamo-kortikaler Schleifen, die subkortikale und kortikale Regionen mit jeweils unterschiedlichen motorischen, kognitiv-assoziativen und limbischen Funktionen verbinden (Alexander, DeLong, & Strick, 1986). Mit seinen nicht-motorischen Verbindungen gut vereinbar sind klinische (Jahanshahi et al., 2000) und experimentelle Hinweise (Baunez, Amalric, & Robbins, 2002) für eine Rolle des NST für Motorik, Kognition und Verhaltenssteuerung.

#### **3.2.1. Kognitive Effekte der tiefen Hirnstimulation**

Die NST THS ist bei IPS Patienten ohne vorbestehende kognitive Defizite in der Regel ohne klinisch relevante kognitive Effekte (Witt et al., 2008). Allerdings lassen sich selbst bei dieser Patientengruppe bei einzelnen neuropsychologischen Leistungstests THS-induzierte exekutive Defizite, z. B. bei Untersuchungen der Wortflüssigkeit oder der Interferenzkontrolle, nachweisen. Bei Patienten mit präoperativ vorbestehenden kognitiven Defiziten kann die NST THS zu alltagsrelevanten kognitiven Leistungsminderungen bis hin zum schweren dysexekutiven Syndrom führen (Saint-Cyr et al., 2000; Witt



et al., 2008). Während die Effekte der NST THS auf exekutive Funktionen relativ gut untersucht sind, ist dies anders bei Funktionen, die maßgeblich dem Striatum zugeschrieben werden, wie z. B. bestimmten Formen des Langzeitgedächtnisses.

Im Bereich des Langzeitgedächtnisses lässt sich zwischen zwei unterschiedlichen neuroanatomisch und, zu einem gewissen Grad, auch funktional dissoziierten Systemen unterscheiden. Während das prozedurale Gedächtnis, das Gedächtnis für Gewohnheiten, Fertigkeiten oder kognitive Prozeduren und Assoziationen auf der Funktion der Basalganglien – und hier insbesondere auf der Integrität des Striatums – beruht (Knowlton, Mangels, & Squire, 1996), hängt das deklarative Gedächtnis, das Gedächtnis für Fakten oder Ereignisse, vom sogenannten Medio-Temporallappen (MT)-System ab (Übersicht bei: Squire & Zola, 1996). Die vorliegende Studie untersuchte die Rolle des NST für prozedurale Gedächtnisprozesse. Getestet wurde die Hypothese, dass durch die NST THS prozedurale, nicht jedoch deklarative Gedächtnisprozesse beeinflusst werden. Zwölf nicht-demente mit NST THS behandelte Patienten wurden einmal mit eingeschaltetem THS-Impulsgeber und einmal ohne THS mittels einer prozeduralen, probabilistischen Gedächtnisaufgabe getestet. Bei der Aufgabe hatten die Probanden die Zuordnung unterschiedlicher visueller Figuren zueinander zu erlernen. Als Kontrollaufgabe diente eine deklarative Gedächtnisaufgabe.

Die prozedurale Gedächtnisleistung war unter Stimulation signifikant besser als bei ausgeschaltetem Impulsgeber. Dieser Effekt, der sich nicht durch THS-Effekte auf andere flankierende, ebenfalls untersuchte neuropsychologische Parameter erklären lässt, und jüngst durch Arbeiten einer Londoner Arbeitsgruppe bestätigt wurde (Wilkinson, Beigi, Lagnado, & Jahanshahi, 2011), belegt erstmals, dass striato-thalamo-kortikale Netzwerke unter Beteiligung des NST an der Realisierung prozeduraler kognitiver Lernprozesse beteiligt sein könnten.

Die vorliegende Studie erbrachte darüber hinaus einen unerwarteten Befund: Die THS beeinflusst nicht nur prozedurale Gedächtnisleistungen, sondern – im

Gegensatz zur Hypothese – auch das deklarative Gedächtnis, und zwar negativ. Auch hier kann ausgeschlossen werden, dass der Effekt auf Stimulationseffekte auf andere, möglicherweise deklarative Gedächtnisleistungen unterstützende Prozesse beruht. fMRT-Daten sprechen dafür, dass Basalganglien und MT-System, obgleich neuroanatomisch und funktional dissoziiert, interagieren (Moody et al. 2004; Poldrack et al., 2001). Mit Blick auf die Frage nach kognitiven Funktionen des NST sind die in der vorliegenden Studie nachgewiesenen divergenten Effekte der THS auf beide Gedächtnissysteme vereinbar mit der Annahme, dass basalganglionäre Netzwerke unter Beteiligung des NST eine Rolle bei der kompetitiven Aktivitätsregulierung beider Systeme spielen.

Aus einer klinischen Perspektive bestätigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die NST THS subtile kognitive Effekte induzieren kann. Inwieweit die hier berichteten Gedächtniseffekte alltagsrelevant sind, lässt sich auf der Basis der vorliegenden Untersuchung vorerst nicht entscheiden. In diesem Zusammenhang ist allerdings zu berücksichtigen, dass die positiven und negativen THS Effekte obwohl statistisch signifikant, relativ klein waren.

### **3.2.2. Effekte der tiefen Hirnstimulation auf die Impulskontrolle**

Erst in den letzten Jahren ist man auf Störungen der Impulskontrolle bei Patienten mit IPS aufmerksam geworden. Störungen der Impulskontrolle manifestieren sich bei Patienten mit IPS in unterschiedlicher Weise. Einerseits in Form abnormer Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle (Impulskontrollstörungen = ICDs). ICDs zeichnen sich durch den Drang aus, eine bestimmte, intrinsisch nicht abnormale, oft mit Lustgewinn verbundene Handlung wiederholt und in unkontrollierter Weise auszuführen und dabei die eigenen Interessen oder die anderer Menschen zu schädigen (Hollander, Baker, Kahn, & Stein, 2006). Beispiele von ICDs sind pathologisches Spielen, Kaufsucht oder, obgleich formal anders klassifiziert, Hypersexualität. Störungen der Impulskontrolle können sich andererseits in einer allgemeinen, nicht auf spezifische Handlungen allein bezogenen Tendenz zu vorschnellen, inadäquaten Reaktionen manifestieren (Frank, Samanta, Moustafa, & Sherman,

2007). Letztere wird in Abgrenzung zu den ICDs im Folgenden als „Impulsivität“ bezeichnet.

ICDs im engeren Sinne werden ursächlich mit der Behandlung durch Dopamin-Agonisten in Verbindung gebracht und durch die unphysiologische Stimulation limbischer Dopaminrezeptoren erklärt (Tse & Hälbig, 2010; Weintraub et al., 2006). Als elektrophysiologisches Korrelat findet sich bei Ableitung lokaler Feldpotentiale im Bereich des NST bei Patienten mit IPS Theta-alpha (4–10 Hz) Aktivität (Rodriguez-Oroz et al., 2011).

Die kausale Rolle der NST THS für die Entwicklung von ICDs ist kontrovers. Publierte Einzelfallbeobachtungen schildern unter THS neu aufgetretenen ICDs (Lu, Bharmal, & Suchowersky, 2006; Smeding et al., 2007). Andererseits wird von Verbesserungen vorbestehender ICDs bei Patienten mit NST THS berichtet (Ardouin et al., 2006; Lim et al., 2009). Diese Verbesserungen stellen möglicherweise Effekte der NST THS dar, könnten allerdings auch auf der Tatsache beruhen, dass unter THS die dopaminerge Medikation deutlich reduziert werden konnte und damit lediglich die pharmakologische Ursache der ICDs eliminiert wurde (Ardouin et al., 2006). Experimentelle neuropsychologische Studien an Patienten mit IPS und neurokomputationale Simulationen sprechen dafür, dass die elektrophysiologische Manipulation des NST durch die THS Impulsivität im Sinne vorschneller, inadäquater Reaktionen induziert (Frank, 2006; Frank et al., 2007).

Störungen der Impulskontrolle jedweder Art stellen für Patienten und Angehörige eine große Herausforderung dar. Ein besseres Verständnis ihrer Ätiologie ist nicht zuletzt auch insofern von großer Bedeutung, als gestörte Impulskontrolle möglicherweise ein Faktor ist, der das bei Patienten mit NST THS gegenüber rein medikamentös behandelten Patienten erhöhte Suizidrisiko erklärt (Voon et al., 2008).

Vor diesem Hintergrund führten wir eine prospektive Querschnittsuntersuchung der Impulskontrolle bei Patienten mit NST THS im Vergleich zu ausschließlich medikamentös mittels DA behandelten Patienten durch. In der Studie wurden 53 konsekutive Patienten auf Impulsivität mit der Barratt Impulsiveness Scale

(BIS), auf Impulskontrollstörungen gemäß DSM-IV Kriterien mit dem Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI) und auf Zwanghaftigkeit mit dem Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory (MOCI) untersucht. Auf der Basis experimentell-neuropsychologischer Daten (Frank, 2006; Frank et al., 2007) erwarteten wir einen höheren Grad an Impulsivität bei den THS Patienten.

Tatsächlich waren, im Gegensatz zu den Maßen für Zwanghaftigkeit, die Maße für Impulsivität (BIS) bei den stimulierten Patienten signifikant höher als bei den rein medikamentös behandelten Patienten. Dies korrelierte weder mit der Krankheitsdauer noch mit der dopaminergen Behandlung und insbesondere nicht mit der Therapie durch Dopaminagonisten. Auch unterschieden sich die beiden Patientengruppen weder hinsichtlich ihrer dopaminergen Gesamtdosis noch mit Bezug auf die Behandlung mit Dopaminagonisten.

In Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden erhärten die vorgelegten Daten erstmals im Rahmen einer klinischen Studie die Vermutung, dass die Stimulation des NST oder auch benachbarter neuronaler Faserbindungen Impulsivität induzieren kann. Diese Sicht wird durch anatomische, physiologische und Bildgebungsstudien gestützt, die zeigen, dass der NST in striato-thalamo-kortikale Schleifen eingebunden ist, die nicht nur motorische, sondern auch kognitive und limbisch-emotionale Funktionen realisieren (Alexander, DeLong, & Strick, 1986; Mallet et al., 2007; Parent & Hazrati, 1995). Gut vereinbar mit den Resultaten der vorliegenden Studie führen Läsionen des NST in experimentellen Studien am IPS Rattenmodell zu vorschnellen, situations-inadäquaten Reaktionen (Baunez, Nieoullon, & Amalric, 1995). Schließlich fanden Frank et al. (2006, 2007) mittels eines neurokomputationalen Modells der Basalganglien und durch experimentelle neuropsychologische Untersuchungen, dass die NST THS insbesondere in konfliktuellen Entscheidungssituationen zu vorschnellen Handlungen führt, was möglicherweise auf einer Herabsetzung der Entscheidungsschwelle beruht (Wylie et al., 2010). Die Tatsache, dass sich beide Patientengruppen in der vorliegenden Studie hinsichtlich der dopaminergen Stimulation nicht unterschieden, ist vereinbar mit experimentellen neuropsychologischen Anhaltspunkten dafür, dass unterschiedlichen Formen der Störung der

Impulskontrolle beim IPS unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen und die Induktion allgemeiner Impulsivität, anders als die Induktion von ICDs, möglicherweise dopamin-unabhängig ist (Frank et al., 2007).

Wir fanden bei 3 von 37 (8%) medikamentös behandelten Patienten und bei 3 von 16 (19%) THS Patienten ICDs (Pathologisches Einkaufen, Pathologisches Glücksspiel und Trichotillomanie). Die Häufigkeit der ICDs unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Bemerkenswert ist dennoch die hohe Prävalenz von ICDs bei den THS Patienten. Dies ist umso überraschender, als ihre dopaminerge Gesamtdosis seit Beginn ihrer THS erheblich reduziert wurde. Ob die THS ICDs induziert oder nicht, lässt sich hier zwar aufgrund der kleinen Fallzahl nicht endgültig klären, doch sprechen die Daten in keiner Weise dafür, dass die THS *per se* einen protektiven Effekt mit Blick auf ICDs hat (Ardouin et al., 2006).

Auf der Basis der Ergebnisse der vorgelegten Studie ist die Empfehlung ausgesprochen worden, Patienten vor der Behandlung mit der THS bezüglich Impulsivität und ICDs zu evaluieren und post-operativ zu kontrollieren (Moro, 2009). Es ist zu erwarten, dass die NST THS künftig zunehmend häufiger eingesetzt wird. Angesicht ihrer möglichen dramatischen Nebenwirkungen bis hin zum erhöhten Suizidrisiko sind weitere prospektive Studien zum Zusammenhang von subthalamischer THS und Störungen der Impulskontrollstörungen gerechtfertigt.

## 4. Zusammenfassung

Die in dieser Schrift vorgestellten Studien belegen, dass der neuropsychologische und psychiatrische Status von Patienten mit IPS nicht zuletzt von Nebenwirkungen der etablierten Behandlung motorischer Symptome durch Dopaminersatztherapie und tiefe Hirnstimulation abhängt. Durch den Nachweis der hier teils erstmals beschriebenen Phänomene erweitern sie das Verständnis der Rolle der dopaminergen Neurotransmission und des Nucleus subthalamicus für ausgewählte kognitive, affektive und behaviorale Funktionen.

Die Ergebnisse der Experimente zur dopaminergen Modulation der Verarbeitung emotionaler Information deuten darauf hin, dass Dopamin emotionale Gedächtnisprozesse über die Dimension emotionaler Valenz und Aufmerksamkeitsprozesse über die Dimension emotionaler Aktivierung vermittelt. Sie zeigen außerdem, dass bestimmte emotionale Defizite beim IPS therapieinduziert sind.

In Untersuchungen zu den Auswirkungen der dopaminergen Behandlung auf eine breite Palette kognitiver, insbesondere frontal-exekutiver Funktionen wurde belegt, dass die therapeutische dopaminerge Stimulation bei Patienten mit fortgeschrittenem IPS weitgehend neutral und also kognitiv gut verträglich ist.

In Experimenten zu den Effekten der tiefen Hirnstimulation wurden erstmals Hinweise für eine Beteiligung des Nucleus subthalamicus an der Realisierung prozeduraler kognitiver Lernprozesse vorgelegt. Gegenläufige Effekte der Stimulation auf prozedurales und deklaratives Gedächtnis legen ferner eine Beteiligung des Nucleus subthalamicus bei der Aktivierung unterschiedlicher Gedächtnissysteme nahe.

In einer prospektiven Querschnittsstudie wurden Hinweise für erhöhte Impulsivität bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus gefunden. Dies bestätigt die Annahme, dass dem Nucleus subthalamicus, möglicherweise durch die Regulierung der Entscheidungsschwelle, eine Rolle bei der Impulskontrolle zukommt.

## 5. Literaturverzeichnis

- Agid, Y., Arnulf, I., Bejjani, P., Bloch, F., Bonnet, A. M., Damier, P., et al. (2003). Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder. *Adv Neurol*, *91*, 365-370.
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Lim, N. G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., et al. (1999). Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *67*(4), 492-496.
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E., & Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc*, *48*(8), 938-942.
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol*, *12*(2), 169-177.
- Adolphs, R., Schul, R., & Tranel, D. (1998). Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *12*(2), 253-258.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, *9*, 357-381.
- Arduin, C., Voon, V., Worbe, Y., Abouazar, N., Czernecki, V., Hosseini, H., et al. (2006). Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*, *21*(11), 1941-1946.
- Arnsten, A. F. (1998). Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends Cogn Sci*, *2*(11), 436-447.
- Badgaiyan, R. D., Fischman, A. J., & Alpert, N. M. (2009). Dopamine release during human emotional processing. *Neuroimage*, *47*(4), 2041-2045.
- Barone, P., Scarzella, L., Marconi, R., Antonini, A., Morgante, L., Bracco, F., et al. (2006). Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol*, *253*(5), 601-607.
- Baunez, C., Amalric, M., & Robbins, T. W. (2002). Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J Neurosci*, *22*(2), 562-568.
- Baunez, C., Nieoullon, A., & Amalric, M. (1995). In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J Neurosci*, *15*(10), 6531-6541.
- Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M., & Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, *29*(11), 1943-1961.
- Bjorklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*, *30*(5), 194-202.
- Borod, J. C., Welkowitz, J., Alpert, M., Brozgold, A. Z., Martin, C., Peselow, E., et al. (1990). Parameters of emotional processing in neuropsychiatric disorders: conceptual issues and a battery of tests. *J Commun Disord*, *23*(4-5), 247-271.
- Bowers, D., Miller, K., Mikos, A., Kirsch-Darrow, L., Springer, U., Fernandez, H., et al. (2006). Startling facts about emotion in Parkinson's disease: blunted reactivity to aversive stimuli. *Brain*, *129*(Pt 12), 3356-3365.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, *24*(2), 197-211.
- Bradley, M. M., Greenwald, M. K., Petry, M. C., & Lang, P. J. (1992). Remembering pictures: pleasure and arousal in memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *18*(2), 379-390.

- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci*, 13(1), 21-29.
- Brusa, L., Bassi, A., Stefani, A., Pierantozzi, M., Peppe, A., Caramia, M. D., et al. (2003). Pramipexole in comparison to l-dopa: a neuropsychological study. *J Neural Transm*, 110(4), 373-380.
- Calne, S., Schulzer, M., Mak, E., Guyette, C., Rohs, G., Hatchard, S., et al. (1996). Validating a quality of life rating scale for idiopathic parkinsonism: Parkinson's Impact Scale (PIMS). *Parkinsonism Relat Disord*, 2(2), 55-61.
- Carey, R. J., Dai, H., Huston, J. P., Pinheiro-Carrera, M., Schwarting, R. K., & Tomaz, C. (1995). L-DOPA metabolism in cortical and striatal tissues in an animal model of parkinsonism. *Brain Res Bull*, 37(3), 295-299.
- Chen, J. J., & Swope, D. M. (2007). Pharmacotherapy for Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*, 27(12 Pt 2), 161S-173S.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(1), 1-23.
- Cools, R., Lewis, S. J., Clark, L., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2007). L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 32(1), 180-189.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex*, 11(12), 1136-1143.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(1), 1-23.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Doherty, S. M., Jordan, N., Tidswell, P., & Sullivan, E. V. (1992). Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain*, 115(Pt 6), 1701-1725.
- Costa, A., Peppe, A., Dell'Agnello, G., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2009). Dopamine and cognitive functioning in de novo subjects with Parkinson's disease: effects of pramipexole and pergolide on working memory. *Neuropsychologia*, 47(5), 1374-1381.
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J. L., Pochon, J. B., Levy, R., & Dubois, B. (2002). Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*, 40(13), 2257-2267.
- Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. M. (1999). The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, 122(Pt 8), 1437-1448.
- de Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5(6), 525-535.
- Delaveau, P., Salgado-Pineda, P., Micallef-Roll, J., & Blin, O. (2007). Amygdala activation modulated by levodopa during emotional recognition processing in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 27(6), 692-697.
- Delaveau, P., Salgado-Pineda, P., Witjas, T., Micallef-Roll, J., Fakra, E., Azulay, J. P., et al. (2009). Dopaminergic modulation of amygdala activity during emotion recognition in patients with Parkinson disease. *J Clin Psychopharmacol*, 29(6), 548-554.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schafer, H., Botzel, K., et al. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 355(9), 896-908.
- Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*, 244(1), 2-8.



- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2(4), 229-237.
- Fenelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123(Pt 4), 733-745.
- Fern-Pollak, L., Whone, A. L., Brooks, D. J., & Mehta, M. A. (2004). Cognitive and motor effects of dopaminergic medication withdrawal in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 42(14), 1917-1926.
- Forno, L. S. (1996). Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 55(3), 259-272.
- Forsaa, E. B., Larsen, J. P., Wentzel-Larsen, T., Goetz, C. G., Stebbins, G. T., Aarland, D., et al. (2010). A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 67(8):996-1001.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J. L., Naegele, B., & Pellat, J. (1996). Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: the central executive seems to work. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60(3), 313-317.
- Frank, M. J. (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw*, 19(8), 1120-1136.
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, 318(5854), 1309-1312.
- Frank, M. J., Seeberger, L. C., & O'Reilly R, C. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*, 306(5703), 1940-1943.
- Friedman, J. H., Feinberg, S. S., & Feldman, R. G. (1985). A neuroleptic malignantlike syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *Jama*, 254(19), 2792-2795.
- Gibbs, A. A., Naudts, K. H., Spencer, E. P., & David, A. S. (2007). The role of dopamine in attentional and memory biases for emotional information. *Am J Psychiatry*, 164(10), 1603-1609.
- Girotti, F., Carella, F., Grassi, M. P., Soliveri, P., Marano, R., & Caraceni, T. (1986). Motor and cognitive performances of parkinsonian patients in the on and off phases of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49(6), 657-660.
- Goetz, C. G., Leurgans, S., Pappert, E. J., Raman, R., & Steimer, A. B. (2001). Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology*, 57(11), 2078-2082.
- Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (1993). Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology*, 43(11), 2227-2229.
- Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, 111(Pt 2), 299-321.
- Growdon, J. H., Kieburtz, K., McDermott, M. P., Panisset, M., & Friedman, J. H. (1998). Levodopa improves motor function without impairing cognition in mild non-demented Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. *Neurology*, 50(5), 1327-1331.
- Hälbig, T. D., Assuras, S., Creighton, J., Borod, J. C., Tse, W., Frisina, P. G., et al. (2011a). Differential role of dopamine in emotional attention and memory: Evidence from Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26(9), 1677-1683.
- Hälbig, T. D., Creighton, J., Assuras, S., Borod, J. C., Tse, W., Gracies, J. M., et al. (2011b). Preserved emotional modulation of motor response time despite psychomotor slowing in young-old adults. *Int J Neurosci*, 121(8), 430-436.
- Hälbig, T. D., & Koller, W. C. (2007). Levodopa. *Handb Clin Neurol*, 84, 31-72.
- Hälbig, T. D., Kopp, U. A., Wodarz, F., Borod, J. C., Gracies, J. M., Ebersbach, G., et al. (2008). Dopaminergic modulation of emotional memory in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 115(8), 1159-1163.
- Hälbig, T. D., Tse, W., Frisina, P. G., Baker, B. R., Hollander, E., Shapiro, H., et al.

- (2009). Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, *16*(4), 493-497.
- Hall, J., Harris, J. M., McKirdy, J. W., Johnstone, E. C., & Lawrie, S. M. (2007). Emotional memory in schizophrenia. *Neuropsychologia*, *45*(6), 1152-1159.
- Hely, M. A., Morris, J. G., Reid, W. G., & Trafficante, R. (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*, *20*(2), 190-199.
- Hollander, E., Baker, B. A., Kahn, J., & Stein, D. J. (2006). Conceptualizing and Assessing Impulse Control- disorders. In D. J. Stein (Ed.), *Clinical Manual of Impulse-Control Disorders* (pp. 1-18). Arlington VA: American Psychiatric Publishing.
- Hurtig, H. I., Trojanowski, J. Q., Galvin, J., Ewbank, D., Schmidt, M. L., Lee, V. M., et al. (2000). Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, *54*(10), 1916-1921.
- Jahanshahi, M., Ardouin, C. M., Brown, R. G., Rothwell, J. C., Obeso, J., Albanese, A., et al. (2000). The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain*, *123*(Pt 6), 1142-1154.
- Jahanshahi, M., Wilkinson, L., Gahir, H., Dharminda, A., & Lagnado, D. A. (2010). Medication impairs probabilistic classification learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *48*, 1096-1103.
- Karachi, C., François, C., Parain, K., Bardinet, E., Tandé, D., Hirsch, E., et al. (2002). Three dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity. *J Comp Neurol*, *450*(2):122-134.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, *9*(12), 1200-1213.
- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med*, *318*(14), 876-880.
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A., & Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, *273*(5280), 1399-1402.
- Kulisevsky, J., Avila, A., Barbanoj, M., Antonijoan, R., Berthier, M. L., & Gironell, A. (1996). Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain*, *119*(Pt 6), 2121-2132.
- Kulisevsky, J., Garcia-Sanchez, C., Berthier, M. L., Barbanoj, M., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., et al. (2000). Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord*, *15*(4), 613-626.
- Lang, P., Bradley, M., & Cuthbert, B. (2001). *International affective picture system (IAPS): Instruction manual and affective ratings. Technical Report A-5*. Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Lange, K. W., Robbins, T. W., Marsden, C. D., James, M., Owen, A. M., & Paul, G. M. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*, *107*(2-3), 394-404.
- Lim, S. Y., O'Sullivan, S. S., Kotschet, K., Gallagher, D. A., Lacey, C., Lawrence, A. D., et al. (2009). Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*, *16*(9), 1148-1152.
- Litvan, I., Bhatia, K. P., Burn, D. J., Goetz, C. G., Lang, A. E., McKeith, I., et al. (2003). Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force

- appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*, 18(5), 467-486.
- Lu, C., Bharmal, A., & Suchowersky, O. (2006). Gambling and Parkinson disease. *Arch Neurol*, 63(2), 298.
- Malapani, C., Pillon, B., Dubois, B., Agid, Y. (1994). Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology*, 44(2), 319-326.
- Mallet, L., Schupbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., et al. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(25), 10661-10666.
- Martinez-Martin, P., & Deuschl, G. (2007). Effect of medical and surgical interventions on health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(6), 757-765.
- Moody, T. D., Bookheimer, S. Y., Vanek, Z., & Knowlton, B. J. (2004). An implicit learning task activates medial temporal lobe in patients with Parkinson's disease. *Behavioral Neuroscience*, 118, 438-442.
- Montgomery, E. B. J. (2010). *Deep Brain Stimulation Programming, Principles and Practice*. Oxford University Press. New York, NY, USA.
- Moro, E. (2009). Impulse control disorders and subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: are we jumping the gun? *Eur J Neurol*, 16(4), 440-441.
- Morrison, C. E., Borod, J. C., Brin, M. F., Hälbig, T. D., & Olanow, C. W. (2004). Effects of levodopa on cognitive functioning in moderate-to-severe Parkinson's disease (MSPD). *J Neural Transm*, 111(10-11), 1333-1341.
- Muller, U., von Cramon, D. Y., & Pollmann, S. (1998). D1- versus D2-receptor modulation of visuospatial working memory in humans. *J Neurosci*, 18(7), 2720-2728.
- Nausieda, P. A. (1985). Sinemet "abusers". *Clin Neuropharmacol*, 8(4), 318-327.
- Okun, M. S., Fernandez, H. H., Wu, S. S., Kirsch-Darrow, L., Bowers, D., Bova, F., et al. (2009). Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol*, 65(5), 586-595.
- Olanow, C. W., Stern, M. B., & Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72(21 Suppl 4), S1-136.
- Ouchi, Y., Yoshikawa, E., Okada, H., Futatsubashi, M., Sekine, Y., Iyo, M., et al. (1999). Alterations in binding site density of dopamine transporter in the striatum, orbitofrontal cortex, and amygdala in early Parkinson's disease: compartment analysis for beta-CFT binding with positron emission tomography. *Ann Neurol*, 45(5), 601-610.
- Panksepp, J. (2003). At the interface of the affective, behavioral, and cognitive neurosciences: decoding the emotional feelings of the brain. *Brain Cogn*, 52(1), 4-14.
- Parent, A., & Hazrati, L. N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev*, 20(1), 128-154.
- Péron, J., Dondaine, T., Le Jeune, F., Grandjean, D., & Vérin, M. (2011). Emotional processing in Parkinson's disease: A systematic review. *Mov Disord*, doi: 10.1002/mds.24025 [Epub ahead of print].
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042-1045.
- Pillon, B., Boller, F., Levy, R., & Dubois, B. (2001). Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In Boller, F., Grafman, J. Eds. *Handbook of*

- Neuropsychology*, Vol. 6, Aging and Dementia. Amsterdam: Elsevier, 311-371.
- Poldrack, R. A., Clark, J., Pare-Blagoev, E. J., Shohamy, D., Creso Moyano, J., Myers, C., et al. (2001). Interactive memory systems in the human brain. *Nature*, 414(6863), 546-550.
- Priebe, S. (1984). Levodopa dependence: a case report. *Pharmacopsychiatry*, 17(4), 109-110.
- Rascol, O., Slaoui, T., Regragui, W., Ory-Magne, F., Brefel-Courbon, C., & Montastruc, J. L. (2007). Dopamine agonists. *Handb Clin Neurol*, 84, 73-92.
- Rodriguez-Oroz, M. C., Lopez-Azcarate, J., Garcia-Garcia, D., Alegre, M., Toledo, J., Valencia, M., et al. (2011). Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain*, 134(Pt 1), 36-49.
- Rogers, R. D., Owen, A. M., Middleton, H. C., Williams, E. J., Pickard, J. D., Sahakian, B. J., et al. (1999). Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 19(20), 9029-9038.
- Saint-Cyr, J. A., Trepanier, L. L., Kumar, R., Lozano, A. M., & Lang, A. E. (2000). Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*, 123(Pt 10), 2091-2108.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69(3), 308-312.
- Schroder, C., Mobes, J., Schutze, M., Szymanowski, F., Nager, W., Bangert, M., et al. (2006). Perception of emotional speech in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21(10), 1774-1778.
- Schultz, W., Tremblay, L., & Hollerman, J. R. (2000). Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex*, 10(3), 272-284.
- Smeding, H. M., Goudriaan, A. E., Foncke, E. M., Schuurman, P. R., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2007). Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(5), 517-519.
- Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Mahn, K., Schroeder, U., Woitalla, D., Büttner, T., Kuhn, W., Przuntek, H. (2003). Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(8), 1047-1057.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13515-13522.
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4(2), 134-139.
- Starkstein, S. E., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., & Power, B. (2009). The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24(8), 1211-1216.
- Starkstein, S. E., Preziosi, T. J., Forrester, A. W., & Robinson, R. G. (1990). Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53(10), 869-873.
- Stein, M. B., Heuser, I. J., Juncos, J. L., & Uhde, T. W. (1990). Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*, 147(2), 217-220.
- Swinson, R., Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (2000). Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia*, 38(5), 596-612.
- Tandberg, E., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Cummings, J. L. (1996). The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol*, 53(2), 175-179.

- Tessitore, A., Hariri, A. R., Fera, F., Smith, W. G., Chase, T. N., Hyde, T. M., et al. (2002). Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J Neurosci*, *22*(20), 9099-9103.
- Tse, W., Frisina, P. G., Hälbig, T. D., Gracies, J. M., Liang, L., Tarshish, C., et al. (2008). The effects of withdrawal of dopaminergic medication in nursing home patients with advanced parkinsonism. *J Am Med Dir Assoc*, *9*(9):670-675.
- Tse, W., & Hälbig, T. D. (2010). Skin picking in Parkinson's disease: a behavioral side-effect of dopaminergic treatment? *Psychiatry Clin Neurosci*, *64*(2), 214.
- Tse, W., & Koller, W. (2004). Reply to "declining medication requirement in some patients with advanced Parkinson disease and dementia". *Clin Neuropharmacol*, *27*(1), 3.
- Voon, V., Krack, P., Lang, A. E., Lozano, A. M., Dujardin, K., Schupbach, M., et al. (2008). A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*, *131*(Pt 10), 2720-2728.
- Voon, V., Kubu, C., Krack, P., Houeto, J. L., & Troster, A. I. (2006). Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord*, *21*(S14), S305-327.
- Waters, C. H. (2002). Treatment of advanced stage patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *9*(1), 15-21.
- Weintraub, D., & Burn, D. J. (2011). Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord*, *26*(6), 1022-1031.
- Weintraub, D., & Potenza, M. N. (2006). Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *6*(4), 302-306.
- Weintraub, D., Siderowf, A. D., Potenza, M. N., Goveas, J., Morales, K. H., Duda, J. E., et al. (2006). Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*, *63*(7), 969-973.
- Wilkinson, L., Beigi, M., Lagnado, D. A., & Jahanshahi, M. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus selectively improves learning of weakly associated cue combinations during probabilistic classification learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *25*(3), 286-294.
- Williams, G. V., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*, *376*(6541), 572-575.
- Williams, J. M., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychol Bull*, *120*(1), 3-24.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, *130*(Pt 7), 1787-1798.
- Williams-Gray, C. H., Hampshire, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2008). Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val 158 met genotype. *Brain*, *131*(Pt 2), 397-408.
- Witt, K., Daniels, C., Reiff, J., Krack, P., Volkmann, J., Pinski, M. O., et al. (2008). Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, *7*(7), 605-614.
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Elias, W. J., Frysinger, R. C., Bashore, T. R., Downs, K. E., et al. (2010). Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain*, *133*(Pt 12), 3611-3624.
- Yelnik, J. (2002). Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord*, *17*(S3), S15-21.
- Yip, J. T., Lee, T. M., Ho, S. L., Tsang, K. L., & Li, L. S. (2003). Emotion recognition in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, *18*(10), 1115-1122.

## Danksagung

Den akademischen Lehrern, Mentoren und Kollegen, die meinen klinischen und wissenschaftlichen Werdegang durch ihr Engagement gefördert haben, möchte ich von Herzen danken:

Professor Angela D. Friederici und Professor D. Yves von Cramon vom Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig danke ich dafür, dass sie mich in die kognitiven Neurowissenschaften eingeführt haben und während der gemeinsamen Studien großzügig und durch zahlreiche konstruktive Diskussionen unterstützt haben.

Professor Karl M. Einhäupl und Professor Matthias Endres danke ich dafür, dass sie mir ermöglicht haben, in der Neurologischen Klinik der Charité wissenschaftlich zu arbeiten.

Professor Andreas Kupsch und Privatdozent Guy Arnold in der Neurologischen Klinik der Charité, Professor C. Warren Olanow und Professor William C. Koller an der Mount Sinai School of Medicine in New York sowie Professor Yves Agid und Professor Marie Vidailhet an der Pitié-Salpêtrière in Paris habe ich meine Expertise im Bereich der Diagnostik und Therapie von Basalganglienerkrankungen und insbesondere der tiefen Hirnstimulation zu verdanken.

Professor Joan C. Borod, Professor William C. Koller und Professor C. Warren Olanow danke ich für ihre Förderung meiner neuropsychologischen Studien während meiner Zeit als Postdoc-Fellow an der Mount Sinai School of Medicine und die stets wissenschaftlich anregende und offene Arbeitsatmosphäre. Danken möchte ich auch Professor Winona Tse und Professor Jean-Michel Gracies, deren freundschaftliche Zusammenarbeit von unschätzbarem Wert war.

Den von mir betreuten Doktorandinnen, Doctores Stephanie Assuras, Judy Creighton, Doreen Gruber und Franziska Wodarz, danke ich für ihren großen Einsatz bei der gemeinsamen Forschung.

Danken möchte ich auch meinem Vater, Doktor Elmar Hälbig, der mir kontinuierlich Rückhalt und Unterstützung bot.

Ganz besonders aber gilt mein Dank meiner Lebensgefährtin Antje Susann Bonhage.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift