

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

EMOTIONALE REIZVERARBEITUNG
IN DEN BASALGANGLIEN
BEI PATIENTEN MIT MORBUS PARKINSON

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Julius Hübl
aus Hannover

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Andrea A. Kühn
2. Prof. Dr. med. Malek Bajbouj
3. Prof. Dr. med. Lars Timmermann

Datum der Promotion: 03.09.2010

Abstract

Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) in patients with Parkinson's disease (PD) ameliorates motor symptoms by approximately 60%. However, about 10–20% of these patients develop affective disorders like depression, emotional lability, or mania. A possible explanation for these affective disorders may be current spread at the stimulation site, which also affects subthalamic subareas that are connected to non-motor loops. Also pre-operative presence of mood disorders and post-operative maladjustment to the new social situation have been discussed as possible risk factors for emotional disturbances. However, up to date, it is not possible to identify patients at risk pre-operatively.

The present study approached emotional processing in the subthalamic area under experimental conditions. 23 PD patients undergoing DBS were assessed for depressive symptoms pre-operatively as well as 3 months after the DBS OP using the Beck Depression Inventory (BDI). An emotional paradigm using presentation of affective pictures was applied a few days after implantation of DBS electrodes. Local field potentials (LFP) from the STN area were recorded directly via DBS electrodes during the experiment. Event related desynchronisation (ERD) in the alpha band (8–12 Hz) was calculated as a measure of subthalamic activity. In order to evaluate the influence of dopamine on emotional processing, 13 PD patients were tested after intake of L-dopa (ON group), and 10 PD patients were tested after overnight withdrawal of dopamine (OFF group). Furthermore, in the ON group, the values of ERD in response to emotional stimuli were correlated to the BDI scores. Two main results were obtained: (i) Dopamine promoted valence-related subthalamic processing, which was reflected by a marked response on pleasant stimuli ON L-dopa; in the OFF state the subthalamic alpha-ERD was absent for pleasant stimuli. (ii) Changes in alpha band power ON L-dopa correlated significantly with the test results of the clinical neuropsychiatric evaluation.

In summary, processing of positive emotional stimuli in PD may be influenced by a limbic network that crucially depends on dopamine for normal functioning. Moreover, the results suggest that the subthalamic alpha ERD in response to emotional stimuli could be used to predict depressive mood disturbances in PD patients with chronic STN DBS at an early stage.

Zusammenfassung

Bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) führt die tiefe Hirnstimulation (THS) im Nucleus subthalamicus (STN) in der Regel zu einer 60%igen Besserung der motorischen Defizite. Etwa 10–20% der Patienten entwickeln jedoch affektive Nebenwirkungen wie Depressionen, Apathie, aber auch Manie. Der Grund der affektiven Nebenwirkungen könnte an einer ungewollten Ausbreitung der Stimulation auf nicht-motorische Anteile des STN liegen, die in limbische Regelkreise eingebunden sind. Bisher ist es nicht gelungen, Patienten mit einer Prädisposition für die Entwicklung affektiver Störung unter der THS zu identifizieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde in zwei Experimenten die emotionale Reizverarbeitung im STN untersucht. 23 IPS-Patienten wurden präoperativ und 3 Monate nach kontinuierlicher STN-THS auf depressive Symptome anhand des Beck Depressions-Inventars (BDI) erfasst. Die Patienten nahmen einige Tage nach der Elektrodenimplantation an einem emotionalen Paradigma teil, bei dem affektive Bilder gezeigt wurden. Dabei konnte die Möglichkeit genutzt werden, lokale Feldpotentiale (LFP) über die THS-Elektroden abzuleiten. Die Ereignis-korrelierte Desynchronisation (ERD) im Alpha-Band (8–12 Hz) wurde als Maß der STN-Aktivität berechnet. Um den Einfluss von Dopamin auf die emotionale Verarbeitung zu untersuchen, nahmen 13 Patienten nach Einnahme von L-Dopa (ON) und 10 Patienten nach dopaminergem Entzug (OFF) an dem Experiment teil. In der ON-Gruppe ist die STN-Aktivität auf emotionale Bilder mit den BDI-Ergebnissen korreliert worden. Zwei wesentlich neue Erkenntnisse konnten hierbei gewonnen werden. (i) Dopamin moduliert die emotionale Verarbeitung im STN valenzspezifisch. Im ON zeigte sich eine deutliche Antwort im STN auf angenehme Stimuli, die im Gegensatz dazu im OFF nicht zu beobachten war. (ii) Die Änderung der ereigniskorrelierten Alpha-Aktivität zum Zeitpunkt der THS-Operation korrelierte mit den neuropsychiatrischen Testergebnissen 3 Monate nach kontinuierlicher THS.

Die Verarbeitung von angenehmen Stimuli könnte bei IPS-Patienten von einem limbischen Netzwerk beeinflusst werden, dessen Funktion wesentlich von Dopamin abhängig ist. Die Ergebnisse deuten weiter darauf hin, dass die Alpha-ERD im STN als Antwort auf emotionale Stimuli als frühzeitiger Prädiktor für die Entwicklung affektiver Störungen während der THS-Therapie dienen könnte.

Für meine Eltern und meine Brüder

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Nicht-motorische Merkmale bei Morbus Parkinson	1
1.2	Kortex-Basalganglien-Schleifen	2
1.3	Struktur und Konnektivität des STN	6
1.4	Tiefe Hirnstimulation bei IPS	9
1.4.1	Zielpunkte	10
1.4.2	Nicht-motorische Nebenwirkungen	12
1.5	Emotionale Verarbeitung bei IPS	14
1.6	Lokale Feldpotentiale	17
1.7	Elektrophysiologie der emotionalen Verarbeitung	19
2	Fragestellung	23
3	Patienten und Methoden	25
3.1	Auswahl der Patienten	25
3.2	Neuropsychiatrische Untersuchungen	26
3.3	Elektrodenimplantation	26
3.4	Aufnahme subthalamischer neuronaler Aktivität	27
3.5	Paradigma	28
3.5.1	Stimuli	28
3.5.2	Ablauf des Experiments	30
3.5.2.1	Medikamentöse Bedingung	30
3.5.2.2	Durchführung	30
3.6	Datenverarbeitung	31
3.6.1	Verwendete Software	31
3.6.2	Offline Datenanalyse	31
3.6.2.1	Präanalytik	31
3.6.2.2	Artefaktbereinigung	32
3.6.3	Bestimmung der Alphaspoweränderung	32
3.6.4	Auswahl der Elektrodenkontakte	33
3.7	Statistische Analyse	34
3.7.1	Demographische und klinische Daten	35
3.7.2	Elektrophysiologische Messergebnisse	35
3.7.3	Korrelationsanalysen	35
4	Ergebnisse	37
4.1	Demographische und klinische Daten	37
4.2	Elektrophysiologische Ergebnisse	41
4.2.1	Valenz-bezogene Modulation emotionaler Verarbeitung im STN	41
4.2.2	Dopaminerner Einfluss emotionaler Verarbeitung	42
4.3	Korrelationen	45

5 Diskussion	47
5.1 Dopaminerge Modulation im limbischen Netzwerk	48
5.2 Emotionale Verarbeitung und affektive Störungen	53
5.3 Limitationen und Ausblicke	58
6 Zusammenfassung	61
Literaturverzeichnis	63
Abbildungsverzeichnis	71
Tabellenverzeichnis	73
A Abkürzungen	75
B Curriculum Vitæ	77
C Publikationsliste	79

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Nicht-motorische Merkmale bei Morbus Parkinson

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die neuropathologisch auf den Untergang dopaminerger Neurone in der im Mittelhirn gelegenen Substantia nigra pars compacta (SNc) zurückgeführt wird. Mittlerweile gilt es jedoch als gesichert, dass die neurodegenerativen Veränderungen im Verlauf nicht auf das nigrostriatale dopaminerge System begrenzt bleiben, sondern multilokulär vom Hirnstamm bis hin zu frontalen Assoziationskortex auftreten (Braak et al., 2003). Von den daraus resultierenden Symptomen sind die motorischen Kardinalsymptome des IPS wie Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität am augenscheinlichsten, jedoch spielen nicht-motorische Störungen wie Depression, Apathie und emotionale Labilität eine ebenso große Rolle für die Lebensqualität der IPS-Patienten (Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee, 2002).

Insgesamt sind nicht-motorische Symptome wie Störungen des Affekts beim IPS ein häufiges Krankheitsmerkmal. Meta-analytische epidemiologische Untersuchungen zum Auftreten depressiver Störungen bei IPS zeigen, dass bei ca. 17% der IPS-Patienten die Kriterien (nach DSM-IV) einer Major Depression erfüllt sind und bei weiteren 22% immerhin noch eine Minor Depression oder eine dysthyme Stimmungslage (13%) vorliegt (Reijnders et al., 2008).

Depressive Störungen beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern stellen auch eine zusätzliche Belastung für pflegende Angehörige dar und sind sogar mit einem beschleunigten Krankheitsverlauf bei Parkinsonpatienten assoziiert (Starkstein et al., 1992). Die Ursachen für depressive Störungen bei IPS können reaktiv psychosozialer oder neurodegenerativer Herkunft sein. Für ersteres spricht die Tatsache, dass die Patienten mit einer chronisch fortschreitenden neuro-

degenerativen Erkrankung mit zunehmender Behinderung konfrontiert werden, für die es bisher keine kausale Behandlung gibt. Auf der anderen Seite ist die beim IPS fortschreitende Neurodegeneration als Ursache für depressive Störungen denkbar. Dies legen Vergleiche zwischen IPS-Patienten und Patienten mit ähnlichen motorischen Defiziten nahe. Menza und Mark (1994) fanden eine deutlich höhere Depressionsrate bei IPS-Patienten als bei Patienten mit schwerer chronischer Osteoarthritis, die vergleichbar bedeutende motorische Einschränkungen hatten. Ein weiteres Indiz für eine neurobiologische Genese der Depressionen bei IPS ist, dass depressive Patienten ohne IPS ein höheres Lebenszeitrisko haben, an IPS zu erkranken (Schuurman et al., 2002). Dies verdeutlicht sich durch die Beobachtung, dass Störungen im Affekt auch prodromale Symptome beim IPS sein können. Das synchrone oder desynchrone Auftreten von motorischen und nicht-motorischen Symptomen ist wahrscheinlich auch durch den Verlauf der Erkrankung zu begründen, der zunächst hirstammnah beginnt und sich dann zunehmend diffus nach kranial fortsetzt und dabei motorische und nicht-motorische Zentren befällt (Braak et al., 2003).

1.2 Kortex-Basalganglien-Schleifen

Die Grundlage für die Interaktion zwischen kortikalen und subkortikalen Arealen liefern deren anatomische Strukturen und direkte sowie indirekte Verbindungen. Daher wird nachfolgend ein Überblick über relevante subkortikale Kerngebiete und deren Verbindungen innerhalb der Basalganglien und mit ihren kortikalen Projektionsgebieten skizziert und deren pathologische Veränderungen beim IPS erläutert.

Die Basalganglien (BG), ursprünglich primär als extrapyramidal motorisches System angesehen, sind entscheidend an der Verarbeitung von kognitivem und affektivem Verhalten beteiligt, was durch die intensiven Verbindungen über Neuroenschleifen mit Thalamus und frontalem Kortex verdeutlicht wird. Funktionell kann man die BG in ein ventrales und ein dorsales System einteilen. Das dorsale System (z.B. dorsales Striatum) ist maßgeblich an motorischer und das ventrale System (z.B. ventrales Striatum) an affektiver Verarbeitung beteiligt. Die Verarbeitung von kognitiven Prozessen findet in zentralen Arealen zwischen ventralem und dorsalem Striatum statt (Haber, 2003). Diese funktionell-topische Einteilung bleibt im Wesentlichen über die einzelnen Kerne der BG erhalten.

Das Striatum und das Pallidum bilden die beiden Hauptkomponenten der BG. Das Striatum ist der Haupteingangsort für glutamaterge kortikale Afferen-

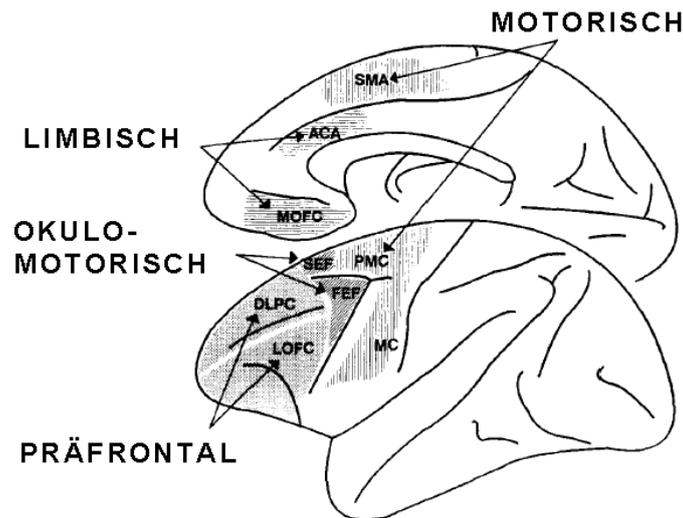


Abbildung 1.1: Schema der parallelen Basalganglien-Kortex-Schleifen. Übernommen und modifiziert von Alexander et al. (1990).

zen und das Pallidum der Hauptaussgangsort GABAerger Efferenzen über den Thalamus zum Kortex. Allerdings wird der Nucleus subthalamicus (STN) nach neueren Auffassungen auch als wichtiger Eingangsort kortikaler, thalamischer und hirnstamm-basierter Afferenzen angesehen (Nambu et al., 2002). Die Substantia nigra pars reticulata (SNr) zählt neben dem Globus pallidus internus (GPI) als weitere Ausgangsschnittstelle der BG. Das Striatum umfasst den Nucleus caudatus und das Putamen. Ausgehend von anatomischen Studien an Primaten und Nagern konnte ein komplexes Modell der BG und deren Konnektivität erarbeitet werden (DeLong, 1990), anhand dessen die Pathophysiologie neurologischer Bewegungsstörungen mit Beteiligung der Basalganglien erklärt werden kann.

Die neuronale Verarbeitung in den BG geschieht primär in parallel arbeitenden funktionellen Schleifen (motorisch, kognitiv, affektiv), die allerdings auch ein geringes Maß an Konvergenz untereinander aufweisen. Vor dem Hintergrund, dass z.B. motorische Handlungen nicht in Abwesenheit von kognitiven und affektiven Einflüssen durchgeführt werden, erscheint eine teilweise konvergente und integrative Verarbeitung in den Basalganglien sehr plausibel.

Fünf funktionell verschiedene Schleifen (*loops*) sind identifiziert worden (Alexander et al., 1986). Sie werden nach ihrem kortikalen Assoziationsgebiet bezeichnet und können nach ihrer Funktion zusammengefasst werden (Abb. 1.1): Man unterscheidet zwei motorische, zwei kognitive und eine limbische Schleife. Die motorischen Schleifen projizieren zum (prä-)motorischen Kortex (1) und zum frontalen Augenfeld (2). Die kognitiven Schleifen erreichen den dorsolateralen präfrontalen Kortex (3) und den lateralen orbito-frontalen Kortex (4) und die limbische Schleife (5) projiziert zum vorderen zingulären Kortex (ACC) und zum ventromedialen

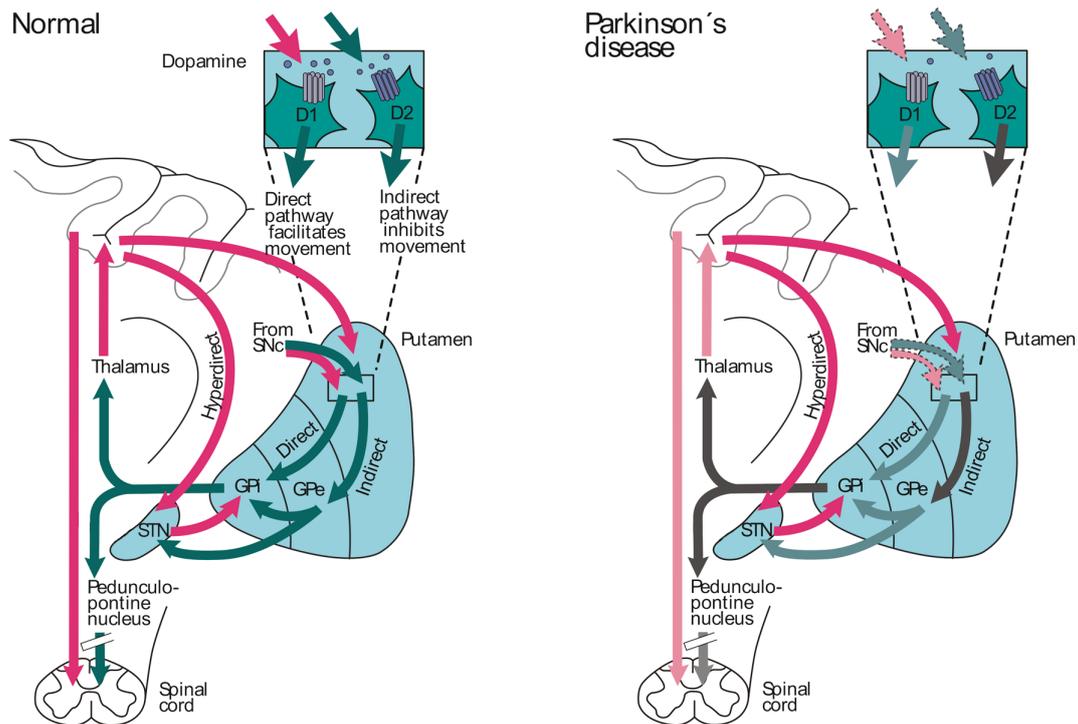


Abbildung 1.2: Direkter und indirekter Weg in den BG im Normalzustand und bei IPS. Übernommen und modifiziert von Kandel (2000).

präfrontalen Kortex (PFC). Diese verschiedenen Schleifen unterscheiden sich im Wesentlichen durch ihre kortikalen Assoziationsgebiete. Die topisch-funktionelle Aufteilung bleibt in der gesamten Kortex-Basalganglien-Schleife über die verschiedenen Relais-Stellen weitestgehend erhalten (Parent und Hazrati, 1995a).

Die intrinsische Verschaltung in den Basalganglien wird in den einzelnen Schleifen als gleichartig angesehen und teilt sich ab dem Striatum in einen *direkten* und einen *indirekten* Weg auf (Abb. 1.2). Diese Unterscheidung bezieht sich auf eine monosynaptische (direkter Weg) bzw. polysynaptische (indirekter Weg) Verschaltung mit den Ausgangskernen der BG. Die Neurone des direkten Weges tragen hauptsächlich D₁-Rezeptoren (und D₅-Rezeptoren) und projizieren GABAerg direkt vom Striatum in den GPi, den Hauptausgangskern der BG. Die Neurone im GPi haben ihrerseits GABAerge Projektionsfasern, die in den ventro-anterioren und ventro-lateralen Thalamus reichen. Vom Thalamus aus schließt sich die Schleife wieder und projiziert glutamaterg in die entsprechenden kortikalen Assoziationsgebiete. Einige thalamische Kollaterale projizieren zurück zum GPi und bilden eine feedback-Schleife, deren funktionelle Bedeutung im gegenwärtigen BG-Modell noch ungeklärt ist. Eine vermehrte dopaminerge Stimulation der striatären D₁-Rezeptor-Neurone des direkten Weges hat nach dem Modell eine *Disinhibition* der thalamo-kortikalen Übertragung und somit eine gesteigerte Aktivität kortikaler Neurone zur Folge.

Die Neurone des indirekten Weges hingegen exprimieren D₂-Rezeptoren (einschließlich D₃ und D₄) und haben weit verzweigte Ausläufer (Abb. 1.2). Vom Striatum aus ziehen GABAerge Fasern in den Globus pallidus externus (GPe), um von dort zum einen in den GPi zu projizieren und zum anderen sich weiter aufzuzweigen und reziproke Verbindungen mit dem STN zu bilden. Die Projektionen zum STN sind von besonderer Bedeutung, weil der STN als einziger Kern innerhalb der Basalganglien exzitatorischen Einfluss auf die Ausgangskerne der BG ausübt (Abschnitt 1.3). Eine Aktivierung des indirekten Weges über die D₂-Rezeptor tragenden Neurone resultiert demnach in einer vermehrten Inhibition der thalamo-kortikalen Übertragung, wodurch – am Beispiel der motorischen Schleife erklärt – Bewegungen gehemmt werden.

Unter physiologischen Bedingungen wird angenommen, dass afferente Informationen aus dem frontalen Kortex, die z.B. Pläne für Bewegungen enthalten, über den direkten Weg in den BG verarbeitet werden, wohingegen gleichzeitig konkurrierende Bewegungen über den indirekten Weg gehemmt werden. Etwas vereinfacht ausgedrückt dienen die BG also der Filterung von möglichen Handlungen, wobei diejenige Alternative bzw. das motorische Programm gefördert wird, das nach Evaluation des aktuellen Kontextes (durch alle funktionellen Schleifen) am besten passt. Inadäquate Handlungen oder konkurrierende motorische Programme werden zeitgleich gehemmt (Mink, 1996).

Beim IPS kommt es durch Mangel an Dopamin im nigrostriatalen System zu einem Ungleichgewicht in der Aktivierung des direkten und indirekten Weges zugunsten des indirekten Weges. Eine Hyperaktivität von GPe und STN ist die Folge. Daraus resultieren wie oben beschrieben eine vermehrte Inhibition der thalamo-kortikalen Übertragung und somit die beim IPS beobachtbaren Einschränkungen der Motorik wie Bradykinese und Rigor. Es ist allerdings zu betonen, dass dieses pathophysiologische Konzept lediglich die motorischen Symptome des IPS schlüssig erklärt. Wie verhält es sich im Vergleich dazu mit den nicht-motorischen, also kognitiven oder affektiven Symptomen beim IPS? Hierfür sind einige Konzepte formuliert worden, von denen viele den STN als wichtigen Modulator miteinbeziehen.

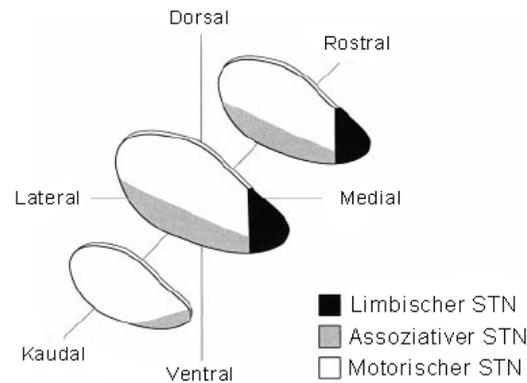


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung der Substruktur des STN. Übernommen und modifiziert von Hamani et al. (2004).

1.3 Struktur und Konnektivität des STN

Der Nucleus subthalamicus nimmt durch seine Sonderstellung eine zentrale Position in der Basalganglien-Physiologie ein und ist pathophysiologisch sowie therapeutisch für das IPS von großer Bedeutung. Der STN ist ein etwa linsenförmiger zellreicher Kern mit einem Volumen von ca. $3 \times 5 \times 12$ mm (Yelnik, 2002). Er liegt ventro-medial vor dem Pallidum und ist von Faserzügen der Capsula interna umgeben. Die histologischen Arbeiten der Kanadier André Parent und Lili-Naz Hazrati (1995b) an Primatenhirnen haben wesentlich zu Erkenntnissen der Substruktur des STN beigetragen. Darüberhinaus konnten sie über anterograde und retrograde Tracer-Verfahren efferente und afferente Verbindungen der unterschiedlichen STN-Areale sichtbar machen. Anhand dieser Konnektivitätsstudien sind drei funktionell verschiedene Subareale des STN identifiziert worden (Abb. 1.3). Das größte Subareal enthält sensomotorische Afferenzen und Efferenzen (1) und befindet sich im dorsolateralen STN. Im ventralen STN liegen vor allem kognitiv-assoziative Verbindungen (2). An der medio-ventralen Spitze des STN liegt das limbische Subareal (3). Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die funktionellen Subareale im STN anatomisch nicht scharf voneinander getrennt sind, sondern graduelle Übergänge aufweisen, wie Mallet et al. (2007) an zwei IPS-Patienten mit STN-THS sehr anschaulich erläutern. Wegen seiner Bedeutung für affektives Verhalten wird im Rahmen dieser Arbeit vor allem auf die Konnektivität des limbischen Subareals näher eingegangen.

Efferenzen von der medialen Spitze des STN führen zum ventralen GPi, der intensive Verbindungen mit dem limbischen System aufweist. Weitere subthalamische Efferenzen reichen in die ventrale tegmentale Area (VTA) und in limbische Teile der SNr. Die VTA ist ein wichtiger Knotenpunkt im dopaminergen und limbischen System, da von hier aufsteigende dopaminerge Projektionen über das

mediale Vorderhirnbündel (MFB, *medial forebrain bundle*) und die mesolimbischen Bahnen zu weit verteilten kortikalen (PFC, ACC) und subkortikalen limbischen Arealen (Nucleus accumbens, Amygdala) reichen.

Direkte kortikale Afferenzen zur medialen Spitze des STN stammen von limbischen Arealen wie dem ACC und dem orbito-frontalen Kortex (OFC; Parent und Hazrati, 1995b). Innerhalb der BG sind die Afferenzen aus dem GPe am zahlreichsten ausgeprägt. Auch hier – wie in der gesamten Kortex-Basalganglien-Achse – wird die funktionell-topische Trennung eingehalten, so dass Verbindungen aus dem ventralen (limbischen) Pallidum den medialen STN erreichen. Weitere subkortikale Afferenzen stammen vom centro-medianen parafaszikulären Complex (Cm-Pf) des Thalamus. Diese sind allerdings weitaus spärlicher als die pallidalen und kortikalen Afferenzen. Auch die Projektionen vom Cm-Pf enden analog der funktionellen Einteilung im STN, wobei der Anteil der parafaszikulären Afferenzen im limbischen STN endet und der centro-mediane Teil im sensomotorischen Bereich. Der Cm-Pf wird als wichtiges Projektionsgebiet limbischer Efferenzen aus den Basalganglien (v.a. ventrales Pallidum und SNr; Parent und Hazrati, 1995a) gesehen. Medial angrenzend in enger Nachbarschaft an den STN liegt der laterale Hypothalamus (LH), der eine zentrale Rolle bei der Kontrolle von Wachheitsgrad (*arousal*) und motivations-gesteuertem Verhalten einnimmt. Der LH erhält überdies intensive reziproke Verbindungen mit dem medialen Vorderhirnbündel (Benarroch, 2005). Der STN ist also an seiner medialen Spitze durch zahlreiche direkte und indirekte Verbindungen in das limbischen Netzwerk integriert.

Bisher gibt es keine einheitliche Ansicht über die Funktion des STN. Jedoch mehren sich Hinweise darauf, dass der STN eine wichtige hemmende Kontrollfunktion innerhalb der Kortex-Basalganglien-Thalamus-Schleife einnimmt. Dafür spricht, dass der STN über direkte exzitatorische Verbindungen Einfluss auf die Ausgangs-Kerngebiete der Basalganglien (GPi, SNr) ausübt und dass der STN darüber hinaus ‚hyper-direkte‘ kortikale Afferenzen empfängt (Nambu et al., 2002). Eine an Einfluss gewinnende Theorie vergleicht den STN mit einer „zügeln“ Bremse (*"hold your horses!"*, Frank et al., 2007), die vorschnelle Handlungen unterdrücken soll. Impulsives Verhalten ist ein Beispiel vorschnellen Handelns. Durch den direkten exzitatorischen Einfluss vom Kortex, der den STN über den hyperdirekten Weg früher erreicht als über den direkten oder indirekten Weg über das Striatum, kann der STN bereits hemmenden Einfluss auf die thalamo-kortikale Übertragung ausüben, noch bevor die Verarbeitung die Ausgangskerne der BG über den direkten oder indirekten Weg erreicht, um so verfrühte Handlungen auszubremsen. Dieses zügelnde vom STN ausgehende ‚Bremsignal‘ könnte ein

Vorteil sein, um Zeit zu gewinnen, um besser evaluierte Handlungen zu ermöglichen. Frank et al. (2007) haben bei IPS-Patienten gezeigt, bei denen die neuronale Verarbeitung im STN durch hochfrequente tiefe Stimulation (THS) gestört wurde, dass sie bei einer Wahl-Reaktionszeit-Aufgabe in einer experimentellen Konfliktsituation mit hohem Konfliktpotential (z.B. bei zwei scheinbar gleich guten Optionen) signifikant schneller reagierten und mehr Fehlentscheidungen trafen als bei ausgeschaltetem Stimulator und als gleichaltrige gesunde Probanden. Bei gestörter Verarbeitung im STN durch die THS könnte laut Frank et al. der kontrollierende Mechanismus des STN wegfallen, wodurch impulsives Verhalten bei diesen IPS-Patienten begünstigt würde.

In Bezug auf affektives Verhalten ist die Funktion des STN noch weniger geklärt. Eine Hypothese analog zu der motorischen Funktion unter dopaminergem Modulation bildet die verschiedenen Aktivitätszustände des STN auf das klinisch affektive Verhalten ab (Funkiewiez et al., 2003). Demnach wird apathisches und depressives Verhalten, was bei einigen IPS-Patienten bei Dopaminentzug (im OFF) auftritt, durch die exzessive Hemmung, die der überaktivierte STN bei hypodopaminergem Zustand auf die Ausgangskerne der BG auswirkt, begründet. Dadurch ließen sich Aspekte depressiven Verhaltens, wie etwa psychomotorische Verlangsamung oder Motivationslosigkeit, erklären. Unter dopaminergem Stimulation, die zu einer Minderaktivierung des STN führt, fällt die kontrollierende hemmende Funktion des STN weg, was sich klinisch in einer verminderten emotionalen Kontrolle, Manie oder Euphorie äußern kann. Durch diese sehr vereinfachte Theorie werden die dopaminergen Effekte auf affektive Zustände bei IPS erklärt. Funkiewiez et al. (2003) setzen allerdings auch die dopaminergen Effekte mit den Effekten der tiefen Hirnstimulation im STN gleich. Dieser Vergleich ist zwar verlockend, da die Effekte der THS zumindest bei den motorischen Symptomen den dopaminergen Effekten gleichen, jedoch werden unter der THS im STN bei IPS-Patienten ein breiteres Spektrum an affektiven Nebenwirkungen (neben Depression auch Euphorie) beobachtet, das sich mit der Modellvorstellung von Funkiewiez et al. (2003) nur unzureichend erklären lässt, wie in den folgenden Abschnitten näher erläutert wird.

1.4 Tiefe Hirnstimulation bei IPS

Die Therapie des Morbus Parkinson erfuhr eine hoffnungsvolle Wendung, als in den 1960er Jahren mit dem Dopaminvorläufer L-Dopa eine wirksame medikamentöse Therapie zur Verfügung stand. Zusätzlich zur Behandlung mit L-Dopa, dem immer noch aktuellen Goldstandard der Parkinsontherapie, kamen in den letzten Jahren verschiedene neu entwickelte dopaminerge Medikamente zum Einsatz. Insbesondere den Dopaminagonisten kommt eine wesentliche Bedeutung in der Anfangsphase der Erkrankung zu, da angenommen wird, dass sie durch eine kontinuierlichere dopaminerge Stimulation weniger motorische Komplikationen hervorrufen und eventuell einen neuroprotektiven Effekt auf die nigralen dopaminergen Neurone haben (Olanow, 2009). Dennoch ist bei etwa der Hälfte der so behandelten Patienten bereits nach wenigen Jahren ein L-Dopa-Langzeitsyndrom mit deutlicher Abnahme der Medikamentenwirkung (sog. *wearing off*), Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien zu beobachten, das die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt (Encarnacion und Hauser, 2008; Chaudhuri und Schapira, 2009). Anfangs sind diese Nebenwirkungen zwar pharmakologisch noch befriedigend zu behandeln; im weiteren Krankheitsverlauf sind jedoch mit einer ausschließlich medikamentösen Therapie oftmals keine zufriedenstellenden Ergebnisse mehr zu erzielen.

Zu diesem Zeitpunkt können funktionell-neurochirurgische Therapieverfahren erfolgreich eingesetzt werden. Das derzeit wichtigste Verfahren ist die tiefe Hirnstimulation (THS, *deep brain stimulation*, DBS), die seit Anfang der 1990er Jahre vermehrt Anwendung findet. Hierbei werden in einem stereotaktischen Operationsverfahren Stimulationselektroden in bestimmte subkortikale Kerngebiete in den Basalganglien implantiert (Abb. 1.4). Einige Tage nach der Operation werden die Elektroden an einen subkutan implantierten Stimulator angeschlossen, der individuell steuerbar ist. Durch eine gezielte elektrische hochfrequente Stimulation im Zielgebiet erfolgt eine prinzipiell reversible Modulation der neuronalen Aktivität. Die THS hat damit einen klaren Vorteil gegenüber den früher üblichen läsionellen stereotaktischen Verfahren, was zu einer Renaissance der stereotaktisch-funktionellen Neurochirurgie geführt hat. Obwohl die klinische Wirkung der THS einer Läsion im Zielgebiet ähnelt, deuten Studienergebnisse der letzten Jahre zum Wirkmechanismus auf deutlich differenziertere Effekte auf lokale Neurone im Zielgebiet hin. Insgesamt ist der komplexe Wirkmechanismus bisher nicht vollständig geklärt. Die Wirkung unterscheidet sich zudem nach Zellbestandteil und Stimulationseinstellungen. Bei therapeutischer Stimulation im Hochfrequenzbereich (≥ 100 Hz) mit gängiger Pulsweite (60–210 μ s) werden neuronale Somata

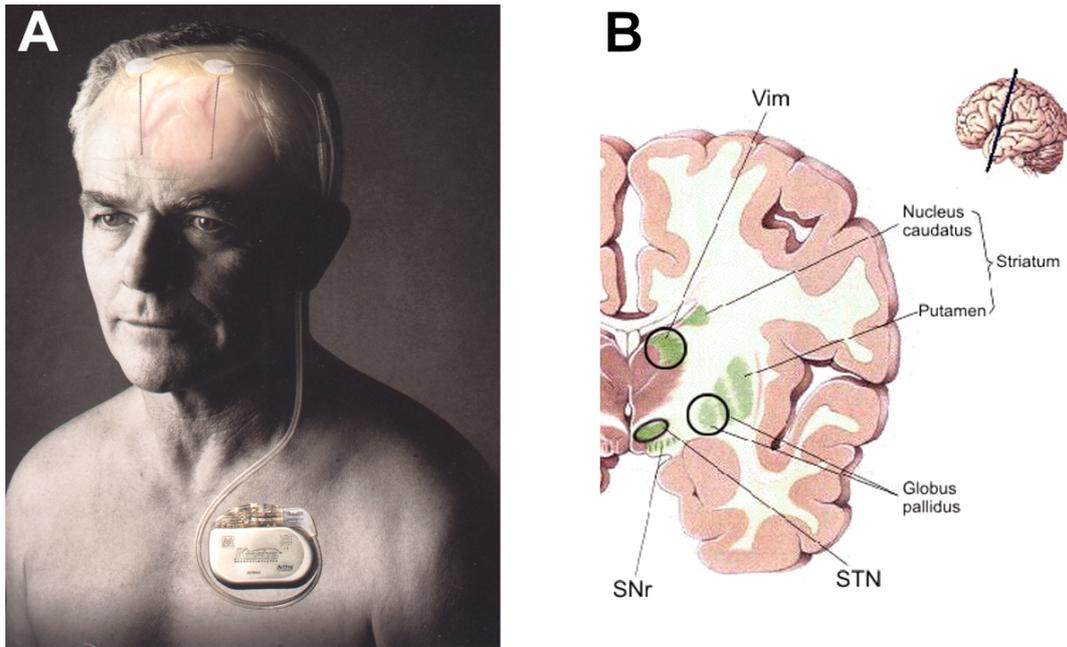


Abbildung 1.4: (A) Schematische Darstellung der implantierten THS-Elektroden mit angeschlossenem Impulsgeber (Kinetra®). Abbildung übernommen von Medtronic (Minneapolis, MA, USA). (B) Unterschiedliche Zielpunkte der THS. **Vim**, Globus pallidus bestehend aus GPe und GPI (umkreist), **STN**. Übernommen und modifiziert von Bear et al. (2006)

wahrscheinlich gehemmt. Afferente und efferente axonale Verbindungen können hingegen aktiviert werden. Proximale und distale Kerne des Stimulationsareals werden also ebenfalls von der Stimulation beeinflusst. Daher ist insgesamt davon auszugehen, dass die THS im Zielgebiet neben den lokal inhibitorischen Effekten auch die neuronale Aktivität in der gesamten Kortex-BG-Schleife beeinflusst (Übersicht bei Hammond et al., 2008).

1.4.1 Zielpunkte

Bei IPS-Patienten hat sich der Nucleus subthalamicus als Zielpunkt der Wahl bei der tiefen Hirnstimulation etabliert. Die Stimulation im STN ist der anfänglich eingeführten Stimulation im Nucleus ventralis intermedius thalami (Vim) überlegen, weil sie eine Reduktion dreier Kardinalsymptome des IPS erreicht, nämlich Tremor, Rigor und Bradykinese. Die Vim-Stimulation beeinflusst im Gegensatz dazu primär den Tremor und wird mittlerweile nur noch in Ausnahmefällen als Zielpunkt bei Patienten mit tremordominantem IPS gewählt, bei denen Bradykinese und Rigor minimal ausgeprägt bzw. abwesend sind (Tarsy, 2008). Die THS im Globus pallidus internus bei IPS ist der thalamischen Stimulation ebenfalls überlegen, wie die Autoren der DBS for PD Study Group (2001) mit Bezug auf Schuurman et al. (2000) berichten. Im Hinblick auf Reduktion von Tremor, Rigor und Bradykinese ist in bisherigen Untersuchungen keine Überlegenheit der STN-Stimulation gegen-

über GPi-Stimulation festgestellt worden. Ein Vorteil der STN-THS gegenüber der GPi-THS ist allerdings die höhere Einsparung dopaminerger Medikation und die damit verbundene Reduktion dopaminerger Nebenwirkungen sowie die niedrigere erforderliche Stimulationsamplitude zur Symptomreduktion, was in einer längeren Lebensdauer der Stimulatorbatterie resultiert. Die pallidale Stimulation reduziert hingegen therapieinduzierte Dyskinesien stärker als die STN-Stimulation. In einer multi-zentrischen allerdings ungeblindeten Studie wurden 91 IPS-Patienten mit STN-Stimulation und 36 mit GPi-Stimulation eingeschlossen und bis sechs Monate nach der THS-OP evaluiert (DBS for PD Study Group, 2001). Allerdings wurden die Patienten in dieser Studie auch nicht randomisiert in die verschiedenen Zielpunkt-Gruppen eingeteilt, wodurch ein kontrollierter Vergleich zwischen beiden Zielpunkten verhindert wurde. Im postoperativen Verlauf zeigten sich sowohl unter GPi- als auch STN-Stimulation eine signifikante Reduktion der motorischen Symptomatik. Beruhend auf Erfahrungswerten bescheinigen die Autoren der STN-Stimulation allerdings eine Überlegenheit und eine höhere Reduktion der dopaminergen Medikation. Diese Vorteile erkaufen sich mit einer relativ höheren Rate an nicht-motorischen Nebenwirkungen (Voon et al., 2006). Eine einzige randomisierte Studie, die STN gegen GPi verglichen hat, zeigte keine signifikanten Unterschiede in der motorischen Verbesserung zwischen der Stimulation in den verschiedenen Zielpunkten. Allerdings wurden lediglich 10 STN versus 10 GPi verglichen, wodurch insgesamt eine zu geringe statistische Aussagekraft vorlag, um kleine Unterschiede zu detektieren (Anderson et al., 2005). Eine etwas größere randomisierte prospektive Studie bei THS-Patienten mit IPS, die unizentrisch durchgeführt wurde, berichtet keine signifikanten Unterschiede bei Stimmung und Kognition zwischen STN- und GPi-THS im 7-monatigen postoperativen Beobachtungszeitraum (Okun et al., 2009). Anhand desselben Patientenkollektivs berichten Zahodne et al. (2009) allerdings, dass Patienten mit GPi-Stimulation in einigen Subskalen zur Lebensqualität (z.B. Mobilität, Tätigkeiten des täglichen Lebens und „emotionales Wohlbefinden“) ein besseres Ergebnis berichten als bei STN-Stimulation. Hierbei ist anzumerken, dass in dieser Studie ausschließlich Fälle mit unilateraler THS eingeschlossen wurden. Es ist somit nicht eindeutig geklärt, ob bilaterale THS ein höheres Risiko für nicht-motorische Nebenwirkungen birgt (Voon et al., 2006).

Bisher liegen also keine Auswertungen randomisierter kontrollierter Studien vor, die generell die Überlegenheit der Stimulation im STN gegenüber der pallidalen Stimulation belegen (Vitek, 2002). Erste Ergebnisse einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie an einem größeren Kollektiv wurden von

Weaver et al. (2009) veröffentlicht. Hier wurden in der sechsmonatigen Nachuntersuchung jedoch primär die medikamentös optimierte Behandlung der tiefen Hirnstimulation bei IPS gegenüber gestellt und dabei die STN-Gruppe mit der GPi-Gruppe als THS-Gruppe zusammengefasst, wobei keine Aussage über Unterschiede zwischen den beiden Zielpunkten der Gruppen getroffen wurde. Aus einer weiteren Nachuntersuchung sind diese Daten jedoch gegen Anfang des Jahres 2010 zu erwarten.

1.4.2 Nicht-motorische Nebenwirkungen

Im folgenden liegt der Fokus auf dem STN, da dieser sich als Zielpunkt der Wahl bei IPS etabliert hat und außerdem nicht-motorische Nebenwirkungen bei der STN-THS relativ häufiger als bei alternativen Zielpunkten auftreten.

Motorische Wirkungen und Nebenwirkungen bei der STN-THS sind bereits in mehreren randomisierten prospektiven Studien gründlich untersucht worden (Krack et al., 2003; Benabid et al., 2009). Vergleichsweise seltener sind veröffentlichte Untersuchungen über nicht-motorische Nebenwirkungen. Jedoch ist in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme von Berichten über den Einfluss der STN-THS auf kognitive und affektive Verhaltensänderungen zu verzeichnen (für eine Übersicht siehe Voon et al., 2006). Neben Einzelberichten mit teilweise gegensätzlichen Ergebnissen gibt es dennoch neuropsychologische und neuropsychiatrische Symptome, die konsistent und studienübergreifend berichtet werden. Hierzu zählen vor allem Störungen der Wortflüssigkeit (Wojtecki et al., 2006) und Störungen exekutiver Funktionen (z.B. Antwortunterdrückung im Stroop-Test; Witt et al., 2008) als Beispiele neuropsychologischer Nebenwirkungen. Diese kognitiven Einschränkungen, die bei einem Teil der IPS-Patienten unter STN-THS experimentell nachweisbar sind, haben nur eine sehr geringe Alltagsrelevanz.

Den neuropsychiatrischen Nebenwirkungen kommt hingegen eine größere Bedeutung zu. An einem Patientenkollektiv einer kanadischen Studie wurde gezeigt, dass depressive Störungen bei IPS-Patienten nach erfolgreicher THS im STN einen höheren Einfluss auf die Lebensqualität haben als die Verbesserung der motorischen Symptome (Tröster et al., 2003). An affektiven Nebenwirkungen werden emotionale Labilität, manische und depressive Störungen bis hin zu suizidalem Verhalten berichtet (Houeto et al., 2002; Bejjani et al., 1999; Voon et al., 2008; Tommasi et al., 2008), ohne dass es dafür bisher überzeugende prädiktive Faktoren gibt. Es ist noch ungeklärt, ob z.B. eine präoperativ bestehende depressive Störung ein Risikofaktor für postoperativ auftretende Depressionen ist. Houeto et al. (2002) berichten, dass ca. ein Drittel einer retrospektiv erfassten Kohorte (N=24) von

IPS-Patienten mit Depressionen nach THS bereits depressive Störungen in der präoperativen Anamnese angaben. Bei einer gleich großen Studiengruppe in einer anderen Untersuchung konnte ein derartiger Zusammenhang nicht gezeigt werden (Berney et al., 2002).

Affektive Störungen bei IPS-Patienten unter STN-THS sind oft multifaktoriell begründet und lassen sich nicht notwendigerweise alleinig auf die Stimulation zurückführen. Die affektiven Störungen können in Abhängigkeit des zeitlichen Auftretens ätiologisch in frühe und späte Störungen eingeteilt werden. Die frühen Störungen treten in den ersten Wochen und Monaten nach der THS-OP auf und sind wahrscheinlich auf THS-induzierte Beeinflussung der Therapie-Einstellung der IPS-Patienten zurückzuführen. Mehrere Ursachen für depressive Störungen kommen dabei in Betracht: Die psychotropen Eigenschaften von Dopamin und die Reduktion der dopaminergen Medikation bei wirksamer THS können ein Dopamin-Entzugssyndrom auslösen, das sich klinisch in einer apathischen oder depressiven Störungen äußern kann, was aber durch Erhöhung der dopaminergen Medikation wieder rückläufig ist (Volkman et al., 2001).

Jedoch gibt es auch zahlreiche Fallberichte, die reproduzierbare affektive Verhaltensänderungen bei IPS-Patienten unmittelbar bei eingeschalteter STN-THS und deren Remission bei ausgeschaltetem Stimulator berichten (Funkiewiez et al., 2003; Herzog et al., 2003; Mallet et al., 2007; Tommasi et al., 2008), was den Einfluss des STN und dessen unmittelbare Umgebung auf affektives Verhalten unterstreicht. Die Elektrodenkontakte, die bei diesen Patienten affektive Störungen auslösten, waren zumeist nicht dieselben Kontakte, die eine optimale motorische Verbesserung erreichten. Bejjani et al. (1999) berichten, dass bei einer Patientin mit STN-Elektroden eine akute Depression auszulösen war, wenn Elektrodenkontakte gewählt wurden, die kaudal vom STN in der SNr lagen, wodurch laut der Studie nigrothalamische Fasern stimuliert wurden. Meist sind diese akuten affektiven Störungen jedoch durch Auswahl anderer Elektrodenkontakte gut zu reduzieren.

Spät auftretende affektive Störungen, d.h. also mehrere Monate bis Jahre nach der THS-OP, sind am ehesten auf eine Krankheitsprogression der neurodegenerativen Veränderungen zurückzuführen. Ferner ist eine erschwerte Wiederanpassung in das soziale Umfeld bei wiedererlangter Autonomie durch die effektive THS als ein wichtiger Faktor bei der Genese von depressiven Episoden im Langzeitverlauf diskutiert worden. Diese soziale Maladaptation, die zu familiären Missständen führen kann, wird durch eine oft auftretende Änderung der lang etablierten Rollenverteilung zwischen IPS-Patienten und deren Partnern, von denen sie mit fortschreitender Krankheit abhängig waren, erklärt (Houeto et al., 2002).



Abbildung 1.5: Beispiel der sechs basalen emotionalen Gesichtsausdrücke. *Pictures of Facial Affect* nach Ekman und Friesen (1976).

1.5 Emotionale Verarbeitung bei IPS

Die neurodegenerativen Veränderungen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom erfassen neben dem nigrostriatalen dopaminergen System auch die dopaminergen mesolimbischen und mesokortikalen Bahnen. Eine gestörte neuronale Verarbeitung in den jeweiligen limbischen Projektionsgebieten ist die Folge. Dadurch ist verständlich, dass das IPS keine rein neurologische Bewegungsstörung ist, sondern im Gesamtbild eine *neuropsychiatrische* Erkrankung darstellt (Ehrt und Aarsland, 2005). Ein Hauptmerkmal bei vielen neuropsychiatrischen Erkrankungen ist eine gestörte emotionale Wahrnehmung und Verarbeitung.

Untersuchungen der emotionalen Verarbeitung ziehen häufig einen Test auf Erkennung von emotionalen Gesichtsausdrücken heran. Bei diesen Tests wird geprüft, ob die Versuchsperson in der Lage ist, zwischen zwei oder mehreren der insgesamt sechs basalen emotionalen Gesichtsausdrücken zu unterscheiden (Abb. 1.5). Gesichtsausdrücke dieser sechs sogenannten Basis-Emotionen, nämlich Überraschung, Ekel, Freude, Furcht, Wut und Trauer finden sich kulturübergreifend bei allen Menschen (Ekman, 1992). Patienten mit Läsionen im limbischen Netzwerk schneiden hierbei schlechter ab, wie am Beispiel einer Patientin mit bilateraler Amygdala-Läsion deutlich wird, die selektiv Gesichter, die Furcht ausdrückten, nicht als solche erkannte (Adolphs et al., 2005). Patienten mit Basalganglien-Erkrankungen wie z.B. IPS-Patienten und Patienten mit Chorea Huntington (HD) zeigen bei diesem Test ebenfalls Defizite. Jedoch sind hier die Ergebnisse der bisherigen Studien

uneinheitlich (Dujardin et al., 2004a; Sprengelmeyer et al., 2003; Schroeder et al., 2004). Eine gemeinsame Beobachtung sowohl bei IPS als auch bei HD ist aber die Einschränkung des Erkennens von negativen emotionalen Gesichtsausdrücken (Johnson et al., 2007), wie z.B. Furcht, Ekel, Wut oder Trauer, von denen allerdings ‚Ekel‘ am häufigsten nicht erkannt wird. Die genauen Hirnstrukturen, die für die verschiedenen emotionalen Ausdrücke zuständig sind, sind bisher nicht vollständig aufgeklärt. Verschiedene Teile des limbischen Netzwerks könnten eine Rolle spielen. In den bisherigen Studien zeigen sich spezifische Aktivitätsänderungen bei der Wahrnehmung emotionaler Gesichtsausdrücke im ventralen Striatum, der Amygdala, dem orbitofrontalen Kortex, der Inselrinde und dem ACC. Einige Areale scheinen spezifischer auf bestimmte Basis-Emotionen zu reagieren, wie z.B. die Inselrinde bei der Wahrnehmung von ekelerregten und die Amygdala bei furchterregten Gesichtsausdrücken, jedoch gibt es auch hier Überlappungen.

Die Defizite bei der Verarbeitung negativer emotionaler Stimuli könnten bei IPS-Patienten mit einer gestörten Funktion der Amygdala assoziiert sein (Tessitore et al., 2002). Dies äußerte sich bei den Patienten in einer reduzierten Aktivierung der Amygdala bei der Präsentation von furchterregten Gesichtern im Vergleich zu gesunden Probanden. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangen Bowers et al. (2006). Anders als Tessitore et al. (2002) haben sie eher subjektives emotionales Erleben bei den Patienten untersucht (Britton et al., 2006). Dafür haben sie sich emotionaler Stimuli aus dem *International Affective Picture System* (IAPS; Lang et al., 2001) bedient. Das IAPS ist in der Emotionsforschung weit verbreitet und enthält rund 1000 Fotos mit sehr heterogenen Motiven (Abb. 3.2, S. 28, Details in Abschnitt 3.5.1), die für die emotionalen Dimensionen Valenz und Arousal normiert sind. Bowers et al. (2006) haben die Präsentation emotionaler (positive und negative) und neutraler Stimuli mit einer Schreckreflexreaktion gepaart und herausgefunden, dass bei IPS-Patienten im Gegensatz zu Gesunden der Schreckreflex (*startle reflex*) im Beisein negativer oder furchterregender Emotionen nicht verstärkt wird. Die Patienten bewerteten die aversiven Bilder als weniger emotional erregend im Vergleich zu den Bewertungen der gesunden Kontrollprobanden. Die behaviorale Bewertung der Valenz unterschied sich jedoch nicht zwischen den Gruppen, so dass die Autoren folgern, dass bei erhaltener Kategorisierung der Valenz der verschiedenen Stimuli (positiv, neutral und negativ) die negativen Stimuli jedoch nur eine abgestumpfte (*blunted*) emotionale Reaktion bei den Patienten hervorriefen, die sich möglicherweise auf eine gestörte Amygdalafunktion zurückführen lässt.

Die Erkennung von emotionalen Gesichtsausdrücken könnte außerdem von einem physiologischen Dopamin-Metabolismus abhängig sein. In der Studie zur Erkennung von emotionalen Gesichtsausdrücken von Sprengelmeyer et al. (2003) schneiden IPS-Patienten nach Einnahme von L-Dopa besser ab als IPS-Patienten im medikamentösen OFF. Allerdings waren auch die Patienten im ON weniger akkurat als gesunde gleichaltrige Kontrollpersonen. Letzteren Unterschied sehen die Autoren eher in der weiter fortgeschrittenen Erkrankung der ON-Gruppe und in einer reduzierten räumlichen Kontrastsensitivität, die in der ON-Gruppe signifikant größer als in der OFF-Gruppe sowie bei den Kontrollen ausgeprägt war und die dadurch möglicherweise einen höheren Schwierigkeitsgrad darstellte.

Abgesehen von der Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke spielt Dopamin auch bei subjektivem emotionalen Erleben eine Rolle. So berichten Drevets et al. (2001) über einen Zustand von Euphorie, der sich bei gesunden Probanden nach Einnahme von Amphetaminen einstellte. Das euphorisierende Gefühl war bei den Probanden mit einer Aktivitätszunahme im ventralen Striatum assoziiert. IPS-Patienten lassen sich nach Gabe von L-Dopa eher in eine positive Stimmung versetzen (Schneider et al., 2003). Funkiewiez et al. (2003) berichten über einen stimmungshebenden Effekt von L-Dopa bei IPS-Patienten, der den Effekten von Amphetaminen gleicht, gemessen an der ARCI-Skala (*Addiction Research Center Inventory*), die zur Erfassung psychotroper Effekte bei Substanzmißbrauch dient. Anhand dieser behavioralen Studienergebnisse wird der affektmodulierende Effekt von Dopamin deutlich, dessen genauer Mechanismus auf neuronaler Ebene jedoch bisher nicht genau geklärt ist.

Zuletzt hat sich neben den bisher erwähnten pharmakologischen und krankheits-assoziierten Einflüssen auf die emotionale Verarbeitung anhand von Studien bei THS-Patienten auch gezeigt, dass Modulationen im STN einen Einfluss auf die Erkennung von Gesichtsausdrücken haben. IPS-Patienten zeigen drei Monate nach der THS-OP ein erhöhtes Defizit beim Erkennen negativer Gesichtsausdrücke im Vergleich zum präoperativen Zustand (Dujardin et al., 2004b). Dieser Effekt wird in der Studie durch den störenden Einfluss der THS auf das limbische Subareal im STN erklärt und konnte für die Emotion „Furcht“ von einer weiteren Arbeitsgruppe bestätigt werden (Le Jeune et al., 2008). Letztere Studie zeigte darüber hinaus, dass die Stimulation im STN mit einem erniedrigten Glukose-Metabolismus im orbitofrontalen Kortex (OFC) assoziiert ist, wodurch sich möglicherweise die Einschränkungen bei der Erkennung von furchterregten Gesichtern erklären lässt (Adolphs, 2002). Diese Hypothese wurde bei dem Patientenkollektiv allerdings nicht durch eine Bedingung ohne THS überprüft, so dass letztlich nicht geklärt

werden konnte, ob das Defizit direkt durch die Stimulation oder möglicherweise durch eine Reduktion der dopaminergen Medikation oder andere Faktoren im postoperativen Verlauf verursacht wurde.

1.6 Lokale Feldpotentiale

Die revolutionären Arbeiten von Hans Berger und die Entwicklung des Elektroenzephalogramms (EEG) haben entscheidend dazu beigetragen, Erkenntnisse über die Funktionen des zerebralen Kortex am Gesunden wie am Patienten zu gewinnen (Berger, 1929). Im Gegensatz dazu war der Wissenszuwachs über subkortikale Strukturen wegen der schwierigeren Zugänglichkeit spärlicher. Aussagen über deren Funktionen beruhten meist auf Läsionsstudien bei Patienten, auf Bildungsstudien mit oft niedriger zeitlicher Auflösung oder auf Rückschlüssen von invasiven Zelleitungen am Tiermodell.

In den letzten zehn Jahren konnten jedoch viele neue Erkenntnisse über die subkortikale neuronale Verarbeitung gewonnen werden. Dieser Wissenszuwachs ist zu einem großen Teil der Renaissance der funktionellen Neurochirurgie zu verdanken. Bei Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen wie z.B. Morbus Parkinson, Dystonie, Epilepsie und seit kürzerem auch bei psychiatrischen Indikationen wie schwere Depression oder Zwangsstörungen wurde die THS erfolgreich als Therapie eingesetzt (Kupsch et al., 2006; Theodore und Fisher, 2004; Lozano et al., 2008). Bei diesen Patienten konnte neben der Behandlung der Grunderkrankung auch die Möglichkeit genutzt werden, über die Stimulationselektroden die neuronale Aktivität aus tief gelegenen Kernstrukturen abzuleiten, die sonst bei Messungen am Menschen nicht zugänglich sind (für eine Übersicht siehe Kringelbach et al., 2007).

Für die Ableitung neuronaler Aktivität aus tief gelegenen Hirnstrukturen existieren prinzipiell zwei Möglichkeiten: Zum einen können über eine Mikroelektrode intraoperativ die Aktivität einzelner Neurone oder kleiner Neuronengruppen in Form von überschwelligem Aktionspotentialen (*single-/multi-unit activity*, SUA/MUA) aufgezeichnet werden. Zeitgleich können lokale Feldpotentiale (LFP), die synchrone unterschwellige synaptische Aktivität widerspiegeln, aufgezeichnet werden. Die Frequenz der SUA ist dabei in der Regel eine Größenordnung höher als die der LFP, so dass über Filtereinstellungen eine zeitgleiche Ableitung von SUA (Hochpassfilter bei 500 Hz) und LFP (Tiefpassfilter bei 150 Hz) über dieselbe Elektrode möglich ist. Um die OP-Zeit für den Patienten nicht übermäßig zu verlängern, ist das Zeitfenster für intraoperative Ableitungen jedoch sehr begrenzt.

In einigen neurochirurgischen Zentren werden die implantierten THS-Elektroden zunächst noch nicht mit dem Impulsgeber verbunden, sondern bleiben einige Tage externalisiert, bevor sie in einer zweiten Operation an den batteriebetriebenen Impulsgeber angeschlossen werden. Über die externalisierten Elektrodenkabel kann die Wirksamkeit der THS im klinischen Hintergrund überprüft werden und so gegebenenfalls einen Hinweis auf eine nötige Feinkorrektur der Elektrodenlage geben, die in der zweiten Operation noch realisiert werden kann. Darüberhinaus ergibt sich durch die Externalisierung die einmalige Gelegenheit, neuronale Aktivität direkt aus tiefer gelegenen Hirnstrukturen bei wachen und vollständig kooperativen Patienten abzuleiten. Anders als bei den intraoperativen Mikroableitungen gibt es bei den postoperativ durchgeführten LFP-Ableitungen weniger zeitliche Limitationen.

Die Analyse von LFP-Ableitungen hat sich als außerordentlich aufschlussreich erwiesen, da hierdurch Aussagen über die Dynamik der Modulation neuronaler Aktivität in hoher zeitlicher Auflösung getroffen werden können, während der Patient spezifische motorische, kognitive oder affektive Aufgaben durchführt. Diese Methode ist auch in der vorliegenden Arbeit verwendet worden. Das so aufgezeichnete Rohsignal kann durch verschiedene Methoden weiter analysiert werden. Mit Hilfe von frequenz-analytischen Verfahren ist das Signal in unterschiedliche Frequenzbänder zerlegbar, um ereignis-korrelierte Modulationen der Signalamplitude (*Power*) auszuwerten. Über diese und ähnliche Verfahren konnten Modulationen in den einzelnen Frequenzbändern mit spezifischen Funktionen in Verbindung gebracht werden. So wurde beispielsweise die Modulation der Aktivität im β -Frequenzband (13–35 Hz) in der Kortex-Basalganglien-Schleife mit motorischer Verarbeitung assoziiert (Cassidy et al., 2002; Kühn et al., 2004). Eine pathologisch erhöhte Aktivität von β -Oszillationen im Kortex-Basalganglien-Netzwerk spielt wahrscheinlich eine wesentliche Rolle bei hypokinetischen Bewegungsstörungen wie dem IPS (Kühn et al., 2006). Kurze Phasen erhöhter Synchronizität im γ -Band (35–100 Hz) wurden während höherer integrativer Verarbeitung (*binding*) verteilter neuronaler Netzwerke beobachtet (Buzsáki, 2006; Engel und Singer, 2001) und konnten auch in den BG bei Bewegungsdurchführung nachgewiesen werden (Brücke et al., 2008).

Änderungen der Amplituden im Alphaband (8–12 Hz) sind mit einer Reihe von spezifischen und unspezifischen Funktionen und Zuständen in Verbindung gebracht worden. In seiner Erstbeschreibung beobachtete Hans Berger (1929) bei EEG-Ableitungen vom menschlichen Skalp, dass die Amplitude der α -Aktivität in Ruhe bei geschlossenen Augen über dem okzipitalen Areal deutlicher größer war als bei geöffneten Augen. Dies führte ursprünglich zu der Annahme, dass

Alpha-Oszillationen eine Art von Ruheaktivität oder Grundrhythmus des visuellen Kortex widerspiegeln. Seither ist eine immense Anzahl von EEG-Studien mit verschiedensten Paradigmen durchgeführt worden, die den Modulationen im Alphaband spezifischere Funktionen bei sensomotorischer, kognitiver und affektiver Verarbeitung attribuieren. Ein gemeinsames Merkmal dieser Studien ist die Beobachtung, dass Alphaaktivität weit verteilt im Kortex spontan in Ruhe auftritt und aufgabenspezifisch (bzw. ereignis-korreliert) abgeschwächt bzw. *blockiert* (Alpha-Blockade) wird (Başar et al., 1997).

Pfurtscheller und Lopes da Silva (1999) haben auf dem Gebiet der Analyse von induzierten Alpha-Modulationen das Konzept der ereignis-korrelierten Desynchronisation (*event-related desynchronisation*, ERD) bzw. Synchronisation (ERS) eingeführt. Hierbei wird zunächst die frequenz-spezifische Leistung (*Power*) als Maß der Synchronizität errechnet. Anschließend werden ERD und ERS immer in Referenz auf eine Grundaktivität (*baseline*) berechnet und ergeben so die ereignis-korrelierten Power-Änderungen (s. Abschnitt 3.6.3).

In EEG-Studien, bei denen die Probanden selbst-initiierte und stimulus-ausgelöste Finger- oder Fußbewegungen durchführten, konnten Pfurtscheller (2003) ein ERD im Alpha-Bereich über der motorischen Zentralregion im Hand- bzw. Fußareal während der Bewegungen beobachten. Im Allgemeinen wird die ERD im Alpha- und Betabereich als Korrelat einer aktivierten Kortexregion angesehen. Eine ERS wird im Gegensatz dazu als inhibitiertes Areal interpretiert. So berichtet Pfurtscheller (2003), dass in den umliegenden Arealen auch eine ERS zu beobachten ist, die zusammen mit der ERD wahrscheinlich das Phänomen der lateralen Inhibition oder *centre-surround inhibition* darstellt.

1.7 Elektrophysiologie der emotionalen Verarbeitung

Die zuvor genannten Konzepte der ERD und ERS sind aus EEG-Studien bei motorischer Verarbeitung hergeleitet worden. Motorische Paradigmen sind sehr gut zu kontrollieren und bewegungsspezifische Parameter lassen sich in Isolation modifizieren und untersuchen. Wie sieht es nun bei EEG-Studien zu nicht-motorischer Verarbeitung aus? Lassen sich mit den Konzepten der ERD und ERS auch kortikale Prozesse bei affektiver Verarbeitung beschreiben?

Zunächst ist der Versuchsaufbau bei Studien zur emotionalen Verarbeitung auf komplexe Weise verschieden von Studien zur motorischer Verarbeitung, bei denen man Bewegungen oft verlässlich beobachten und objektivieren kann. Emotionen lassen sich nicht messen wie Muskelbewegungen. Die interindividuelle Variabi-

lität auf emotionale Stimuli zu reagieren kann bedeutend sein. Neben subjektiv behavioralen Evaluationsmethoden gibt es allerdings auch indirekte Methoden, die sich zur Objektivierung der emotionalen Verarbeitung eignen. Hierzu zählt die Erfassung von Änderungen vegetativer Funktionen wie Puls, Blutdruck und Hautleitfähigkeit. Ferner ist die Zunahme der EMG-Aktivität von bestimmten Gesichtsmuskeln (*M. orbicularis oculi*, *M. zygomaticus* und *M. corrugator*) mit emotionaler Erregung assoziiert. Diese Muskelbewegungen sind in der Initialphase von der bewußten Kontrolle weitestgehend entkoppelt, so dass sie ein gutes Maß emotionaler Erregung darstellen (Dimberg, 1990). Eine umfassende Übersicht über peripher gemessene körperliche Veränderungen während emotionaler Stimulation liefern Bradley et al. (2001a). Ferner spielen die Stimuli zur Emotionsinduktion eine entscheidende Rolle. In der Regel werden auditorische oder visuelle und seltener haptische Stimuli im Labor verwendet, um bei Probanden emotionale Erregung auszulösen. Mittlerweile gibt es für jede Stimulusmodalität umfangreiche und validierte Datensätze. In dieser Arbeit sind Bilder aus dem zuvor erwähnten IAPS verwendet worden (Details in Abschnitt 3.5.1).

Bei kortikalen EEG Ableitungen zeigt sich eine ERD im oberen Alpha-Bereich (10–12 Hz) über posterioren Arealen bei emotionalen im Gegensatz zu neutralen Stimuli (Aftanas et al., 1996, 2001). Ähnliche Ergebnisse werden von Kemp et al. (2002) berichtet. Das Zeitfenster der maximalen Diskriminierung zwischen emotionalen (angenehmen und unangenehmen) und neutralen Stimuli beträgt 1–2 Sekunden nach Stimuluspräsentation mit einer Spitze bei ca. 1,5 Sekunden. Unangenehme Stimuli zeigten links und rechts frontal, angenehme Stimuli dagegen okzipital eine signifikante Reduktion der Alpha-Power. Veränderungen der Alpha-Power können auch mit erhöhter Latenz und mit längerer Dauer auftreten, wie Krause et al. (2000) in einer Studie nachgewiesen haben, in der die Probanden 5 Minuten lange emotionale oder neutrale Filmsequenzen verfolgten.

Schließlich konnten Kühn et al. (2005) erstmals beim Menschen zeigen, dass die neuronale Aktivität im STN-Areal während emotionaler Verarbeitung moduliert wird. In dieser Studie wurden 10 Patienten mit IPS untersucht, denen bilateral Elektroden zur THS in den STN implantiert wurden. Die über die Elektroden abgeleiteten lokalen Feldpotentiale ergaben eine ERD im Alpha-Bereich mit einer maximalen Modulation im Zeitfenster 1–2 Sekunden nach emotionalen Stimuli aus dem IAPS. Bei der Präsentation von neutralen Stimuli trat im Gegensatz dazu keine signifikante Änderung der Alpha-Power im Vergleich zur Baseline auf. Ebenso wenig zeigten sich Änderungen der Aktivität im Beta-Frequenzbereich nach Präsentation der Stimuli. Die subthalamische Alpha-ERD eignet sich also

als Maß der Aktivitätsänderung bei emotionaler Verarbeitung. Ungeklärt blieb jedoch, ob die Modulation der Alpha-ERD eher eine Funktion der emotionalen Valenz oder des emotionalen Arousals ist. In der Studie von Kühn et al. (2005) wurden angenehme und unangenehme Stimuli aus dem IAPS mit etwa gleich hohen Arousalwerten ausgewählt. Eine weiterführende Studie ging dieser Frage nach. Brücke et al. (2007) haben bei gleichem Versuchsaufbau bei 9 IPS-Patienten LFPs aus dem STN abgeleitet, während den Patienten angenehme emotionale Stimuli präsentiert wurden, die sich in der Dimension Arousal von einander unterschieden (hohes Arousal vs. niedriges Arousal), aber in der Dimension Valenz angeglichen waren. Das Ausmaß der Alpha-ERD unterschied sich nicht signifikant zwischen den emotionalen Stimuli mit hohem und niedrigem Arousal, jedoch konnte erneut ein unterschiedlicher Effekt der Valenz (angenehm vs. neutral) festgestellt werden.

Die Alpha-ERD im STN spiegelt also eher valenz-spezifische als arousal-spezifische Aktivität wider. Diese Hypothese wird weiter durch den Befund gestützt, dass das Ausmaß der Alpha-ERD im STN signifikant mit der behavioralen Bewertung der Stimuli durch die Patienten korrelierte. Die Korrelation zeigte sich für die Dimension Valenz, jedoch nicht für die Dimension Arousal (Brücke et al., 2007). Diese beiden LFP-Studien zur emotionalen Verarbeitung im STN bei IPS-Patienten liefern direkte Hinweise, dass der STN in eine limbische Schleife integriert und an der Verarbeitung emotionaler Stimuli beteiligt ist. Unbeantwortet bei Kühn et al. (2005) und Brücke et al. (2007) blieb die Frage, welchen Einfluss etwaige affektive Störungen der Patienten auf das Ausmaß der Alpha-ERD hatte.

Nach diesen Befunden stellen sich folgende Fragen: Zeigen Patienten mit depressiven Symptomen eine verminderte subthalamische Aktivität auf emotionale Stimuli? Oder reagieren Patienten ohne depressive Symptome mehr auf positive Reize, wohingegen depressive Patienten mehr auf negative Reize reagieren? Welchen Einfluss hat Dopamin – ein Transmitter mit zentraler Funktion im limbischen System – auf die emotionale Verarbeitung bei IPS-Patienten? Diesen Fragen soll in der vorliegenden Arbeit nachgegangen werden.

Kapitel 2

Fragestellung

Der STN ist eine Struktur mit zentraler Bedeutung in der Pathophysiologie und Therapie beim idiopathischen Parkinsonsyndrom. Es ist erläutert worden, dass die Modulationen der subthalamischen Aktivität durch L-Dopa oder durch tiefe Hirnstimulation Auswirkungen auf affektives Verhalten haben kann. In vorausgegangen Studien konnte bereits etabliert werden, dass Änderungen der subthalamischen Aktivität auf emotionale Stimuli mit Hilfe lokaler Feldpotentiale messbar sind. In Anknüpfung an bisherige Studien sollen in dieser Arbeit folgende Hypothesen überprüft werden:

Erste Arbeitshypothese

Dopamin beeinflusst die emotionale Reizverarbeitung in den Basalganglien bei IPS-Patienten. Die Modulation der ereignis-korrelierten Desynchronisation im Alphafrequenzband auf emotionale Stimuli im STN nimmt dopaminabhängig zu.

Zweite Arbeitshypothese

Die ereignis-korrelierte Desynchronisation im Alphafrequenzband im STN als Antwort auf emotionale Stimuli korreliert mit dem affektiven Zustand bei IPS-Patienten.

Kapitel 3

Patienten und Methoden

3.1 Auswahl der Patienten

In die empirische Untersuchung der Fragestellungen konnten insgesamt 23 IPS-Patienten eingeschlossen werden, die sich für die tiefe Hirnstimulation im Rahmen der Parkinsontherapie entschieden hatten. Alle Patienten haben die für neurochirurgische Eingriffe geltenden Einschlusskriterien (CAPSIT-PD Kriterien¹) erfüllt, die an der Neurologischen und Neurochirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin beziehungsweise an der Neurochirurgischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Wien für die THS-Therapie vorgesehen sind. Von besonderem Interesse für die THS-Therapie ist hierbei der Nachweis der L-Dopa-Responsivität im sogenannten L-Dopa-Test. Ferner ist der Ausschluss einer Demenz (Mattis-Demenz-Skala > 130) sowie der Ausschluss einer schweren depressiven Störung (BDI > 25) relevant. Die L-Dopa-Responsivität vor der OP ist ein guter klinischer Prädiktor für die erreichbare motorische Verbesserung (Charles et al., 2002) durch die STN-THS. Patienten mit bestehender Störung exekutiver Funktionen haben eine schlechtere Prognose nach der THS-Operation und haben ein höheres Risiko, ein postoperatives transientes Delir zu entwickeln (Pilitsis et al., 2005).

Eine tabellarische Übersicht der eingeschlossenen Patienten findet sich in Abschnitt 4.1 (Tabelle 4.3, S. 40).

¹Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (Defer et al., 1999)

3.2 Neuropsychiatrische Untersuchungen

Zu Verlaufsbeurteilung des neuropsychiatrischen und neuropsychologischen Status wurden an zwei Zeitpunkten eine Reihe von standardisierten Testskalen erhoben. Der erste Zeitpunkt ist der Zeitraum bei Aufnahme zur THS-OP und der zweite Zeitpunkt erfasst den Zeitraum der Wiedervorstellung nach etwa drei Monaten zur Kontrolle und Feineinstellung des THS-Impulsgenerators. Dabei sind folgenden Skalen verwendet worden:

- Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1961)
- State Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger et al., 1970)
- Young Mania Rating Scale (YMRS; Young et al., 1978)
- Mini Mental State Test (MMST; Folstein et al., 1975)

Da das Hauptaugenmerk auf eventuell auftretende affektive Störungen lag, überwiegen hier die neuropsychiatrischen Testskalen. Zur orientierenden Einschätzung der Kognition diente der Mini Mental State Test.

3.3 Elektrodenimplantation

In einem stereotaktischen neurochirurgischen Verfahren wurden den Patienten bilateral Stimulationselektroden (Modell-Nr. 3389[®], Medtronic, Minneapolis, MA, USA) in den STN implantiert. Die präoperative Planung des Trajektes, auf dem die Elektrode zum Zielpunkt vorgeschoben wird, basierte bei allen Patienten auf einem stereotaktischen CT und einem MRT, die digital miteinander verschmolzen wurden, um so optimale Kontraste zur Abgrenzung der einzelnen Kerngebiete in den BG zu erreichen. Mehrere Methoden gewährleisteten die korrekte Plazierung der Elektrode: Bei intraoperativ durchgeführten Mikroelektroden-Ableitungen bei den Patienten, die in Berlin operiert wurden, konnte der STN anhand seines charakteristischen Entladungsmusters der SUA sicher von der Umgebung abgegrenzt werden (vgl. Hutchison et al., 1998). Der Abgleich eines intraoperativ durchgeführten stereotaktischen Röntgenbildes mit den präoperativen Koordinaten trug zur Zielpunktverifikation der Stimulationselektrode mit bei. Nicht zuletzt die Wirksamkeit der intraoperativ durchgeführten Teststimulation gab Aufschluss über die korrekte Elektrodenlage im Zielgebiet.

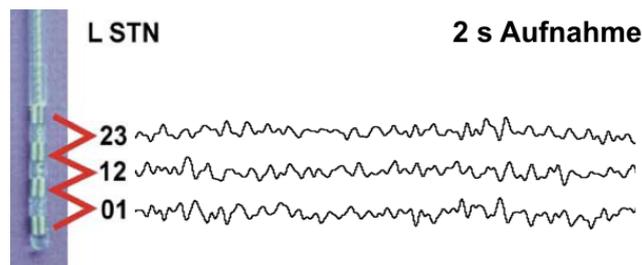


Abbildung 3.1: THS-Elektrode (Modell Nr. 3389) mit Beispiel bipolarer Ableitung.

3.4 Aufnahme subthalamischer neuronaler Aktivität

Zur Aufnahme der neuronalen Aktivität wurden die THS-Elektroden über spezielle Kabel an einen EEG-Verstärker angeschlossen (Digitimer D360, Digitimer Ltd., Welfordshire, UK). Die THS-Elektroden (Modell Nr. 3389) haben am distalen Ende vier freie zylinderförmige Kontakte mit einer Zylinderlänge von 1,5 Millimeter. Die Kontakte sind durch 0,5 Millimeter breite Isolierungen voneinander getrennt und der Reihenfolge nach nummeriert. Der am weitesten kaudal gelegene Kontakt trägt die Nummer 0 und der am meisten kranial gelegene die Nummer 3. Die Verschaltung zur Aufnahme der LFP erfolgt bipolar zwischen benachbarten Kontaktpaaren (0-1, 1-2 und 2-3, Abb. 3.1). Auf diese Weise ist anzunehmen, dass die aufgezeichnete Aktivität aus der unmittelbaren Nähe der Elektrodenkontakte stammt und keine Volumenstromleitung darstellt. Dies konnte in vorigen Studien durch Vergleiche der Kohärenzanalysen zwischen ipsi- und kontralateralen LFP-Signalen bekräftigt werden (vgl. Kühn et al., 2004, 2005).

Über eine Steuerungssoftware des Digitimer D360 werden der Verstärkungsfaktor auf 50.000 und Hochpass- und Tiefpassfilter auf 0,5 Hz bzw. auf 250 Hz eingestellt. Ein Analog-Digital-Wandler (1401plus, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) verarbeitet das auf diese Weise verstärkte Signal mit einer Abtastrate von 1,0 kHz. Vor der Aufnahme wird ein 50-Hz-Filter zugeschaltet, der Störfrequenzen herausfiltert, die durch das in Europa üblicherweise mit 50 Hz betriebene Wechselstromnetz hervorgerufen werden und die Signalqualität der Aufzeichnung beeinträchtigen können. Bei zwei IPS-Patienten (Patient Nr. 13, Patient Nr. 19) der Neurochirurgischen Klinik im Allgemeinen Krankenhaus in Wien wurde die neuronale Aktivität über die THS-Elektroden mit Hilfe eines mobilen kombinierten EEG-Verstärkers (Verstärkung $\times 100.000$) und AD-Wandlers (Diana Biopotential Analyzer, St. Petersburg, Russland, Abtastrate 1,5 kHz) abgeleitet. Die digitalisierten LFPs werden mit einer für die Aufzeichnung von Biosigna-



Abbildung 3.2: Beispiele aus dem IAPS für angenehme, neutrale und unangenehme Stimuli.

len spezialisierten Software (Spike2, CED, Cambridge, UK) visualisiert und für spätere offline-Analysen auf Datenträgern gespeichert. Hierbei wird jede Elektrodenverschaltung einzeln als Kanal abgespeichert, wodurch bei obiger Montage 6 LFP-Kanäle resultieren, die in der Spike2-Software mit dem Präfix STN und der jeweiligen Verschaltung gekennzeichnet sind: Der Kanal, der die LFPs zwischen Kontakt 1 und Kontakt 2 der rechten THS-Elektrode aufzeichnet, heißt demnach STNR12.

3.5 Paradigma

3.5.1 Stimuli

Als Stimuli zur Emotionsinduktion wurden Fotos (Abb. 3.2) aus dem International Affective Picture System (Lang et al., 2001) ausgewählt. Bilder aus dem IAPS bieten eine Fülle von verschiedenen Stimuli, die anhand einer validierten Bewertungsskala (Bradley und Lang, 1994) von mehreren Hundert Probanden in den emotionalen Dimensionen Valenz und Arousal mit hoher Test-Retest-Reliabilität bewertet wurden. Valenz bezieht sich hier auf ein Kontinuum, das von sehr unangenehm (Wert 1) über neutral (Wert 5) nach sehr angenehm (Wert 9) reicht. Arousal hingegen beschreibt das Ausmass der Erregung, das der Stimulus beim Betrachter hervorruft und reicht von kaum erregend (Wert 1) über mäßig erregend (Wert 5) bis sehr erregend (Wert 9). Für jeden Stimulus der IAPS-Kartei sind 2 Werte (Valenz und Arousal) angegeben. Eine dritte emotionale Dimension, die die IAPS-Metadaten ebenfalls angeben, ist die Dominanz. Sie beschreibt, inwieweit der Betrachter die Kontrolle über das induzierte Gefühl hat. Faktorenanalysen haben allerdings ergeben, dass die Dimension Dominanz keine nennenswert zusätzliche Diskriminierung zur Kategorisierung von Emotionen liefert (Hamm und Vaitl, 1993), sondern dass die Kombination von Valenz und Arousal ausreicht, um eine hohe Trennschärfe zwischen den Stimuli zu erreichen und bis zu 50% der Varianz der Eindrucksurteile der Probanden erklären kann. Daher wurden die Angaben für

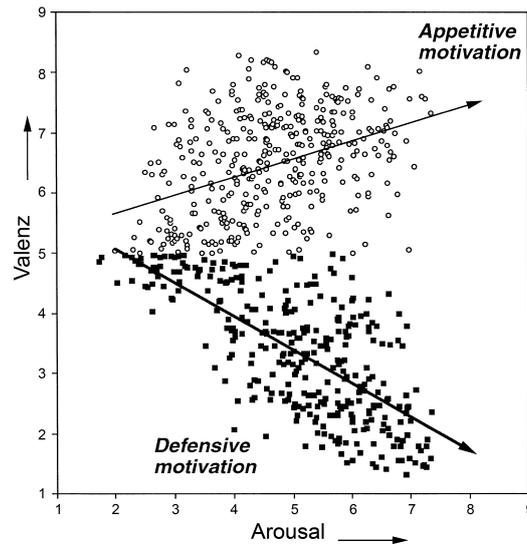


Abbildung 3.3: Verhältnis von Valenz (y-Achse) zu Arousal (x-Achse). Übernommen und modifiziert von Bradley et al. (2001b).

Dominanz nicht miteinbezogen. Anhand der IAPS-Metadaten lassen sich Datensätze zusammenstellen, die sich nur in einer der Dimensionen unterscheiden und in den anderen ähnlich bleiben. Die Dimensionen Valenz und Arousal sind allerdings nicht vollständig unabhängig voneinander. Dies wird deutlich, wenn man in einem zweidimensionalen Koordinatensystem die Bewertungen von Arousal und Valenz gegeneinander abträgt (Bradley et al., 2001b). Es ergibt sich eine Bumerang-förmige Streuung, aus der gelesen werden kann, dass neutrale Stimuli eine Häufung im niedrigen Arousal-Bereich (x-Achse) bilden, wohingegen angenehme und unangenehme Stimuli gleichermaßen eine höhere Streuung im Arousalbereich aufweisen und auch Extremwerte erzielen (Abb. 3.3).

Anhand der Valenzwerte der Stimuli lassen sich die IAPS-Stimuli grob in drei Gruppen einteilen: unangenehme (Valenz 1–3), neutrale (4–6) und angenehme (7–9) Stimuli. In den Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden je 27 Stimuli der drei emotionalen Valenz-Gruppen ausgewählt. Aus diesen 81 Stimuli wurden 3 Sets à 27 Bilder mit je 9 unangenehmen, 9 neutralen und 9 angenehmen Stimuli gebildet. Die Motive der Stimuli waren zwischen den Gruppen gleichermaßen verteilt und zeigten Menschen, Tiere, Naturaufnahmen und Gegenstände. Zusätzlich enthielt jedes Set drei identische Kontrollstimuli von neutraler Valenz, bei deren Erscheinen die Patienten angewiesen wurden, auf eine Taste zu drücken. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass die Patienten dem Paradigma aufmerksam folgten.

Die Mittelwerte der Valenz der drei ausgewählten Stimulusgruppen sind in Tabelle 3.1 aufgeführt. Anhand einer Stichprobe (N=15) des hier untersuchten Patientenkollektivs konnte gezeigt werden, dass eine hohe Übereinstimmung zwi-

schen den Normwerten der IAPS-Kartei und den Bewertungen durch die Patienten anhand einer ikonographischen Skala (SAM; Bradley und Lang, 1994) vorlag. Die Mittelwerte des Arousal unterschieden sich nicht für die angenehme und unangenehme Stimulusgruppen von einander ($p > 0,05$).

	IAPS	Patienten	p-Wert
PLS	7,77	7,46	0,17
NTR	5,07	5,22	0,50
UNPLS	2,37	2,43	0,82

Tabelle 3.1: Mittelwerte der Valenzgruppen. PLS = angenehm. NTR = neutral. UNPLS = unangenehm. Vergleich zwischen IAPS-Normalbewertung und Bewertung durch 15 IPS-Patienten. p-Werte anhand eines 2-seitigen t-Tests bei einer Stichprobe mit dem Mittelwert der IAPS-Bewertung als Referenz berechnet.

3.5.2 Ablauf des Experiments

3.5.2.1 Medikamentöse Bedingung

Die IPS-Patienten nahmen nach randomisierter Zuordnung entweder im OFF (N=10) oder im ON (N=13) teil, nachdem sie mündlich und schriftlich über die Studienteilnahme aufgeklärt worden sind. Die OFF-Bedingung ist in der vorliegenden Arbeit – analog zu Protokollen größerer Studien – durch einen Entzug der dopaminergen Medikation über Nacht definiert. Der Entzug über Nacht wird vor dem Hintergrund der kurzen Halbwertszeit von L-Dopa (ca. 90 min.) und der krankheitsspezifisch verkürzten Wirkdauer als ausreichend angesehen, um einen dopamin-depletierten Zustand zu erreichen. Länger wirksame Dopaminagonisten sind bei allen IPS-Patienten bereits eine Woche vor der THS-OP, also etwa 10 Tage vor Teilnahme an der Studie, abgesetzt und auf kurz wirksames L-Dopa umgestellt worden. Die ON-Bedingung ist definiert durch die Einnahme von 1–2 Tabletten Madopar LT (100–200 mg L-Dopa, 25–50 mg Benserazid, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen) ca. 30 Minuten vor Beginn der Messung. Alle Patienten gaben an, zu Beginn der Messungen nach Einnahme dopaminerger Medikation im „ON“ zu sein. Bei einigen Patienten, die zusätzlich anschließend noch an motorisch orientierten Paradigmen teilnahmen, wurde der ON-Status durch Erhebung des UPDRS-III Scores objektiviert.

3.5.2.2 Durchführung

Für die Dauer der Messung saßen die IPS-Patienten auf einem bequem gepolsterten Stuhl vor einem Arbeitstisch, auf dem ein 15-Zoll-Laptop zur Stimuluspräsentation

tion stand. Nach Anschließen der externalisierten Elektrodenkabel an die EEG-Verstärker, wurden die Patienten über den genauen Ablauf des Paradigmas sowie das Drücken der Taste auf jeden Kontrollstimulus instruiert. Es wurden drei Blöcke à 30 Stimuli (27 Zielstimuli und 3 Kontrollstimuli) gezeigt. Die Stimuli wurden in randomisierter Reihenfolge für jeweils 2,0 Sekunden angezeigt. Ein flexibles Inter-Stimulus-Intervall (ISI) von 5–8 Sekunden sollte eine zeitliche Bahnung der Erwartung des nächsten Stimulus verhindern. Während des ISI war ein schwarzes Fixationskreuz auf weißem Hintergrund zu sehen. Die Präsentationsreihenfolge der Blöcke geschah sowohl intraindividuell als auch interindividuell in pseudo-randomisierter Reihenfolge. Die auf diese Weise präsentierten Stimuli wurden als Rechteck-Impuls parallel zu den LFP-Ableitungen direkt in den AD-Wandler eingespeist, um die spätere ereigniskorrelierte Auswertung zu ermöglichen.

3.6 Datenverarbeitung

3.6.1 Verwendete Software

In der vorliegenden Arbeit ist folgende Software verwendet worden:

- Spike2 6.07 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK)
- Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)
- SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

3.6.2 Offline Datenanalyse

3.6.2.1 Präanalytik

Für die Untersuchung der Änderung der ereignis-korrelierten Alphaaktivität wurden die unter Abschnitt 3.4 beschriebenen Ableitungen mithilfe der Spike2-Software (Cambridge Electronic Design, 2009) auf eine Abtastrate von 500 Hz reduziert (*downsampling*). Dieser Schritt ist notwendig, um eine saubere Filterung im Alphafrequenzband zuzulassen. Eine hohe Eingangsabtastrate kann bei Bandpass-Filtern mit engem Fenster zu Verzerrungen des Signals im Filterbereich führen. Die Daten wurden im nächsten Schritt in der Spike2-Software im Alphafrequenzband gefiltert. Dafür wurde ein digitaler Filter mit endlicher Impulsantwort (*finite impulse response filter*, FIR-Filter) verwendet, der auf das Alphafrequenzband (8–12 Hz) zugeschnitten ist und eine Unterdrückung des Signalpegels um 3dB bei Frequenzen ≤ 6 Hz und ≥ 14 Hz erzielte. Das auf diese Weise gefilterte LFP-Signal

wurde anschließend quadriert und ergab so ein zeitlich hoch aufgelöstes Maß (2 ms) für die Änderung der Leistung (*power*) im Alphafrequenzband.

Anschließend wurden aus den Ereigniskanälen, die den Beginn und die Dauer der jeweiligen Stimuli als Rechteck-Impuls aufgezeichnet haben (s. 3.5.2.2), binäre Ereigniskanäle (0/1) mit einem Trigger (1) zum Zeitpunkt des Stimulusbeginns erstellt. Dabei wurden für die Kontrollstimuli keine Trigger gesetzt, unabhängig davon, ob der Patient auf Erscheinen des Kontrollstimulus mit Tastendruck reagierte oder nicht. Die mittlere Antwortrate auf die Kontrollstimuli lag bei den Patienten bei 93% (33–100%).

3.6.2.2 Artefaktbereinigung

Die relevanten Signalabschnitte (2 Sekunden vor Beginn eines Stimulus bis 2 Sekunden danach) wurden zunächst am Monitor auf Artefakte hin untersucht. Signalartefakte können z.B. durch willkürliche oder unwillkürliche Bewegungen der Patienten entstehen. Die Kriterien für Signalabschnitte, die als Artefakte markiert und entfernt wurden, sind nicht starr, lassen sich aber dennoch durch folgende Eigenschaften kennzeichnen: (1) Auslenkung der Amplitude über 3–4 Standardabweichungen der mittleren quadrierten Amplitude des Signals. (2) Eine sehr ähnliche Form dieser hochamplitudigen Potentiale über mehrere LFP-Kanäle. (3) LFP-Kanäle, die aufgrund technischer Probleme nur 50 Hz-Rauschen enthielten, wurden in Einzelfällen (Nr. 11, Kanal R23; Nr. 14, Kanal L23) nicht in die Datenanalyse miteinbezogen.

Nach Bereinigung der Artefakte wurden im Mittel 20 (13–27) angenehme, 19 (12–25) neutrale und 19 (13–26) unangenehme Stimuli für die weitere Berechnung verwendet.

3.6.3 Bestimmung der Alhapoweränderung

Die abhängige Variable, die bei den Patienten untersucht wurde, ist die ereigniskorrelierte Änderung der Power im Alpha-Band (8–12 Hz) als Maß subthalamischer neuronaler Aktivität (vgl. Abschnitt 1.6). Eine Zunahme der Power reflektiert eine ereignis-korrelierte Synchronisation (ERS) und eine Abnahme eine ereignis-korrelierte Desynchronisation (ERD).

Dafür wurde bei allen Patienten die durchschnittliche Änderung der Alphaaktivität für jede Valenzkategorie (angenehm, neutral und unangenehm) mithilfe einer Funktion von Spike2 (*waveform average*) berechnet. Die Mittelung geschieht hierbei anhand der zuvor gesetzten Trigger für jede Valenzkategorie mit einem

Zeitfenster von 2 Sekunden vor Stimulusbeginn bis 2 Sekunden nach Stimulusbeginn. Für die Berechnung der ereigniskorrelierten Desynchronisation (*event-related desynchronisation*, ERD) bzw. Synchronisation wurde die von Pfurtscheller und Lopes da Silva (1999) entwickelte Formel (3.1) verwendet. Die Abweichung der Alphaaktivität (A) wird hier in Prozent der Abweichung von der mittleren Grundaktivität (R) berechnet. Als Grundaktivität (*baseline*) gilt der Bereich 2 Sekunden vor Stimulus bis Stimulusbeginn.

$$\text{ERD\%} = [(A - R)/R] \times 100 \quad (3.1)$$

Zuerst wird von jedem Datenpunkt der Mittelwert der Baseline abgezogen, um einen eventuellen Gleichspannungsversatz (*DC offset*) zu kompensieren. Im nächsten Schritt dividiert man jeden so berechneten Datenpunkt durch den Mittelwert der Baseline, um das Verhältnis von Alphanpower im aktuellen Datenpunkt zur Baseline zu errechnen. Die anschließende Multiplikation mit 100 ergibt die Änderung in Prozent. Diese Berechnung wird für jeden der sechs LFP-Kanäle durchgeführt. Beruhend auf Voruntersuchungen (Kühn et al., 2005; Brücke et al., 2007) werden alle Datenpunkte im Zeitfenster 1–2 s nach Stimulusbeginn gemittelt und ergeben die abhängige Zielvariable.

Zur Veranschaulichung des zeitlichen Verlaufes wurden die kumulativen Änderungen der Alphanpower der LFPs berechnet (*cusums*). Dafür werden die baselinokorrigierten LFP-Daten (Gleichung 3.1) nacheinander aufaddiert. Bei dieser Darstellung der Ergebnisse sind Änderungen der Alphanpower im Vergleich zur Baseline gut zu erkennen. Eine positive Steigung der Graphen (z.B. in Abb. 4.2) bedeutet daher eine Zunahme der Alphaaktivität (entspricht ERS), wohingegen ein negativer Gradient eine Abnahme der Alphaaktivität (entspricht ERD) im Vergleich zur Baseline entspricht. Ein horizontaler Verlauf spiegelt analog dazu keinen Unterschied in der Alphaaktivität im Vergleich zur Baseline wider.

3.6.4 Auswahl der Elektrodenkontakte

Aus der in Abschnitt 3.6.3 beschriebenen Berechnung der Alphanpoweränderung ergeben sich für jede Valenzgruppe jeweils 6 Mittelwerte beruhend auf den 6 LFP-Kanälen. Für die weitere statistische Analyse wurden die Mittelwerte derjenigen Elektrodenkontaktpaare ausgewählt, die nach Mittelung über die emotionalen Valenzgruppen (angenehm und unangenehm) innerhalb einer Hemisphäre die am stärksten ausgeprägte ERD zeigten. Die postoperativen MRT-Bilder dienen darüber hinaus zur Überprüfung, ob die so ausgewählten Kontakte innerhalb

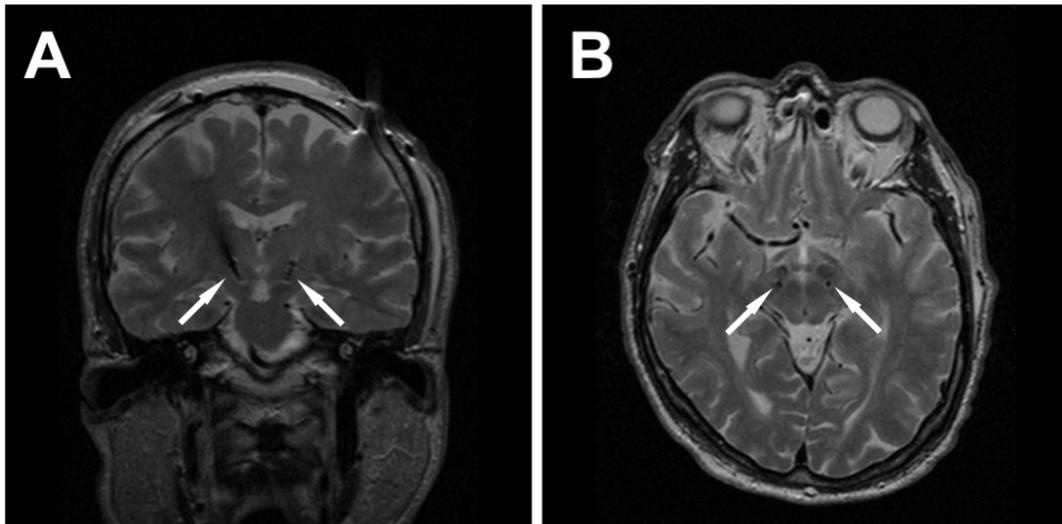


Abbildung 3.4: Repräsentatives postoperatives MRT (Patient Nr. 4). Elektrodenlage (↗) in symmetrischer Platzierung (A) im STN. Auf dem Horizontalschnitt (B) ist die dunkle Silhouette des STN anterior zu den Signalartefakten der Elektroden gut zu erkennen.

des STN lagen. Hierzu wurde ein neu entwickelter Ansatz gewählt, der trotz Elektrodenartefakte in der Bildgebung eine Ortung der Elektrodenkontakte im Millimeterbereich zulässt (Schönecker et al., 2009). In 45% der Fälle waren beide der ausgewählten Kontakte des LFP-Kanals im STN lokalisiert, in weiteren 45% konnte mindestens ein Kontakt im STN lokalisiert werden und in den übrigen 10% deckten sich die ausgewählten Kontakte nicht mit den Elektrodenkontakten, die nach Auswertung der postoperativen MRTs direkt im STN lagen. Ein repräsentatives MRT mit Lokalisation der Elektroden im STN (Patient Nr. 4) ist in Abbildung 3.4 dargestellt. Die endgültige Kontaktauswahl für die Auswertung ist in Tabelle 4.4 (S. 44) aufgeführt.

3.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse umfasst drei Teilbereiche. Die Analyse (1) der demographischen und klinischen Patientendaten, (2) der elektrophysiologischen Messergebnisse und (3) der Korrelationen der klinischen Daten mit den elektrophysiologischen Daten.

Für alle erhobenen Datensätze ist der KOLMOGOROW-SMIRNOW-Test auf Vorliegen einer Normalverteilung durchgeführt worden. Bei positivem Ergebnis wurden parametrische statistische Tests bzw. bei negativem Ergebnis nicht-parametrische statistische Tests für die weitere Analyse verwendet. Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 16 (SPSS Inc., Chicago, USA) angefertigt.

3.7.1 Demographische und klinische Daten

Die demographischen und klinischen Patientendaten sind statistisch analysiert worden, um mögliche Einflussgrößen auf neuropsychiatrische und elektrophysiologische Testergebnisse zu identifizieren. Mit Hilfe eines unabhängigen zweiseitigen t-Tests wurde geprüft, ob signifikante Unterschiede in den demographischen Daten und den neuropsychiatrischen Testergebnissen zwischen der ON- und der OFF-Gruppe bestanden. Alle Mittelwerte der demographischen und klinischen Daten sind mit der Standardabweichung (\pm SD) angegeben.

Anhand der BDI-Werte wurden die Patienten für eine Subanalyse in die Gruppen (a) *keine Depression* oder (b) *milde bis mäßige Depression* eingeteilt. Als Grenzwert galt hierbei ein BDI-Wert von ≥ 10 (10–18 entspricht milder bis mäßiger Depression).

3.7.2 Elektrophysiologische Messergebnisse

Bei der Analyse der LFP-Datensätze ist beruhend auf bisherigen Ergebnissen (Kühn et al., 2005; Brücke et al., 2007) wie unter Abschnitt 3.6.3 beschrieben das Zeitfenster von 1–2 Sekunden nach Stimulusbeginn in der weiteren Analyse berücksichtigt worden.

Es wurde eine dreistufige Varianzanalyse für Messwiederholungen (*repeated measures ANOVA*) mit dem Innersubjektfaktor VALENZ angenehm (PLS), unangenehm (UNPLS) und neutral (NTR) und den Zwischensubjektfaktoren (ZSF) DEPRESSION (depressiv und nicht-depressiv) und MEDIKATION (ON und OFF) berechnet. Das Ausmaß der Alpha-ERD im Vergleich zur Baseline wurde für die 3 Valenzkategorien mit einem t-Test bei einer Stichprobe mit der Baseline als Referenzwert (100%) analysiert. In der Post-hoc-Analyse wurden die Stufen des Hauptfaktors VALENZ mit einem 2-seitigen gepaarten t-Test untereinander verglichen. Die Ergebnisse der Post-hoc-Tests wurden mit der Methode nach BONFERRONI für multiple Vergleiche korrigiert. p-Werte $< 0,5$ wurden als signifikant gewertet. Die Werte der Alpha-ERD werden als prozentuale Änderung mit Standardfehler (\pm SEM) im Zeitfenster 1–2 Sekunden nach Stimuluspräsentation im Vergleich zur Baseline angegeben.

3.7.3 Korrelationsanalysen

Die LFP-Daten und die neuropsychiatrischen Testergebnisse zu beiden Untersuchungszeitpunkten (präoperativ und ca. 3 Monate postoperativ) wurden mit der Korrelationsanalyse nach PEARSON analysiert, korrigiert für das Alter der Pati-

enten. Die p-Werte der zugehörigen Korrelationskoeffizienten wurden mit der Methode nach BONFERRONI für multiple Vergleiche korrigiert. Hierbei wurden nur die LFP-Daten der ON-Gruppe berücksichtigt, weil sich alle Patienten zum Zeitpunkt der neuropsychiatrischen Erfassung ebenfalls in einem ON-Zustand befanden. Dabei wurden die elektrophysiologischen Daten beider Hemisphären jedes Patienten gemittelt, so dass jedes neuropsychiatrische Testergebnis mit einem elektrophysiologischen Messergebnis korreliert werden konnte.

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Demographische und klinische Daten

Insgesamt waren 23 Patienten mit der Diagnose IPS eingeschlossen, davon neun weibliche (Tabelle 4.3, S. 40). Zum Zeitpunkt der THS-Operation betrug das mittlere Alter der Patienten $63 \pm 6,43$ Jahre und die mittlere Erkrankungsdauer $10,8 \pm 4,6$ Jahre. Gemessen am Verhältnis von UPDRS-Wert OFF zu UPDRS-Wert ON lag die mittlere L-Dopa-Responsivität zum Zeitpunkt der Evaluierungsuntersuchung zur THS bei $61,27\%$ ($\pm 23,38$). Von Patientin Nr. 13, die in Wien behandelt wurde, fehlen die entsprechenden UPDRS-Ergebnisse und konnten nicht in die Berechnung einfließen.

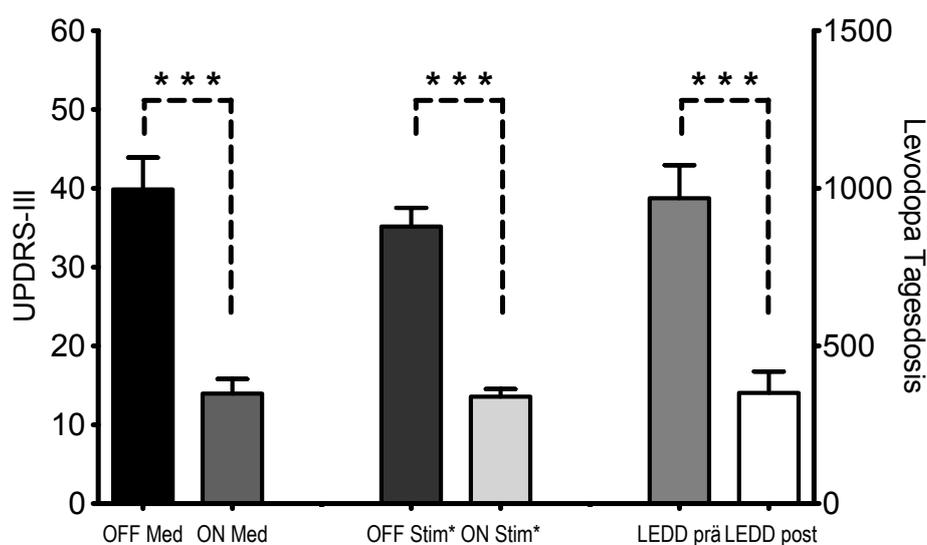


Abbildung 4.1: Mittelwerte \pm SEM des UPDRS-III Teilscores vor (links) und nach (Mitte) der THS-OP. * = OFF L-Dopa. Levodopa-Tagesäquivalenzdosis (rechts). *** $p < 0,001$.

	prä THS	post THS	p-Wert	N
BDI	11,48 ±6,32	7,18 ±5,74	0,001	21
MMST	28,95 ±1,17	29,45 ±1,05	0,143	20
YMRS	0,09 ±0,29	0,48 ±1,25	0,162	21
STAI-S	43,68 ±5,65	43,67 ±5,59	0,819	17
STAI-T	42,22 ±7,63	40,59 ±3,47	0,289	17

Tabelle 4.1: Mittelwerte der neuropsychiatrischen Testungen. Vor der THS-OP und 3 Monate nach kontinuierlicher STN-THS. Mittelwerte mit Angabe der SD. p-Werte mit zweiseitigem gepaarten t-Test berechnet. Anzahl (N) der vollständigen Datensätze zur 3-Monatsuntersuchung. STAI-S = *state*. STAI-T = *trait*.

Die Wirksamkeit der THS zeigte sich durch die Differenz der postoperativen UPDRS-Werte im medikamentösen OFF bei eingeschaltetem Stimulator (Stim ON) und ausgeschaltetem Stimulator (Stim OFF). Im Mittel lag hier der Effekt der STN-Stimulation auf die Motorik bei einer Reduktion des UPDRS-Scores um 56,79% ($\pm 16,20$; Abb. 4.1). Durch diese wirksame Stimulation konnte die dopaminerge Medikation in der Patientengruppe im Mittel um 56,36% ($\pm 32,61$) reduziert werden. Die Berechnung der Menge der dopaminergen Medikation wurde analog zu Protokollen größerer Studien (Deuschl et al., 2006) als Levodopa Äquivalenz-Tagesdosis (LEDD) angegeben. Eine Übersicht der UPDRS-Werte und der LEDD findet sich in Tabelle 4.3. Insgesamt weisen die hier berichteten Ergebnisse zur Wirkung der THS und zu der daraus resultierenden Einsparung der dopaminergen Medikation eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen großer klinischer Studien zur STN-THS bei IPS auf (Deuschl et al., 2006; Weaver et al., 2009).

Zum Zeitpunkt der präoperativen Testung lag der Mittelwert des BDI bei 11,48 $\pm 6,32$. Anhand der präoperativen BDI-Werte wurden die Patienten für eine Subanalyse in zwei Gruppen (nicht depressiv vs. wenig bis mäßig depressiv, cut-off ≥ 10) unterteilt. Insgesamt zählten 12 von 23 Patienten zu der depressiven Gruppe. Bei einem Teil dieser Gruppe wurden aufgrund rezidivierender depressiver Episoden anti-depressive Medikamente angesetzt (Nr 3, 15, 16, 20). Die Patienten Nr. 15 und Nr. 20 konnten die anti-depressive Medikation bei Remission der depressiven Symptomatik nach dem 3-Monatstermin wieder absetzen. Eine Übersicht der Mittelwerte aller neuropsychiatrischen Testergebnisse ist in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Im Beobachtungszeitraum senkte der BDI-Wert sich signifikant im Mittel auf $7,18 \pm 5,74$ ($p=0,001$; $N=21$). Die Auswertung der Young Mania Rating Scale ergab bei keinem der Patienten einen Hinweis auf das Vorliegen einer manischen Störung, weder präoperativ (Mittel $0,09 \pm 0,29$) noch zur Wiedervorstellung nach drei Monaten ($0,48 \pm 1,25$). Der mittlere Mini-Mental-Status-Wert lag zum Zeitpunkt vor der OP bei $28,95 (\pm 1,17)$ von 30 und zeigte im postoperativen Verlauf keine Veränderung $29,45 (\pm 1,05$; $p=0,143$). Der State-Trait-Anxiety-Inventory zeigte im postoperativen Verlauf ebenfalls keine signifikanten Veränderungen (Tabelle 4.1).

Die Zuteilung in die Medikationsgruppen erfolgte pseudorandomisiert. Insgesamt konnten mehr Patienten ($N=13$) für die ON Bedingung als für die OFF Bedingung ($N=10$) untersucht werden. Der Grund hierfür ist klinischer Natur, da einige Patienten bei Absetzen der dopaminergen Medikation eine deutliche Symptomverschlechterung erfuhren, die eine vollständige Teilnahme am Paradigma im OFF verhinderte. Der Gruppenvergleich (ON vs. OFF) ergab für die einzelnen demographischen und klinischen Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen der ON und der OFF-Gruppe (Tabelle 4.2).

	ON (13)	OFF (10)	p-Wert
Alter	62,31 $\pm 7,43$	64,50 $\pm 5,15$	0,670
Geschlecht	4 w 9 m	5 w 5 m	
Krankheits- Dauer	10,69 $\pm 4,31$	10,90 $\pm 5,22$	0,918
BDI	11,08 $\pm 6,08$	12,00 $\pm 6,91$	0,737
UPDRS ON	13,92 $\pm 9,28$	14,00 $\pm 8,31$	0,961
UPDRS OFF	39,69 $\pm 18,66$	40,11 $\pm 20,44$	0,961
LEDD präoperativ	1020,69 $\pm 545,90$	893,33 $\pm 420,06$	0,563

Tabelle 4.2: Vergleich der demographischen und klinischen Daten zwischen der ON-Gruppe und OFF-Gruppe. Mittelwerte mit Angabe der SD. Alter und Krankheitsdauer in Jahren. p-Werte mit zweiseitigem ungepaarten t-Test berechnet. UPDRS-III Teilscore präoperativ. Präoperative Levodopa-Tagesäquivalenzdosis.

Nr.	OP-Zentrum	Alter / Geschlecht	Krh.-dauer	Gruppe	UPDRS OFF	UPDRS ON	LEDD prä OP	LEDD post OP	BDI prä OP	BDI post OP	AD-Med. prä OP	AD-Med. post OP	UPDRS stim off*	UPDRS stim on*
1	Berlin	56 / m	10	ON	58	35	600	400	11	6	keine	keine	39	19
2	Berlin	65 / m	3	OFF	32	28	400	50	21	1	keine	keine	30	13
3	Berlin	63 / m	8	ON	36	8	790	650	17	19	QTP 25 mg	SER 25 mg	21	13
4	Berlin	67 / m	7	ON	27	20	150	150	17	1	keine	keine	27	14
5	Berlin	71 / m	16	ON	25	8	810	400	8	8	keine	keine	32	18
6	Berlin	63 / f	7	ON	35	14	1914	1342	9	4	keine	keine	42	10
7	Berlin	67 / m	14	ON	23	2	1400	600	1	1	keine	keine	34	14
8	Berlin	70 / m	11	ON	34	14	900	300	17	7	keine	keine	30	13
9	Berlin	68 / m	12	OFF	58	2	1450	240	8	14	keine	keine	30	7
10	Berlin	49 / f	8	ON	86	16	2000	100	9	4	keine	n.v.	n.v.	n.v.
11	Berlin	69 / m	10	ON	20	8	1400	0	4	4	keine	keine	30	8
12	Berlin	50 / f	6	ON	57	29	1175	600	5	1	keine	keine	40	13
13	Wien	68 / f	11	OFF	n.v.	n.v.	450	200	17	8	keine	QTP 25 mg	n.v.	n.v.
14	Berlin	54 / m	20	OFF	35	14	1260	400	15	9	keine	keine	56	16
15	Berlin	66 / m	7	ON	32	9	400	400	23	6	AMY 10 mg	keine	47	18
16	Berlin	69 / f	14	OFF	36	19	1080	140	17	17	CTP 20 mg	CTP 30 mg	28	18
17	Berlin	60 / m	7	OFF	26	19	800	800	1	1	keine	keine	23	19
18	Berlin	63 / f	5	OFF	20	14	300	150	1	0	keine	keine	n.v.	5
19	Wien	69 / f	8	OFF	86	18	n.v.	n.v.	5	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
20	Berlin	60 / m	13	OFF	42	3	1150	0	18	14	CMP 70 mg	keine	34	11
21	Berlin	55 / m	15	ON	31	9	750	300	14	6	keine	keine	44	11
22	Berlin	64 / f	20	ON	33	26	980	480	7	13	keine	keine	57	22
23	Berlin	59 / f	16	OFF	26	9	1150	26	14	14	keine	keine	24	14
MW	Berlin 21	63 ±6,43	10,78	ON 13	39,86	13,95	969	351	11,48	7,18			35,16	13,57
SD	Wien 2	9 f / 14 m	±4,61	OFF 10	±18,92	±8,69	±492	±316	±6,32	±5,74			±10,34	±4,42

Tabelle 4.3: Demographische Daten und klinische Ergebnisse der Studienpatienten. Krankheitsdauer in Jahren. Medikationsgruppe. UPDRS-III (motorischer Teilscore). LEDD = L-Dopa Äquivalenztagesdosis. BDI präoperativ und 3 Monate postoperativ. AD-Med = Antidepressive Medikation. * = OFF L-Dopa. QTP = Quetiapin, SER = Sertralin, AMY = Amitriptylin, CTP = Citalopram, CMP = Clomipramin. n.v. = nicht verfügbar.

4.2 Elektrophysiologische Ergebnisse

4.2.1 Valenz-bezogene Modulation emotionaler Verarbeitung im STN

Zur Untersuchung der ersten Arbeitshypothese wurden die Messergebnisse von 23 IPS-Patienten berücksichtigt (13 ON, 10 OFF). Die kumulative Änderung der subthalamischen Alpha-Aktivität ist in Abbildung 4.2 dargestellt. Der zeitli-

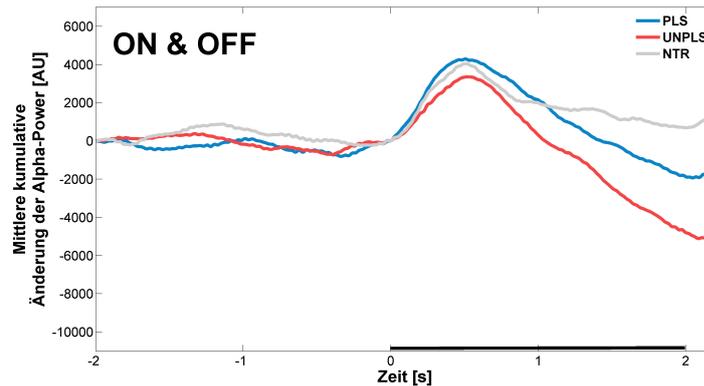


Abbildung 4.2: Kumulative Änderung (cusums) der Alpha-Aktivität über alle Hemisphären der ON- und OFF-Gruppe gemittelt. A.U. = arbiträre Einheiten. Angenehme (PLS), unangenehme (UNPLS) und neutrale (NTR) Stimuli. Stimuluspräsentation 0–2 s. Die Abnahme der Alpha-Power ist deutlich stärker bei emotional valenten Stimuli ausgeprägt gegenüber neutralen Reizen.

che Verlauf der Änderung der subthalamischen Alpha-Aktivität ist zunächst für alle drei Valenz-Gruppen ähnlich. In Übereinstimmung mit bisherigen Studien (Kühn et al., 2005; Brücke et al., 2007) beginnt kurz nach Stimuluspräsentation ein initialer Anstieg der Alpha-Power und etwa 0,5 Sekunden später die Phase der Desynchronisation. Hier zeigt sich die maximale Differenzierung in der Verarbeitung der emotionalen Stimuli gegenüber den neutralen Stimuli in dem Zeitfenster 1–2 Sekunden nach Stimuluspräsentation, was durch einen steileren Abfall der Alpha-Power bei emotionalen im Gegensatz zu neutralen Stimuli deutlich wird, die keinen wesentlichen Ausschlag zeigen.

Die Alpha-ERD bei den Patienten der ON- und der OFF-Gruppe unterschied sich bei den angenehmen und unangenehmen Stimuli signifikant von der Baseline ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,00001$, t-Test bei einer Stichprobe, 100% als Referenz), wohingegen sich keine signifikante Änderung auf neutrale Stimuli zeigte ($p = 0,245$).

Es wurde eine ANOVA für Meßwiederholungen mit dem Hauptfaktor VALENZ und den Zwischensubjektfaktoren MEDIKATION und DEPRESSION durchgeführt. Das Ergebnis der ANOVA bestätigte einen signifikanten Effekt für den Hauptfaktor VALENZ ($F = 3,941$, $p = 0,023$). Im Vergleich zwischen den Valenz-Kategorien war die mittlere Änderung der Alpha-Power (Abb. 4.3) bei

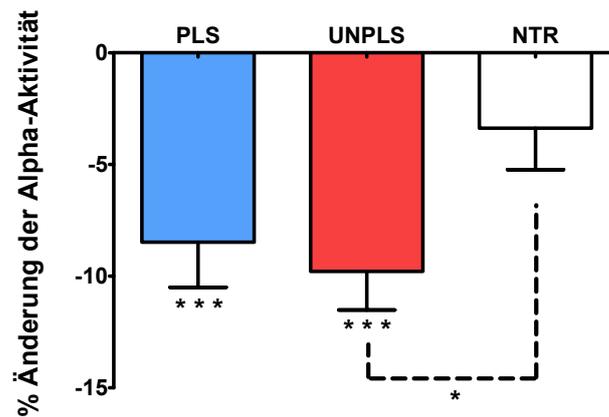


Abbildung 4.3: Prozentuale Änderung der Alpha-Power gegenüber Baseline. Daten über alle Hemisphären der ON- und OFF-Gruppen gemittelt. Angaben in % \pm SEM. Signifikante Änderung der Alpha-Power bei PLS ($p < 0,001$ ***) und UNPLS ($p < 0,00001$ ***) im Vergleich zur Baseline. α -ERD bei UNPLS signifikant größer als bei NTR ($p = 0,024$).

den unangenehmen Stimuli am größten (α -ERD $-9,78\%$, $\pm 1,73$) und die Post-hoc t-Tests zeigten eine signifikant größere Alpha-ERD als bei den neutralen Stimuli (α -ERD $-3,38\%$, $\pm 1,86$, $p = 0,024$). Die angenehmen Stimuli bewirkten eine mittlere Änderung der Alpha-Power von $-8,48\%$ ($\pm 2,02$). Die Alpha-ERD nach angenehmen Stimuli war deutlich größer als nach neutralen Stimuli, zeigte allerdings nach Korrektur keinen statistisch signifikanten Unterschied auf dem 5%-Niveau (Post-hoc t-Test, $p = 0,093$).

4.2.2 Dopaminerges Einfluss emotionaler Verarbeitung

Die unterschiedliche Alpha-Modulation nach Gabe von L-Dopa bzw. nach L-Dopa-Abstinenz zeigte sich bei den emotionalen Stimuli. Hier lösen insbesondere die angenehmen Stimuli (PLS) eine geringere Alpha-Desynchronisation im OFF aus, was in Abbildung 4.4 durch einen schwächeren Abfall der Kurve im Zeitfenster 1–2 Sekunden nach Stimuluspräsentation deutlich wird.

Die statistische Auswertung der ON- und OFF-Gruppe (ZSF MEDIKATION) ergab eine signifikante Interaktion zwischen der VALENZ der dargebotenen Stimuli nach Gabe von L-Dopa und nach L-Dopa-Abstinenz ($F = 3,520$; $p = 0,034$; Abb. 4.5). Die Patientengruppe, die im dopaminergen OFF getestet wurde, zeigte im Mittel eine signifikant schwächere Antwort auf angenehme Stimuli ($-3,03\%$ α -ERD, $\pm 3,81$) als die Patientengruppe im dopaminergen ON ($-12,67\%$ α -ERD, $\pm 1,71$; $p = 0,016$; ungepaarter t-Test). Die Alpha-ERD bei angenehmen Stimuli

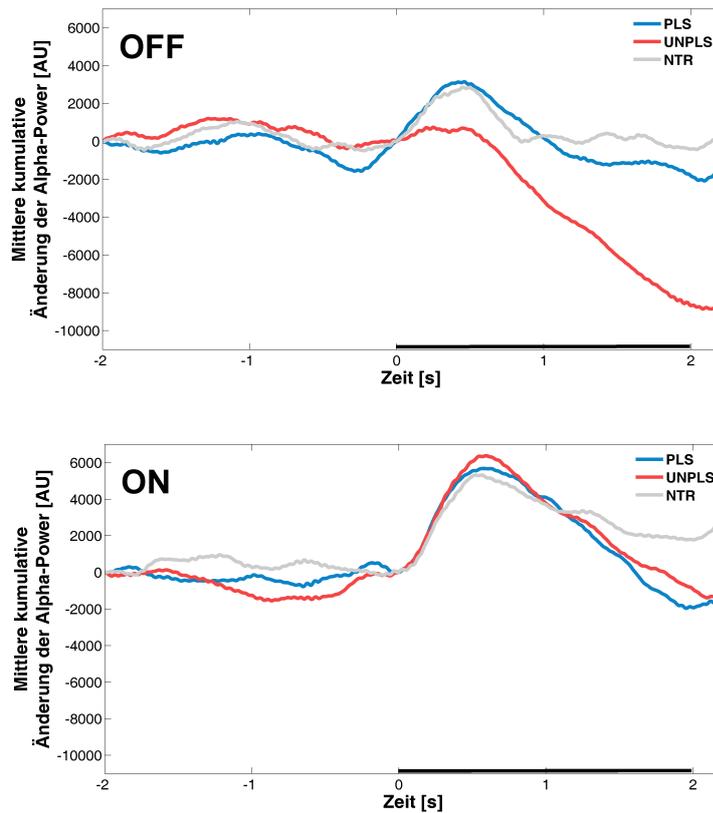


Abbildung 4.4: Dopaminerge Effekt auf die Alpha-Aktivität im STN über die Zeit. Kumulative Aktivitätsänderungen. A.U. = arbiträre Einheiten. Angenehme (PLS), neutrale (NTR) und unangenehme (UNPLS) Stimuli. Stimuluspräsentation 0–2 s.

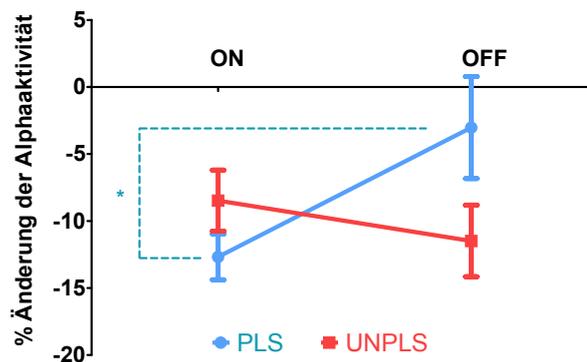


Abbildung 4.5: Dopaminerge Modulation der subthalamischen Alpha-Aktivität auf angenehme (PLS) und unangenehme (UNPLS) Stimuli. Mittlere Änderung der Alpha-Aktivität im Zeitfenster 1–2 s nach Stimulus-Präsentation in %-Änderung (\pm SEM) zur Baseline. Signifikant größere α -ERD auf PLS im ON gegenüber OFF ($p=0,016$ *).

Nr.	LFP-Kanal		Kontakte im STN (MRT)		Aktive Kontakte	
	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts
1	L12	R01	0-1	0-1	-2;-3	-0;-1
2	L01	R12	0-2	0-2	-2	-2
3	L23	R23	0-1-2	1-2	-1	-1
4	L23	R23	0-1	0-1-2	-1	-0
5	L23	R12	0-1	0-1-2	-1;+3	-1
6	L23	R01	0-1	1-2	-1	-1
7	L01	R12	0-1-2	1-2	-1	-1
8	L01	R12	1-2	1-2	-1	-1
9	L23	R01	0-2	0-1	-1;-3	-1;-3
10	L12	R23	0-1-2	0-1-2	-2	-2
11	L01	R01	0-1	1	-1	-1
12	L12	R01	0-1-2	1-2	-;1+2	-;1+2
13	L12	R01	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
14	L01	R12	0-2	1-2	-1	-1
15	L23	R23	1-2	1-2-3	-1	-1
16	L12	R01	1-2	1-3	-1	-1
17	L23	R12	1-2	2-3	-0	-0
18	L01	R12	1-2	0-2	-3	-3
19	L23	R12	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
20	L01	R12	1-2	1-2	-1	-1
21	L01	R23	1-2	1-2	-2;-3	-1
22	L01	R12	0-1	0-1	-1;-2	-1;-2
23	L12	R12	0-2	0-1	-1;-2	-2

Tabelle 4.4: LFP-Kanäle mit größtem α -ERD auf emotionale Stimuli. Durch postoperatives MRT im STN lokalisierte Kontakte. Ausgewählte therapeutische Kontakte zur THS bei Aufnahme zum 3-Monatstermin. Elektrodengehäuse als Kathode (+), wenn keine Kontakte als Kathode angegeben. 0 = distaler Kontakt. 3 = proximaler Kontakt. n.v. = nicht verfügbar.

unterschied sich in der OFF-Gruppe darüber hinaus auch nicht von der Grundaktivität ($p=0,436$, t-Test bei einer Stichprobe, 100% als Referenz). In der Verarbeitung unangenehmer Stimuli gab es zwischen den Medikationsgruppen keinen signifikanten Unterschied (ON: $-8,48\% \pm 2,28$; OFF: $-11,49\% \pm 2,7$). Innerhalb der OFF-Gruppe ist der Unterschied in der Alphaaktivität auf angenehme und unangenehme Stimuli auffällig ($-3,03\% \pm 3,81$ bzw. $-11,49\% \pm 2,7$), statistisch allerdings nicht signifikant ($p=0,285$).

Der Zwischensubjektfaktor DEPRESSION hatte keinen signifikanten Einfluss auf die valenz-bezogene Modulation der Alpha-Aktivität im STN (VALENZ \times DEPRESSION, $F=0,295$; $p=0,746$), noch zeigte sich eine Interaktion in Abhängigkeit von Dopamin und der Valenz (VALENZ \times MEDIKATION \times DEPRESSION, $F=0,465$; $p=0,630$).

4.3 Korrelationen

Zur Untersuchung der zweiten Arbeitshypothese wurden die LFP-Daten mit den BDI-Ergebnissen vor und ca. drei Monate nach der THS-OP korreliert, um eventuelle prädiktive Faktoren für affektive Störungen ausfindig zu machen. Die Korrelationsanalysen hierfür wurden wie in Abschnitt 3.7.3 erläutert auf die ON-Gruppe beschränkt. Die Analyse ergab eine signifikante Korrelation zwischen der Alpha-ERD auf angenehme Stimuli und dem präoperativen BDI ($r=0,668$; $p=0,036$; Abb. 4.6A). Zwischen der Alpha-ERD auf unangenehme Stimuli und dem präoperativen BDI fand sich hingegen keine Korrelation ($r=-0,056$; $p=0,862$).

In der Analyse der postoperativen Ergebnisse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Alpha-ERD auf unangenehme Stimuli und dem BDI-Wert nach drei Monaten ($r=-0,812$; $p=0,002$; Abb. 4.6B). Dieses Ergebnis bedeutet, dass je größer (d.h. negativer) die Alpha-ERD auf unangenehme Stimuli zum Zeitpunkt um die THS-OP war, desto mehr depressive Symptome (d.h. höherer BDI-Wert) hatte der Patient nach drei Monaten. Die Korrelation zwischen angenehmen Stimuli und BDI-Ergebnis nach drei Monaten erreichte keine statistische Signifikanz auf dem 5%-Niveau ($r=0,491$; $p=0,210$).

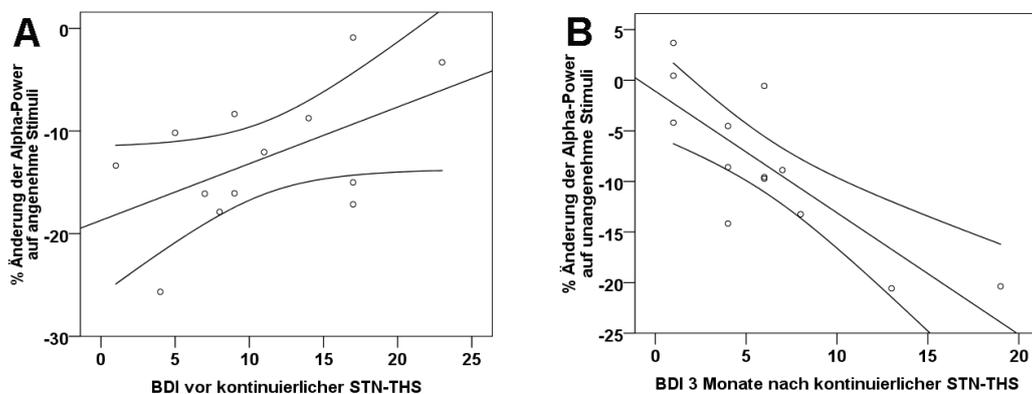


Abbildung 4.6: Korrelation der LFP-Daten bei (A) angenehmen Stimuli und (B) unangenehmen Stimuli mit dem Depressions-Score BDI zum Zeitpunkt der OP (A) und 3 Monate nach kontinuierlicher THS (B)

Auffällig ist dennoch, dass die Korrelationskoeffizienten sowohl zum präoperativen als auch zum postoperativen Zeitpunkt zwischen BDI und elektrophysiologischen Daten für angenehme Stimuli stets positiv und für unangenehme Stimuli stets negativ sind. Um die individuell differenzierte emotionale Verarbeitung für angenehme und unangenehme Stimuli näher zu untersuchen, wurde für jeden Patienten die Differenz aus Alpha-ERD für angenehme und unangenehme Stimuli berechnet und mit dem 3-Monats-Wert des BDI korreliert: hier zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation ($r=0,920$; $p=0,00004$).

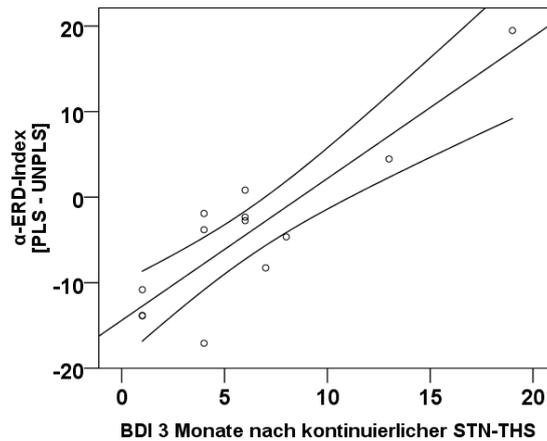


Abbildung 4.7: Korrelation des individuellen α -ERD-Index und dem BDI 3 Monate nach kontinuierlicher STN-THS. α -ERD-Index = α -ERD (PLS) – α -ERD (UNPLS). $r=0,920$; $p=0,00004$.

Beachtenswert bei den Korrelationsanalysen ist Patient Nr. 3, der präoperativ einen BDI-Wert von 17 hatte, der sich im Verlauf der drei Monate nach der THS-OP nicht verbesserte, sondern auf 19 erhöhte. Elektrophysiologisch zeigte dieser Patient auf unangenehme Stimuli eine sehr hohe Alpha-ERD ($-20,4\%$) und keine Antwort auf angenehme Stimuli ($-0,9\%$). Der Alpha-ERD-Index ist bei diesem Patienten daher verhältnismäßig hoch (19,47) und spannt die Korrelationen auf (Abb. 4.6B u. 4.7). Unter Auslassung dieses Patienten bleiben die Tendenzen der Korrelationsanalysen allerdings gleich. Das Signifikanz-Niveau bleibt ebenfalls stabil: Die Alpha-ERD bei angenehmen Stimuli korreliert signifikant mit dem präoperativem BDI ($r=0,654$; $p=0,029$). Ähnlich verhält es sich bei den Korrelation zwischen Alpha-ERD auf unangenehme Stimuli und den 3-Monatswerten des BDI ($r=-0,783$; $p=0,004$) und bei dem Alpha-ERD-Index und BDI-Wert nach drei Monaten ($r=0,810$; $p=0,003$).

Die BDI-Werte (prä OP und post OP) korrelierten dabei untereinander nicht ($r=0,317$; $p=0,291$). Ebenso wenig korrelierten demographische und klinische Daten der Patienten, sowie die übrig erhobenen neuropsychiatrischen Ergebnisse mit den LFP-Daten. Ferner fand sich keine signifikante Korrelation zwischen der dopaminergen Reduktion und den BDI-Werten nach 3 Monaten ($r=-0,19$; $p=0,555$) noch der individuellen Differenz der BDI-Werte ($r=-0,422$; $p=0,224$). Es zeigte sich allerdings eine inverse Korrelation zwischen präoperativem BDI und der L-Dopa-Äquivalenz-Tagisdosis (LEDD; $r=-0,626$; $p=0,044$). Die absolute LEDD zum Zeitpunkt nach 3 Monaten korrelierte nicht mit dem BDI-Wert zu dieser Zeit ($r=0,107$; $p=0,741$).

Kapitel 5

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sind die zwei Ausgangshypothesen bestätigt worden. Einerseits konnte im untersuchten Patientenkollektiv gezeigt werden, dass Dopamin einen signifikanten Einfluss auf die neuronale subthalamische Verarbeitung emotionaler Stimuli hat. Dieser Effekt war valenz-spezifisch und zeigte sich bei der Antwort auf positive Stimuli. Die Alpha-ERD auf positive Stimuli fiel nach Gabe von L-Dopa signifikant stärker als nach L-Dopa-Entzug über Nacht aus. Andere Variablen wie etwa Depressivität, Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer oder -schwere erklärten diesen Unterschied nicht, da sie in beiden Vergleichsgruppen ausgeglichen waren. Die neuronale Verarbeitung im STN von angenehmen emotionalen Stimuli könnte durch ein limbisches Netzwerk beeinflusst werden, dessen Funktion wesentlich von Dopamin als Transmitter abhängt.

Andererseits konnte anhand der ON-Gruppe gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der elektrophysiologisch im STN gemessenen Antwort auf emotionale Stimuli und der depressiven Symptomatik bestand. Je depressiver die Patienten vor der OP waren, desto geringer war die subthalamische Aktivität – gemessen durch die Alpha-ERD – bei positiven Stimuli. Interessanterweise zeigte die Alpha-ERD im STN bei unangenehmen Stimuli ein hohes Maß an Korrelation mit den postoperativen BDI-Werten drei Monate nach kontinuierlicher STN-THS. Je höher hier die subthalamische Aktivität zum Zeitpunkt kurz nach der OP auf unangenehme Stimuli ausfiel, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nach drei Monaten depressive Symptome zeigte. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die emotionale Verarbeitung im STN stimmungskongruent moduliert wird und zur prospektiven Abschätzung von affektiven Störungen bei IPS-Patienten mit STN-THS genutzt werden kann.

5.1 Dopaminerge Modulation im limbischen Netzwerk

Dopamin ist ein Schlüsseltransmitter mit global modulatorischer Wirkung im ZNS. Dopaminerge Neurone kommen allerdings nicht ubiquitär im ZNS vor. Es gibt drei wichtige eng bei einander liegende Kumulationen von DA-Neuronen: (1) im retrorubralen Feld, (2) in der Substantia nigra (SN) und (3) in der ventralen tegmentalen Area (VTA).

Die zahlreichen Theorien zur Funktions Dopamins bei nicht-motorischer Verarbeitung lassen sich grob in zwei Bereiche einteilen: Motivation und Lernverhalten (Übersicht bei Wise, 2004). Diese Einteilung ist jedoch nicht exklusiv zu interpretieren. Die allgemein aktivierende Funktion (*arousal*) von Dopamin im aufsteigenden retikulären System läßt sich z.B. schwierig zu einem der beiden Bereiche hinzuzählen (Parvizi und Damasio, 2001). Durch die Tatsache, dass dopaminerge Projektionen vom Mittelhirn aus zu weiten Teilen des Frontalhirns reichen (Williams und Goldman-Rakic, 1998), wird ersichtlich, dass Dopamin einen wichtigen Einfluss auf nahezu jedes mit Motivation verbundene Verhalten haben kann. *Motivation* bedeutet in diesem Zusammenhang eine durch einen affektiven Zustand ausgelöste Tendenz zu handeln („*Motivations*“ in Prinz, 2004). Der auslösende affektive Zustand kann dabei eine Reaktion auf intern oder extern wahrgenommene relevante Reize sein.

Eine umfassende Übersicht über bisherige Theorien über Dopamin im mesokortikolimbischen Netzwerk geben Alcaro, Huber und Panksepp (2007). Dabei fokussieren sie sich nahezu ausschließlich auf die VTA als wichtigen Ursprungsort für dopaminerge Projektionen, die motivationales Verhalten beeinflussen. Sie argumentieren, dass die Projektionen der SN hingegen vor allem in das dorsale Striatum reichen und infolgedessen eher die motorische oder die mit Motorik assoziierte kognitive Verarbeitung modulieren (Haber, 2003). Wahrscheinlich ist diese Trennung der dopaminergen Funktion zwischen VTA und SN in ihrer Rolle für motivationales Verhalten und Belohnungsverarbeitung allerdings zu scharf gezogen, wie Roy A. Wise (2009) anhand zahlreicher Studien zu Dopamin und Belohnungsverarbeitung bei der Ratte darlegt. Er beschreibt einen nicht unerheblichen Anteil elektrophysiologischer und pharmakologischer Gemeinsamkeiten sowohl in den dopaminergen Zellgruppen in der VTA und in der SN – die embryologisch aus einer Zellpopulation hervorgehen – als auch in deren terminalen Projektionsgebieten im dorsalen und ventralen Striatum und im präfrontalen Kortex. Bei IPS-Patienten treten neurodegenerative Veränderungen zwar besonders deutlich im nigrostriatalen Dopaminsystem auf, die VTA wird jedoch im Verlauf der Erkrankung ebenfalls betroffen (Braak et al., 2003; German et al., 1989), so dass

von einer pathophysiologischen Verarbeitung in beiden Netzwerken ausgegangen werden muss.

Dopamin ist bisher im Netzwerk zwischen VTA und ventralem Striatum mit aktivierender oder appetitiver Funktion in Verbindung gebracht worden. Das bedeutet, dass Dopamin vor allem als Reaktion auf positiv valente Stimuli ausgeschüttet wird. Wenige Studien haben auch vermehrte Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens (NAc) auf aversive Reize gefunden (z.B. Pruessner et al., 2004), weswegen Alcaro et al. (2007) allgemeiner davon sprechen, dass „Dopamin eine emotionale Disposition des Suchens (*seeking emotional disposition*) induziert, die einen affektiven Drang widerspiegelt, der charakteristisch für jedes motivierte Verhalten ist“. Im Falle der Reaktion auf aversive Reize wäre „Sicherheit“ (*safety*) das Objekt der Suche.

Welchen Effekt haben nun erhöhte oder erniedrigte Aktivität des mesokortikolimbischen Netzwerks auf das Verhalten? Bei Ratten zeigte sich beispielsweise eine Zunahme explorativer und lokomotorischer Aktivität nach Injektion von DA-Agonisten in den NAc (Schilwein et al., 1998). Wenn Ratten die Möglichkeit haben, dann injizieren sie sich selbst per Knopfdruck DA-Agonisten in den NAc, wie Ikemoto et al. (1997) in einer Studie zeigten. Antagonisierung von DA-Rezeptoren im NAc beeinträchtigt im Gegensatz dazu erlernte Reaktionen auf belohnungs-assoziierte Reize (Parkinson et al., 2002). Erhöhung der DA-Konzentration in diesem Netzwerk z.B. nach Einnahme von Substanzen mit dopamin-agonistischer Wirkung wie Amphetamine, L-Dopa oder Kokain kann beim Menschen zu angenehmen Gefühlen und Euphorie führen, die durch Einnahme von DA-Antagonisten wieder verfliegen (Drevets et al., 2001; Romach et al., 1999). Drogen mit hohem Abhängigkeitspotential – d.h. solche, die einen starken stimmungshebenden Effekt hervorrufen können – greifen im Wesentlichen in den Dopaminstoffwechsel ein (Robinson und Berridge, 2003). Auch bei einem Teil der IPS-Patienten ist unlängst ein Suchtverhalten, das sogenannte Dopamindysregulationssyndrom, identifiziert worden, das sich durch übermäßigen Konsum dopaminerger Medikation auszeichnet, der über das motorisch therapeutische Maß hinausgeht (Evans und Lees, 2004).

Die hier wiedergegebene Aufführung von Studien zur Dopaminwirkung im mesokortikolimbischen Netzwerk ist keineswegs erschöpfend, jedoch lässt sie ein gemeinsames Merkmal erkennen: Dopamin reguliert im mesokortikolimbischen Netzwerk ein bestimmtes Verhalten, das aktivierend auf den Organismus wirkt, um ihn in die Nähe von (*approach*) förderlichen Einflüssen (Belohnungen, angenehme Gefühle, Sicherheit etc.) zu bringen. Wise (2004) fasst zusammen, dass ein erhöhter

Dopaminspiegel in etwa mit subjektiver Freude (*pleasure*) korreliert.

Die Ergebnissen der vorliegenden Studie zur ersten Arbeitshypothese zeigten ebenfalls, dass der relevante Unterschied zwischen der ON-Gruppe (+Dopamin) und der OFF-Gruppe (-Dopamin) bei den *positiv* valenten Stimuli lag. Im dopamin-depletierten Zustand war bei den Patienten im Mittel keine Veränderung der Alpha-Aktivität bei angenehmen Stimuli im Vergleich zur Grundaktivität zu beobachten. Im Rahmen der Theorie von Motivation und Dopamin könnte man auch argumentieren, dass die fehlende Aktivierung bei den IPS-Patienten im OFF eine pathophysiologische Verarbeitung in dem limbischen Netzwerk zwischen STN und VTA widerspiegelt, das für die Verarbeitung von angenehmen und appetitiven Stimuli zuständig ist. Der STN bildet direkte efferente Verbindungen mit den dopaminergen Zellen der SNc und VTA aus, wohingegen direkte reziproke Verbindungen bisher nicht beschrieben wurden (Parent und Hazrati, 1995b). Haegelen et al. (2009) argumentieren in ihrer Arbeit, dass direkte reziproke Projektionen zwischen STN und VTA existieren und bilden darauf gründend ein erweitertes Modell der limbischen Kortex-Basalganglien-Thalamus-Schleife, in der der STN eine zentrale Rolle in der Regulation von affektivem Verhalten einnimmt. Sie verweisen dafür aber auf die Studien von Parent und Hazrati (1995b), in denen lediglich von *efferenten* subthalamischen Projektionen zur VTA die Rede ist. Allerdings erscheint eine indirekte afferente Verbindung zum STN von dem limbischen Netzwerk, in das die VTA eingebunden ist, naheliegend (z.B. über das ventrale Pallidum).

Hier kann jedoch nur die Aussage getroffen werden, dass die angenehmen Stimuli keine Antwort im STN auf *neuronaler* Ebene hervorriefen. Unbeantwortet bleibt hingegen, ob die Patienten der OFF-Gruppe diese Stimuli auch tatsächlich als weniger angenehm bewertet bzw. wahrgenommen haben als die Patienten der ON-Gruppe. Dafür hätte direkt nach Stimuluspräsentation oder aber im Anschluss an die Testung eine behaviorale Bewertung der präsentierten Stimuli abgefragt werden müssen. Bei einigen der Patienten der OFF-Gruppe ist dieser Versuch mit Hilfe des Self-Assessment-Manikin (SAM; Bradley und Lang, 1994) unternommen worden, musste aber bei ausgeprägter OFF-Symptomatik abgebrochen werden. Nach bisheriger Erfahrung wäre jedoch anzunehmen, dass die reduzierte Antwort auf die Präsentation der angenehmen Stimuli im STN mit der behavioralen Bewertung der Valenz der Stimuli korreliert (Brücke et al., 2007).

Ein weiterer Hinweis für die Wirkung von Dopamin auf positive Stimmung und Affekt bei IPS-Patienten zeigt sich beim Absetzen bzw. bei der Reduktion der dopaminergen Medikation, woraufhin Symptome einer Anhedonie oder Depressi-

on berichtet wurden (Funkiewiez et al., 2003; Volkmann et al., 2001). Bei diesen beiden Studien wurden behaviorale Tests zur Stimmung abgefragt. Bisher gibt es meines Wissens keine Studien, die mit neurophysiologischen Methoden spezifisch den Effekt von Dopamin auf die Verarbeitung von *positiven* emotionalen Stimuli bei IPS-Patienten untersucht haben.

In den bisherigen Studien bei IPS-Patienten sind vornehmlich aversive Stimuli verwendet worden, wobei der Fokus der Untersuchung auf der Amygdala und deren Aktivitätsänderungen bei der Verarbeitung von negativen bzw. furchterregenden Stimuli lag (Tessitore et al., 2002; Bowers et al., 2006). Hier zeigte sich eine teilweise Normalisierung der Amygdala-Aktivierung nach Gabe von L-Dopa im Gegensatz zum OFF bei der Präsentation furchterregter (negativer) Gesichtsausdrücke (Tessitore et al., 2002). In der Studie von Sprengelmeyer et al. (2003) zeigen sich die Unterschiede in der emotionalen Verarbeitung im ON und im OFF ebenfalls eher bei den negativen Gesichtsausdrücken. Gesichter, die Freude ausdrückten, wurden hingegen sowohl von IPS-Patienten im OFF als auch im ON gleich akkurat erkannt. Im Gegensatz dazu war in der vorliegenden Arbeit zwischen der ON- und OFF-Gruppe kein signifikanter Unterschied bei der Verarbeitung negativer Stimuli zu beobachten. Allerdings wurden hier neben Gesichtern, auch komplexe Szenen gezeigt, deren Verarbeitung nicht unbedingt von denselben Strukturen abhängt wie bei emotionalen Gesichtsausdrücken, obwohl eine ähnliche Aktivierung in vielen limbischen Arealen bei IAPS-Bildern und emotionalen Gesichtern gezeigt werden konnte (Britton et al., 2006). Hierbei hervorzuheben ist außerdem, dass durch die Präsentation emotionaler Gesichtsausdrücke eher die Wahrnehmung und das Erkennen von Emotionen untersucht wird, wohingegen bei der Präsentation emotionaler kontexthaltiger Szenen aus dem IAPS das direkte Erleben von Emotionen ausgelöst und untersucht werden kann.

Neben der Modulation von motivationalem Verhalten spielt Dopamin beim Lernverhalten eine wichtige Rolle. Wolfram Schultz hat nachgewiesen, dass dopaminerge Neurone im Mittelhirn Belohnung und Belohnungserwartung kodieren (Übersicht bei Schultz, 2007). Bei Primaten konnten er und Mitarbeiter zeigen, dass die phasisch feuernden DA-Neurone in der Substantia nigra ihre Aktivität auf die Präsentation belohnungsassoziierter Stimuli und auf die Belohnung (etwa in Form von Orangensaft o.ä.) steigern. Die neuronale Antwort auf die Belohnung habituiert allerdings schnell, wenn die Belohnung vorhersehbar ist, und es bleibt lediglich eine Steigerung der Feuerrate auf den assoziierten Stimulus erhalten. Im Gegensatz dazu feuern die DA-Neurone umso mehr bei unerwarteten Belohnungen und zeigen bei erwarteten aber ausgebliebenen Belohnungen eine markante

Reduktion der Aktivität. Beim Menschen konnten diese Ergebnisse in einer kürzlich veröffentlichten Studie eindrucksvoll repliziert werden (Zaghloul et al., 2009). Diese Beobachtungen haben zu der Theorie des Belohnungs-Vorhersagefehlers (*reward prediction error*) geführt, da die Aktivität der dopaminergen Neurone im Mittelhirn mehr mit der Erwartung oder Vorhersage als mit der Belohnung selbst assoziiert zu sein scheint. Dopamin drückt, salopp formuliert, einem neutralen Stimulus, der mit einem Vorteil assoziiert ist, den Stempel „Belohnung“ auf (Wise, 2004). Beim Menschen konnte überdies die Erwartung bestätigt werden, dass „Belohnungen“ mit dem subjektiven Erleben angenehmer Emotionen assoziiert sind (Übersicht bei Kringelbach, 2005).

Mit der Lesart, dass emotionale Stimuli, die angenehme Gefühle hervorrufen, als Belohnungen aufgefasst werden können, sollten die hier gewonnenen Ergebnisse auch im Kontext der Theorien von Schultz et al. diskutiert werden. Einerseits findet sich Übereinstimmung, dass die dopaminerge Modulation sich hauptsächlich auf die angenehmen (*belohnenden*) Stimuli auswirkte. Andererseits wurde durch das hier durchgeführte Paradigma kein belohnungs-assoziiertes Lernverhalten untersucht. Insbesondere gab es bei der randomisierten Präsentation keine Assoziationen zwischen den Stimuli, die eine Vorhersage der angenehmen Stimuli erlaubt hätten. Lediglich der Aspekt der unerwarteten Präsentation angenehmer Stimuli ist bei der Randomisierung der Stimuli teilweise erfüllt. Auch das typische Zeitfenster des Aktivitätsanstieges der DA-Neurone in der Substantia nigra liegt bei Schultz (2007) im Bereich von wenigen hundert Millisekunden, wohingegen die hier gemessene Alpha-ERD eine Größenordnung höher im Bereich von ein bis zwei Sekunden auftrat, so dass auf neurophysiologischer Ebene insgesamt wenig Gemeinsamkeiten mit den Beobachtungen von Schultz et al. anzunehmen sind.

Der dopaminerge Effekt auf die Verarbeitung der angenehmen Stimuli ist daher wahrscheinlich weniger im Kontext der Belohnungsverarbeitung, die Schultz beschreibt, zu sehen, sondern eher auf eine gestörte Verarbeitung im dem limbischen Netzwerk zurückzuführen, das appetitives und motivationales Verhalten reguliert.

5.2 Emotionale Verarbeitung und affektive Störungen

In aktuellen Studien, die prädiktive Faktoren bei IPS-Patienten nach STN-THS evaluiert haben, werden z.B. präoperativ bestehende affektive Störungen mit einem erhöhten Risiko verbunden, im Verlauf der STN-THS neuropsychiatrisch auffällig zu werden (Houeto et al., 2002). Allerdings ist die Studienlage zu prädiktiven Faktoren für affektive Störungen bei STN-THS keineswegs eindeutig. Voon et al. (2008) berichten z.B. in einer großen retrospektiven epidemiologischen Studie zur Suizidrate bei STN-THS, in die über fünftausend IPS-Patienten aus 55 Zentren eingeschlossen wurden, dass eine präoperativ bestehende depressive Störung oder ein Suizidversuch nicht signifikant mit postoperativer schwerer Depression korreliert. Analog dazu korrelierte der präoperative BDI nicht mit dem BDI nach 3-monatiger STN-THS in dem hier untersuchten Patientenkollektiv, wobei angemerkt sei, dass einige der untersuchten Patienten keine schwere sondern eine mäßige bis mittelgradige Depression zeigten. In Bezug auf die Suizidrate sehen Voon et al. (2008) vor allem einen Zusammenhang mit präoperativ bestehender Impulskontrollstörung, Dopamindysregulationssyndrom oder mit jüngerem Alter bei den IPS-Patienten.

Als weiterer wichtiger ätiologischer Faktor für die Genese einer depressiven Störung wird die im postoperativen Verlauf häufig durchgeführte Reduktion der dopaminergen Medikation bei effektiver STN-THS der IPS-Patienten diskutiert (Volkman et al., 2001; Voon et al., 2006). Hierfür gab es bei den hier untersuchten IPS-Patienten keinen Anhaltspunkt. Weder die prozentuale Reduktion der dopaminergen Dosis noch die absolute Dopamin-Äquivalenztagesdosis (LEDD) korrelierte signifikant mit dem BDI-Wert nach drei Monaten. In der ON-Gruppe zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen der präoperativen Dopamindosierung und dem präoperativen BDI, die auf einen stimmungshhebenden Effekt von Dopamin zurückzuführen sein könnte. Dieser Effekt war allerdings nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht mehr signifikant. Außerdem gab es im gesamten Patientenkollektiv (N=23) ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen LEDD und präoperativem BDI, so dass von einer untergeordneten Bedeutung der L-Dopa-Dosis für depressive Symptome im untersuchten Zeitraum auszugehen ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen eine hohe Korrelation zwischen der Alpha-ERD im STN bei unangenehmen Stimuli und dem BDI-Wert nach drei Monaten auf. Je höher dieser BDI-Wert bei den IPS-Patienten war, desto stärker war die Aktivierung des STN auf negative Stimuli. Bei Patienten mit einer Major Depression (MDD) ist das Phänomen der negativen affektiven Tendenz (*negativity bias*) beschrieben. MDD-Patienten neigen dazu, negativen Ereignissen mehr Aufmerksamkeit zu schenken, neutrale Eindrücke als negativ zu werten oder sich

mehr an negative Erlebnisse zu erinnern (Surguladze et al., 2005; Leppänen, 2006). Der Negativity bias bei Depressiven ist ein Beispiel stimmungs-kongruenter (*mood congruence*) Verarbeitung. Die Theorie der stimmungs-kongruenten Verarbeitung ist im Wesentlichen von affektiven Gedächtnisprozessen hergeleitet (Blaney, 1986). Sie besagt, dass affektive Stimuli oder Ereignisse besser gespeichert und wieder erinnert werden können, die von gleicher Valenz sind wie die Stimmung, in der man sich befindet. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Stimmung zur Zeit des Abspeicherns die gleiche ist wie die zur Zeit des Erinnerns.

Es ist bisher nicht abschließend geklärt, ob bei stimmungs-kongruenter Verarbeitung wie etwa dem *negativity bias* angenehmen Ereignisse zu wenig Aufmerksamkeit zuteil wird oder ob aber negative Ereignisse übermäßig in den Fokus der Wahrnehmung und Erinnerung rücken. Für letztere Hypothese sprechen Studienergebnisse von Kropfing und Simons (2009). Sie haben eine EEG-Studie an Studenten durchgeführt und ereignis-korrelierte Potentiale (ERP) bei einer affektiven Go/No-go-Studie gemessen. Bei einem Go/No-go Paradigma sollen die Probanden auf verschiedene Zielstimuli reagieren (Go) oder nicht reagieren (No-go). Mit einem Go/No-go Paradigma können exekutive Funktionen wie Antwortunterdrückung und Fehlerverarbeitung experimentell untersucht werden. Die Studenten wurden anhand einer Depressionsskala (Inventory to Diagnose Depression-Current, IDD-C) über depressive Symptome abgefragt und anhand der Ergebnisse in eine depressive und eine nicht-depressive Gruppe eingeteilt. Der IDD-C ist eine Selbstbewertungsskala und umfasst 22 Fragen zur Evaluation einer MDD nach DSM-IV Kriterien (Zimmerman und Coryell, 1987). Studenten der depressiven Gruppe zeigten eine vergrößerte Amplitude der P300-Antwort bei negativen Stimuli im Gegensatz zu der nicht-depressiven Gruppe, die keine Unterschiede zwischen positiven und negativen Stimuli erbrachte. Die P300-Antwort ist abhängig von der Aufmerksamkeit und reagiert eher auf motivational bedeutsame Stimuli als auf neutrale Stimuli (Cuthbert et al., 2000; Schupp et al., 2000). Ähnliche Ergebnisse werden von Deldin et al. (2001) berichtet. Hier korrelierte die frontale P300-Amplitude auf negative Gesichtsausdrücke positiv mit der Symptomschwere gemessen durch den BDI bei Patienten mit MDD. Eine verstärkte P300-Amplitude über frontalen Arealen könnte also ein Korrelat des negativity bias sein und unterstützt die Hypothese, dass Patienten mit depressiven Störungen negativen Ereignissen vermehrte Aufmerksamkeit zuwenden.

Auf der anderen Seite gibt es Hinweise dafür, dass positive Reize bei depressiven Patienten weniger Beachtung finden als bei Gesunden (Figura et al., 2009). In dieser ERP-Studie wurden Patienten mit MDD und Gesunden negative und positive

emotionale Gesichtsausdrücke präsentiert. Hier zeigte sich ein Unterschied in dem späten positiven Potential (*late positive potential*, LPP) zwischen positiven und negativen Stimuli bei den MDD-Patienten. Es ist wiederholt belegt worden, dass das LPP spezifisch durch emotionale Stimuli moduliert wird (siehe Übersichtsartikel von Olofsson et al., 2008). In der Studie von Figura et al. (2009) zeigten die MDD-Patienten eine reduzierte LPP-Amplitude auf die positiven Stimuli, was einer verminderten Verarbeitung von stimmung-inkongruenten Stimuli entspricht. Bei den gesunden Probanden trat gemäß bisheriger Erfahrung kein Unterschied in der LPP-Amplitude zwischen positiven und negativen Stimuli auf. Das LPP ist zeitlich etwas variabler als die P300-Amplitude und tritt zwischen 400–700 ms nach Stimuluspräsentation auf (Olofsson et al., 2008). Es reflektiert also einen relativ fortgeschrittenen Prozess der bewussten emotionalen Verarbeitung. In ähnlicher Weise zeigt die subthalamische Alpha-ERD in einer späten Phase (1–2 s nach Stimulus) die maximale Diskriminierung zwischen emotionalen und neutralen Reizen.

Die Alpha-ERD als Korrelat der späten bewussten Verarbeitung der emotionalen Stimuli korrelierte bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten mit dem affektiven Zustand. Patienten mit höheren BDI-Werten zeigten eine reduzierte Antwort auf angenehme Stimuli, die inkongruent zu der Stimmung der Patienten waren. Die Alpha-ERD bei unangenehmen Stimuli korrelierte dabei nicht mit dem präoperativen BDI bei den Patienten. Dafür ergab sich eine hohe Korrelation mit den BDI-Ergebnissen nach dreimonatiger Beobachtung. Die Alpha-ERD bei unangenehmen Stimuli könnte also eher ein Korrelat einer Prädisposition für zu Depression neigende Charaktereigenschaft (*trait*) sein. Diese Prädisposition ist zur Zeit der THS-OP noch subklinisch und wird durch die hochfrequente Stimulation im STN verstärkt, so dass sie sich in klinisch depressiver Symptomatik äußern kann. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass der Vergleich der hier vorliegenden Meßergebnisse mit den Studien bei MDD-Patienten nur qualitativ und nicht quantitativ zu werten ist, da in der hier untersuchten Patientengruppe im prä- und postoperativen Verlauf im Mittel depressive Symptome erfasst worden sind, die sich eher mit einer leichter bis mittelgradigen depressiven Störung vereinbaren lassen als mit einer mittelschweren bis schweren Depression, wie sie typischerweise in den MDD-Studien berichtet wird.

Eine ähnliche Theorie zur depressiven Charaktereigenschaft hat Richard J. Davidson etabliert. Unabhängig von emotionaler Stimulation haben Davidson und Mitarbeiter einen inversen Zusammenhang zwischen frontaler Alpha-Aktivität und Depressivität bzw. Prädisposition für depressive Symptome gefunden (David-

son, 1998). Dabei spielt die Lateralität eine wichtige Rolle. So ist bei depressiven und bei zu Depression neigenden Patienten ein links-frontale Hypoaktivität gezeigt worden. In kortikalen Gebieten konnte das Prinzip der Lateralität der emotionalen Verarbeitung von vielen Arbeitsgruppen repliziert werden. In subkortikalen Gebieten sind bisher keine eindeutigen Seitenunterschiede gezeigt worden (Demaree et al., 2005). Auch bei den hier untersuchten IPS-Patienten konnte kein signifikanter Einfluss der hemisphäriellen Lateralität bei der emotionalen Verarbeitung beobachtet werden ($F=1,047$; $p=0,38$; ANOVA für Meßwiederholungen: VALENZ \times SEITE).

Schließlich ähneln die neurochemischen Veränderungen im Frontalhirn bei MDD-Patienten denen von depressiven IPS-Patienten, wie eine Studie von Ring et al. (1994) zeigt. Mit Hilfe von PET-Untersuchungen konnten sie darstellen, dass der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) in medialen frontalen Arealen (BA 9) und im zingulären Kortex (BA 32) bei MDD- und depressiven IPS-Patienten niedriger ist als bei nicht-depressiven IPS-Patienten und bei gesunden gleichaltrigen Probanden. Keine Unterschiede zeigten sich zwischen nicht-depressiven Patienten und gesunden Probanden. Diese Befunde deuten darauf hin, dass depressive Symptome bei IPS-Patient keine Begleiterscheinungen der Grunderkrankung sind, sondern eher eine Komorbidität darstellen.

Eine alternative Hypothese für die Korrelation zwischen Alpha-ERD bei unangenehmen Stimuli und postoperativem BDI wäre, dass bei denjenigen Patienten, die nach dem dreimonatigen Beobachtungszeitraum nach kontinuierlicher STN-THS depressive Symptome zeigen, die aktiven Kontakte der THS-Elektrode in einem Subareal des STN lokalisiert sind, das valenz-spezifisch eher aversive emotionale Informationen verarbeitet. Die direkte Stimulation dieses Gebietes könnte somit depressive Symptome auslösen. Dieser Ansatz ist allerdings durch die in der vorliegenden Arbeit genutzten Methoden nicht befriedigend zu verifizieren. LFP-Ableitungen über die zur THS implantierten Elektroden (Modell 3389[®], Medtronic, Minneapolis, MA, USA) spiegeln synchrone neuronale Populationsaktivität mit einem Meßvolumen im Millimeterbereich wider, was für eine systematische Analyse von Neuronenpopulationen mit valenz-spezifischer Funktion zu grob aufgelöst ist. Hierfür wären intraoperative Ableitungen mit Mikroelektroden notwendig, die eine Auflösung im Mikrometerbereich und Analyse einzelner Neurone zulassen (vgl. Abschnitt 1.6). Überdies ist noch nicht bekannt, ob es im limbischen Subareal des STN auch Neurone gibt, die valenz-spezifisch feuern. Bei Epilepsiepatienten konnten derartige Neurone im präfrontalen Kortex nachgewiesen werden. Sie reagierten valenz-spezifisch entweder auf angenehme oder auf unangenehme Bilder aus

dem IAPS (Kawasaki et al., 2005). In den limbischen Schleifen, die die Basalganglien mit dem präfrontalen Kortex verbinden (Abschnitt 1.2), könnten Projektionen enthalten sein, die valenz-spezifische Informationen durch das BG-Netzwerk leiten, die im limbischen Subareal des STN mit Ableitungen durch Mikroelektroden detektierbar wären.

5.3 Limitationen und Ausblicke

Abschließend sollen auch einige Limitationen in der Interpretation beider Arbeitshypothesen und die sich daraus ergebenden Ansätze für zukünftige Studien aufgeführt werden.

Da in der vorliegenden Arbeit Untersuchungen an Patienten mit einer neurodegenerativen Erkrankung durchgeführt wurden, können die hier gewonnenen Ergebnisse nur mit Vorbehalt auf ein Normalkollektiv übertragen werden. Aus offensichtlichen Gründen war keine gesunde Kontrollgruppe für LFP-Ableitungen im STN heranziehbar. Allerdings zeigen Studien, dass neurophysiologische Resultate von gesunden Primaten (Schultz, 2007) bei IPS-Patienten (Zaghloul et al., 2009) durchaus repliziert werden konnten.

Der Locus des Generators der gemessenen Alpha-ERD ist sicherlich ein wichtiger Punkt in der Diskussion beider Fragestellungen. Mit den gegebenen Methoden ist eine exakte Zuordnung der Ursprungsortes der Alpha-ERD nicht zweifelsfrei möglich. Mehrere Verfahren wurden bemüht (s. Abschnitt 3.3), um sicherzustellen, dass das STN-Areal getroffen wurde. Zukünftig könnte versucht werden, das Paradigma intraoperativ durchzuführen, nachdem man durch eine Online-Auswertung der Mikroelektrodenableitung ein STN-Areal identifiziert hat, dessen Neurone vornehmlich auf affektive Stimulation reagieren. In diesem Areal liesse sich dann über die Mikroelektrode gleichzeitig Unit-Aktivität und LFP-Aktivität aufzeichnen. Aufgrund der zeitlichen und auch räumlichen Einschränkungen im OP-Saal wäre diese Herangehensweise sehr kompliziert.

Eine Kernfrage ist, ob die Desynchronisation im Alphaband ein valides Maß für Aktivitätsänderung von Neuronengruppen darstellt. Eine Desynchronisation bedeutet eine Reduktion der Synchronizität der oszillatorischen Aktivität. Die hier angewandten Berechnungen der Alpha-ERD berücksichtigen der Einfachheit halber vor allem die quadrierte Signalamplitude im Alphaband als Maß der Synchronizität. Allerdings tragen auch Phasenmodulationen (z.B. *phase reset*) zur Änderung im Powerspektrum bei. So können phasenverschobene, aber hoch amplitudige Oszillationen ein ähnliches Powerspektrum ergeben wie phasenkorrelierte niedrig amplitudige Oszillationen. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die Phasenmodulationen vor allem bei *evozierten* Potentialen in einem kürzeren zeitlichen Abstand zum Stimulus einen Einfluss auf die Amplitude haben und bei den hier berechneten *induzierten* Alpha-Modulationen eine untergeordnete Rolle spielen (Pfurtscheller und Lopes da Silva, 1999). Zudem konnten in mehreren Studien in verschiedenen Aufgaben (motorisch, kognitiv, affektiv) ereignis-korrelierte Desynchronisationen im Alpha-Band als Korrelat einer aufgaben-spezifischen neuronalen

Verarbeitung beobachtet werden (Pfurtscheller, 2003; Klimesch et al., 1993; Aftanas et al., 2001).

In der vorliegenden Arbeit wurde beruhend auf vorausgehenden Studien (Kühn et al., 2005; Brücke et al., 2007) der Fokus auf das Alpha-Frequenzband gelegt. Bei einem Teil der Patienten (Nr. 1–10) wurden Zeitfrequenz-Darstellungen von 1–100 Hz angefertigt und keine wesentlichen Modulation im Powerspektrum oberhalb von 13–15 Hz gefunden. Die Analyse über einen größeren Frequenzbereich am kompletten Patientenkollektiv ist daher noch ausstehend und einer folgenden Studie vorbehalten.

Die Ergebnisse der zweiten Arbeitshypothese deuten auf einen prädiktiven Wert der Alpha-ERD für affektive Störungen im Verlauf hin. Modulationen im Alpha-Frequenzband bei emotionaler Verarbeitung konnten ebenfalls in einigen EEG-Studien gezeigt werden (z.B. Aftanas et al., 2001). Und auch in Ruhe zeigen sich interindividuelle Unterschiede in der frontalen Alpha-Ruheaktivität im EEG, die mit affektiven Charaktereigenschaften korreliert sind (Davidson, 1998). Für zukünftige Arbeiten wäre es interessant, bei IPS-Patienten, die für eine STN-THS evaluiert werden, bereits präoperativ ein EEG in Ruhe und bei emotionaler Stimulation abzuleiten und mit affektiven Testskalen und späteren Ergebnissen der LFP-Ableitungen zu korrelieren. So könnte man bereits präoperativ Hinweise erhalten, um gefährdete Patienten zu identifizieren. Die Korrelation der präoperativen EEG-Messungen mit den postoperativen LFP-Ableitungen könnte dazu beitragen, die Alpha-ERD als affektiven Prädiktor weiter zu validieren oder spezifizieren.

Die hier berichteten Ergebnisse beziehen sich nur auf den dreimonatigen postoperativen Verlauf der Patienten. In einer weiterführenden Studie sollen auch 12- und 24-Monatsdaten erhoben und ausgewertet werden. Es ist zu erwarten, dass der prädiktive Wert der Alpha-ERD im STN sich vornehmlich auf den kurzfristigen Verlauf bezieht und dass später auftretende affektive Störungen (nach 24 Monaten) eher dem Verlauf der neurodegenerativen Erkrankung geschuldet sind (vgl. Voon et al., 2006).

Schließlich stellt der BDI eine Selbstbeurteilungsskala dar. Obwohl der BDI auch bei Parkinsonpatienten zum Screening und zur Verlaufsbeurteilung depressiver Störungen von unterschiedlichen Gruppen validiert ist (Visser et al., 2006; Schrag et al., 2007), wäre eine Bestätigung der Korrelationen anhand von Fremdbeurteilungsskalen (HAMD, MADRS) sinnvoll.

Kapitel 6

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Hypothesen zur emotionalen Verarbeitung bei Patienten mit Morbus Parkinson untersucht.

- Die Fragestellung der ersten Arbeitshypothese widmete sich der Bedeutung von Dopamin in der Neurophysiologie der emotionalen Verarbeitung. Dafür wurde die Gelegenheit genutzt, an der „Modellerkrankung“ Morbus Parkinson bei 23 Patienten neuronale Aktivität direkt über die zur THS implantierten Elektroden aus dem STN abzuleiten. 13 Patienten nahmen im medikamentösen ON teil und 10 Patienten im OFF.
- Die zweite Arbeitshypothese zielte darauf ab, neurophysiologische Prädiktoren für das Auftreten affektiver Störungen bei IPS-Patienten unter der THS-Therapie zu erforschen.

Die ereignis-korrelierte Desynchronisation im Alphaband als Antwort auf die präsentierten Stimuli wurde bei beiden Fragestellungen als Maß der neuronalen Aktivität im STN genommen.

Bei den empirischen Untersuchungen zur ersten Arbeitshypothese zeigten die Patienten der ON-Gruppe eine signifikant höhere Alpha-ERD als Antwort auf angenehme emotionale Stimuli als die Patienten der OFF-Gruppe. In der Alpha-ERD bei unangenehmen Stimuli fand sich im Gegensatz dazu kein Gruppenunterschied. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse zur ersten Arbeitshypothese daraufhin, dass die Weiterleitung oder Verarbeitung emotionaler Stimuli im STN valenzspezifisch und dopaminabhängig moduliert wird. Dabei werden angenehme Stimuli möglicherweise durch ein limbisches Netzwerk – in das der STN integriert ist – verarbeitet, das dopaminabhängig funktioniert. Hier wurde das mesokortikolimbische System als möglicher Kandidat für die dopaminabhängige Verarbeitung angenehmer appetitiver Stimuli angeführt. Die unangenehmen Stimuli zeigten

keine Modulation der Alpha-ERD in Abhängigkeit von Dopamin, so dass spekuliert werden kann, dass die Verarbeitung negativer emotionaler Stimuli durch ein anderes limbisches Netzwerk vermittelt wird, bei dessen Funktion Dopamin nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Die Ergebnisse zur zweiten Arbeitshypothese zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Alpha-ERD auf emotionale Stimuli und den zu den zwei Zeitpunkten erhobenen BDI-Werten. Die Alpha-ERD bei angenehmen Stimuli korrelierte dabei mit den präoperativen und die Alpha-ERD bei unangenehmen Stimuli mit den postoperativen BDI-Werten nach drei Monaten. Hier zeigte sich also ein klinisch relevanter Gesichtspunkt der Alpha-ERD. Dieses Ergebnis wurde im Kontext der stimmungskongruenten Verarbeitung diskutiert, wie sie bei Patienten mit depressiven Störungen bekannt ist. Die Alpha-ERD bei unangenehmen Stimuli, die einen hohen Zusammenhang mit den BDI-Werten drei Monate nach kontinuierlicher THS im STN aufwies, erlaubt darüber hinaus eine Abschätzung für die Entwicklung depressiver Symptome bei IPS-Patienten im Verlauf der THS-Therapie. Die präoperativen BDI-Werte korrelierten dabei nicht mit den postoperativen BDI-Werten. Die Alpha-ERD könnte also klinisch genutzt werden, um IPS-Patienten im Rahmen der THS-Therapie frühzeitig zu identifizieren, die eine Prädisposition für die Entwicklung affektiver Störungen haben.

Literaturverzeichnis

- Adolphs R: Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. In: *Behav Cogn Neurosci Rev*, 1(1):21–62, 2002.
- Adolphs R, Gosselin F, Buchanan TW, Tranel D, Schyns P und Damasio AR: A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. In: *Nature*, 433(7021):68–72, 2005.
- Aftanas L, Varlamov A, Pavlov S, Makhnev V und Reva N: Event-related synchronization and desynchronization during affective processing: emergence of valence-related time-dependent hemispheric asymmetries in theta and upper alpha band. In: *Int J Neurosci*, 110(3-4):197–219, 2001.
- Aftanas LI, Koshkarov VI, Pokrovskaja VL, Lotova NV und Mordvintsev YN: Event-related desynchronization (ERD) patterns to emotion-related feedback stimuli. In: *Int J Neurosci*, 87(3-4):151–173, 1996.
- Alcaro A, Huber R und Panksepp J: Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. In: *Brain Res Rev*, 56(2):283–321, 2007.
- Alexander GE, Crutcher MD und DeLong MR: Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. In: *Prog Brain Res*, 85:119–146, 1990.
- Alexander GE, DeLong MR und Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. In: *Annu Rev Neurosci*, 9:357–381, 1986.
- Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J und Hammerstad JP: Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. In: *Arch Neurol*, 62(4):554–560, 2005.
- Başar E, Schürmann M, Başar-Eroglu C und Karakas S: Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. In: *Int J Psychophysiol*, 26(1-3):5–29, 1997.
- Bear M, Connors B und Paradiso M: *Neuroscience: Exploring the brain*, S. 473–482. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J und Erbaugh J: An inventory for measuring depression. In: *Arch Gen Psychiatry*, 4:561–571, 1961.
- Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, Cornu P, Pidoux B, Samson Y und Agid Y: Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. In: *N Engl J Med*, 340(19):1476–1480, 1999.
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J und Pollak P: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. In: *Lancet Neurol*, 8(1):67–81, 2009.
- Benarroch E: *Basic Neurosciences with clinical applications*, Kapitel "Central Control of Homeostasis and Adaption", S. 754. Butterworth-Heinemann Medical, 2005.
- Berger H: Über das Elektrenkephalogramm des Menschen I, Mitteilung. In: *Arch f Psychiat u Nervenkr*, 87:527–570, 1929.
- Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, Guex P, Villemure JG, Burkhard PR, Benkelfat C und Ghika J: Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. In: *Neurology*, 59(9):1427–1429, 2002.

- Blaney PH: Affect and memory: a review. In: *Psychol Bull*, 99(2):229–246, 1986.
- Bowers D, Miller K, Mikos A, Kirsch-Darrow L, Springer U, Fernandez H, Foote K und Okun M: Startling facts about emotion in Parkinson's disease: blunted reactivity to aversive stimuli. In: *Brain*, 129(Pt 12):3356–3365, 2006.
- Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH und Braak E: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. In: *Neurobiol Aging*, 24(2):197–211, 2003.
- Bradley MM, Codispoti M, Cuthbert BN und Lang PJ: Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. In: *Emotion*, 1(3):276–298, 2001a.
- Bradley MM, Codispoti M, Sabatinelli D und Lang PJ: Emotion and motivation II: sex differences in picture processing. In: *Emotion*, 1(3):300–319, 2001b.
- Bradley MM und Lang PJ: Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. In: *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 25(1):49–59, 1994.
- Brücke C, Kempf F, Kupsch A, Schneider GH, Krauss JK, Aziz T, Yarrow K, Pogosyan A, Brown P und Kühn AA: Movement-related synchronization of gamma activity is lateralized in patients with dystonia. In: *Eur J Neurosci*, 27(9):2322–2329, 2008.
- Brücke C, Kupsch A, Schneider GH, Hariz MI, Nuttin B, Kopp U, Kempf F, Trottenberg T, Doyle L, Chen CC, Yarrow K, Brown P und Kühn AA: The subthalamic region is activated during valence-related emotional processing in patients with Parkinson's disease. In: *Eur J Neurosci*, 26(3):767–774, 2007.
- Britton JC, Taylor SF, Sudheimer KD und Liberzon I: Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. In: *Neuroimage*, 31(2):906–919, 2006.
- Buzsáki G: *Rhythms of the Brain*, Kapitel "The Gamma Buzz", S. 231–261. Oxford University Press, USA, 2006.
- Cambridge Electronic Design: Analysis menu: "Channel process". In: *Spike2 manual for Windows*, :9–38, 2009. URL <http://www.ced.co.uk/img/spike6.pdf>.
- Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Lazzaro VD und Brown P: Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. In: *Brain*, 125(Pt 6):1235–1246, 2002.
- Charles PD, Blercom NV, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, Benabid AL und Pollak P: Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. In: *Neurology*, 59(6):932–934, 2002.
- Chaudhuri KR und Schapira AH: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. In: *Lancet Neurol*, 8(5):464–474, 2009.
- Cuthbert BN, Schupp HT, Bradley MM, Birbaumer N und Lang PJ: Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. In: *Biol Psychol*, 52(2):95–111, 2000.
- Davidson R: Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. In: *Cognition & Emotion*, 12(3):307–330, 1998.
- DBS for PD Study Group: Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. In: *N Engl J Med*, 345(13):956–963, 2001.
- Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P und Levivier M: Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). In: *Mov Disord*, 14(4):572–584, 1999.
- Deldin P, Keller J, Gergen J und Miller G: Cognitive bias and emotion in neuropsychological models of depression. In: *Cognition & Emotion*, 15(6):787–802, 2001.
- DeLong MR: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. In: *Trends Neurosci*, 13(7):281–285, 1990.

- Demaree HA, Everhart DE, Youngstrom EA und Harrison DW: Brain lateralization of emotional processing: historical roots and a future incorporating "dominance". In: *Behav Cogn Neurosci Rev*, 4(1):3–20, 2005.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deuschländer A, Dillmann U, Einer W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn H, Moringlane J, Oertel W, Pinsker M, Reichmann H, Reuss A, Schneider G, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J und German Parkinson Study Group Neurostimulation Section: A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. In: *N Engl J Med*, 355(9):896–908, 2006.
- Dimberg U: Facial electromyography and emotional reactions. In: *Psychophysiology*, 27(5):481–494, 1990.
- Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, Price JL und Mathis CA: Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. In: *Biol Psychiatry*, 49(2):81–96, 2001.
- Dujardin K, Blairy S, Defebvre L, Duhem S, Noël Y, Hess U und Destée A: Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. In: *Neuropsychologia*, 42(2):239–250, 2004a.
- Dujardin K, Blairy S, Defebvre L, Krystkowiak P, Hess U, Blond S und Destée A: Subthalamic nucleus stimulation induces deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(2):202–208, 2004b.
- Ehrt U und Aarsland D: Psychiatric aspects of Parkinson's disease. In: *Curr Opin Psychiatry*, 18(3):335–341, 2005.
- Ekman P: An argument for basic emotions. In: *Cognition & Emotion*, 6(3):169–200, 1992.
- Ekman P und Friesen W: Pictures of facial affect. In: *Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press*, 1976.
- Encarnacion EV und Hauser RA: Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: etiology, impact on quality of life, and treatments. In: *Eur Neurol*, 60(2):57–66, 2008.
- Engel A und Singer W: Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. In: *Trends Cogn Sci*, 5(1):16–25, 2001.
- Evans AH und Lees AJ: Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. In: *Curr Opin Neurol*, 17(4):393–398, 2004.
- Figura A, Werheid K, Kathmann N, Klein P und Heuser I: Processing of facial emotion in patients with major depression: ERP correlates of a negative bias. In: *Psychophysiology*, Suppl, 2009.
- Folstein MF, Folstein SE und McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: *J Psychiatr Res*, 12(3):189–198, 1975.
- Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA und Sherman SJ: Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. In: *Science*, 318(5854):1309–1312, 2007.
- Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Blercom NV, Xie J, Moro E, Benabid AL und Pollak P: Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. In: *Mov Disord*, 18(5):524–530, 2003.
- German DC, Manaye K, Smith WK, Woodward DJ und Saper CB: Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: computer visualization. In: *Ann Neurol*, 26(4):507–514, 1989.
- Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee: Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. In: *Mov Disord*, 17(1):60–67, 2002.
- Haber SN: The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. In: *J Chem Neuroanat*, 26(4):317–330, 2003.
- Haegelen C, Rouaud T, Darnault P und Morandi X: The subthalamic nucleus is a key-structure of limbic basal ganglia functions. In: *Med Hypotheses*, 72(4):421–426, 2009.

- Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M und Lozano AM: The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. In: *Brain*, 127(Pt 1):4–20, 2004.
- Hamm A und Vaitl D: Emotionsinduktion durch visuelle Reize: Validierung einer Stimulationsmethode auf drei Reaktionsebenen. In: *Psychologische Rundschau*, 44(3):143–161, 1993.
- Hammond C, Ammari R, Bioulac B und Garcia L: Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. In: *Mov Disord*, 23(15):2111–2121, 2008.
- Herzog J, Reiff J, Krack P, Witt K, Schrader B, Müller D und Deuschl G: Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. In: *Mov Disord*, 18(11):1382–1384, 2003.
- Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, Bonnet AM, Pidoux B, Dormont D, Cornu P und Agid Y: Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(6):701–707, 2002.
- Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE und Lozano AM: Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. In: *Ann Neurol*, 44(4):622–628, 1998.
- Ikemoto S, Glazier BS, Murphy JM und McBride WJ: Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in mediating reward. In: *J Neurosci*, 17(21):8580–8587, 1997.
- Johnson SA, Stout JC, Solomon AC, Langbehn DR, Aylward EH, Cruce CB, Ross CA, Nance M, Kayson E, Julian-Baros E, Hayden MR, Kiebertz K, Guttman M, Oakes D, Shoulson I, Beglinger L, Duff K, Penziner E, Paulsen JS und of the Huntington Study Group PHDI: Beyond disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. In: *Brain*, 130(Pt 7):1732–1744, 2007.
- Kandel E, Schwartz J und Jessell T: *Principles of neural science*. Mc Graw Hill, 2000.
- Kawasaki H, Adolphs R, Oya H, Kovach C, Damasio H, Kaufman O und Howard M: Analysis of single-unit responses to emotional scenes in human ventromedial prefrontal cortex. In: *J Cogn Neurosci*, 17(10):1509–1518, 2005.
- Kemp AH, Gray MA, Eide P, Silberstein RB und Nathan PJ: Steady-state visually evoked potential topography during processing of emotional valence in healthy subjects. In: *Neuroimage*, 17(4):1684–1692, 2002.
- Kühn AA, Hariz MI, Silberstein P, Tisch S, Kupsch A, Schneider GH, Limousin-Dowsey P, Yarrow K und Brown P: Activation of the subthalamic region during emotional processing in Parkinson disease. In: *Neurology*, 65(5):707–713, 2005.
- Kühn AA, Kupsch A, Schneider GH und Brown P: Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. In: *Eur J Neurosci*, 23(7):1956–1960, 2006.
- Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, Yarrow K und Brown P: Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. In: *Brain*, 127(Pt 4):735–746, 2004.
- Klimesch W, Schimke H und Pfurtscheller G: Alpha frequency, cognitive load and memory performance. In: *Brain Topogr*, 5(3):241–251, 1993.
- Krack P, Batir A, Blercom NV, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL und Pollak P: Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. In: *N Engl J Med*, 349(20):1925–1934, 2003.
- Krause CM, Viemerö V, Rosenqvist A, Sillanmäki L und Aström T: Relative electroencephalographic desynchronization and synchronization in humans to emotional film content: an analysis of the 4-6, 6-8, 8-10 and 10-12 Hz frequency bands. In: *Neurosci Lett*, 286(1):9–12, 2000.
- Kringelbach ML: The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. In: *Nat Rev Neurosci*, 6(9):691–702, 2005.

- Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SLF und Aziz TZ: Translational principles of deep brain stimulation. In: *Nat Rev Neurosci*, 8(8):623–635, 2007.
- Kropfing J und Simons RF: Electrophysiological indicators of emotion processing biases in depressed undergraduates. In: *Biol Psychol*, 81(3):153–163, 2009.
- Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Müller JU, Deuschl G, Pinski MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Ninkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkman J und for Dystonia Study Group DBS: Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. In: *N Engl J Med*, 355(19):1978–1990, 2006.
- Lang P, Bradley M und Cuthbert B: International Affective Picture System (IAPS): Instruction Manual and Affective Ratings. 2001.
- Le Jeune F, Péron J, Biseul I, Fournier S, Sauleau P, Drapier S, Haegelen C, Drapier D, Millet B, Garin E, Herry JY, Malbert CH und Vérin M: Subthalamic nucleus stimulation affects orbitofrontal cortex in facial emotion recognition: a PET study. In: *Brain*, 131(Pt 6):1599–1608, 2008.
- Leppänen JM: Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. In: *Curr Opin Psychiatry*, 19(1):34–39, 2006.
- Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC und Kennedy SH: Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. In: *Biol Psychiatry*, 64(6):461–467, 2008.
- Mallet L, Schüpbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, Welter ML, Pelissolo A, Ruberg M, Agid Y und Yelnik J: Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(25):10661–10666, 2007.
- Menza MA und Mark MH: Parkinson's disease and depression: the relationship to disability and personality. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6(2):165–169, 1994.
- Mink JW: The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. In: *Prog Neurobiol*, 50(4):381–425, 1996.
- Nambu A, Tokuno H und Takada M: Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. In: *Neurosci Res*, 43(2):111–117, 2002.
- Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, Suelter M, Jacobson CE, Wang X, Gordon CW, Zeilman P, Romrell J, Martin P, Ward H, Rodriguez RL und Foote KD: Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. In: *Ann Neurol*, 65(5):586–595, 2009.
- Olanow CW: Can we achieve neuroprotection with currently available anti-parkinsonian interventions? In: *Neurology*, 72(7 Suppl):S59–S64, 2009.
- Olofsson JK, Nordin S, Sequeira H und Polich J: Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. In: *Biol Psychol*, 77(3):247–265, 2008.
- Parent A und Hazrati LN: Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. In: *Brain Res Brain Res Rev*, 20(1):91–127, 1995a.
- Parent A und Hazrati LN: Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. In: *Brain Res Brain Res Rev*, 20(1):128–154, 1995b.
- Parkinson JA, Dalley JW, Cardinal RN, Bamford A, Fehnert B, Lachenal G, Rudarakanchana N, Halkerston KM, Robbins TW und Everitt BJ: Nucleus accumbens dopamine depletion impairs both acquisition and performance of appetitive Pavlovian approach behaviour: implications for mesoaccumbens dopamine function. In: *Behav Brain Res*, 137(1-2):149–163, 2002.
- Parvizi J und Damasio A: Consciousness and the brainstem. In: *Cognition*, 79(1-2):135–160, 2001.

- Pfurtscheller G: Induced oscillations in the alpha band: functional meaning. In: *Epilepsia*, 44 Suppl 12:2–8, 2003.
- Pfurtscheller G und Lopes da Silva F: Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. In: *Clin Neurophysiol*, 110(11):1842–1857, 1999.
- Pilitsis JG, Rezai AR, Boulis NM, Henderson JM, Busch RM und Kubu CS: A preliminary study of transient confusional states following bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. In: *Stereotact Funct Neurosurg*, 83(2-3):67–70, 2005.
- Prinz J: *Gut reactions: A perceptual theory of emotion*, Kapitel "A Typology of Affective States", S. 191–196. Oxford University Press, USA, 2004.
- Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ und Dagher A: Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C]raclopride. In: *J Neurosci*, 24(11):2825–2831, 2004.
- Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D und Leentjens AFG: A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. In: *Mov Disord*, 23(2):183–9; quiz 313, 2008.
- Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS und Dolan RJ: Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. In: *Br J Psychiatry*, 165(3):333–339, 1994.
- Robinson TE und Berridge KC: Addiction. In: *Annu Rev Psychol*, 54:25–53, 2003.
- Romach MK, Glue P, Kampman K, Kaplan HL, Somer GR, Poole S, Clarke L, Coffin V, Cornish J, O'Brien CP und Sellers EM: Attenuation of the euphoric effects of cocaine by the dopamine D1/D5 antagonist ecopipam (SCH 39166). In: *Arch Gen Psychiatry*, 56(12):1101–1106, 1999.
- Schiltein S, Agmo A, Huston JP und Schwarting RK: Intraaccumbens injections of substance P, morphine and amphetamine: effects on conditioned place preference and behavioral activity. In: *Brain Res*, 790(1-2):185–194, 1998.
- Schönecker T, Kupsch A, Kühn AA, Schneider GH und Hoffmann KT: Automated Optimization of Subcortical Cerebral MR Imaging-Atlas Coregistration for Improved Postoperative Electrode Localization in Deep Brain Stimulation. In: *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009.
- Schneider F, Habel U, Volkmann J, Regel S, Kornischka J, Sturm V und Freund HJ: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson disease. In: *Arch Gen Psychiatry*, 60(3):296–302, 2003.
- Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT und Goetz CG: Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. In: *Mov Disord*, 22(8):1077–1092, 2007.
- Schroeder U, Kuehler A, Hennenlotter A, Haslinger B, Tronnier VM, Krause M, Pfister R, Sprengelmeyer R, Lange KW und Ceballos-Baumann AO: Facial expression recognition and subthalamic nucleus stimulation. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(4):648–650, 2004.
- Schultz W: Behavioral dopamine signals. In: *Trends Neurosci*, 30(5):203–210, 2007.
- Schupp HT, Cuthbert BN, Bradley MM, Cacioppo JT, Ito T und Lang PJ: Affective picture processing: the late positive potential is modulated by motivational relevance. In: *Psychophysiology*, 37(2):257–261, 2000.
- Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KTJL, Metsemakers JFM, Knottnerus JA, Leentjens AFG und Buntinx F: Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. In: *Neurology*, 58(10):1501–1504, 2002.
- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP und Speelman JD: A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. In: *N Engl J Med*, 342(7):461–468, 2000.
- Spielberger C, Gorsuch R und Lushene R: STAI. In: *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self Evaluation Questionnaire)* Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press, 1970.

- Sprengelmeyer R, Young AW, Mahn K, Schroeder U, Woitalla D, Büttner T, Kuhn W und Przuntek H: Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. In: *Neuropsychologia*, 41(8):1047–1057, 2003.
- Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ und Robinson RG: A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(5):377–382, 1992.
- Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, Williams SCR und Phillips ML: A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. In: *Biol Psychiatry*, 57(3):201–209, 2005.
- Tarsy D: *Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders*, Kapitel "Thalamic Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Tremor", S. 229–241. Humana Press, 2008.
- Tessitore A, Hariri AR, Fera F, Smith WG, Chase TN, Hyde TM, Weinberger DR und Mattay VS: Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. In: *J Neurosci*, 22(20):9099–9103, 2002.
- Theodore WH und Fisher RS: Brain stimulation for epilepsy. In: *Lancet Neurol*, 3(2):111–118, 2004.
- Tommasi G, Lanotte M, Albert U, Zibetti M, Castelli L, Maina G und Lopiano L: Transient acute depressive state induced by subthalamic region stimulation. In: *J Neurol Sci*, 273(1-2):135–138, 2008.
- Tröster AI, Fields JA, Wilkinson S, Pahwa R, Koller WC und Lyons KE: Effect of motor improvement on quality of life following subthalamic stimulation is mediated by changes in depressive symptomatology. In: *Stereotact Funct Neurosurg*, 80(1-4):43–47, 2003.
- Visser M, Leentjens AFG, Marinus J, Stiggelbout AM und van Hilten JJ: Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. In: *Mov Disord*, 21(5):668–672, 2006.
- Vitek JL: Deep brain stimulation for Parkinson's disease. A critical re-evaluation of STN versus GPi DBS. In: *Stereotact Funct Neurosurg*, 78(3-4):119–131, 2002.
- Volkman J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ und Sturm V: Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. In: *Neurology*, 56(4):548–551, 2001.
- Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, D'Ambrosia J, Thobois S, Tamma F, Herzog J, Speelman JD, Samanta J, Kubu C, Rossignol H, Poon YY, Saint-Cyr JA, Ardouin C und Moro E: A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. In: *Brain*, 131(Pt 10):2720–2728, 2008.
- Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL und Tröster AI: Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. In: *Mov Disord*, 21 Suppl 14:S305–S327, 2006.
- Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD und Group CSPS: Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. In: *JAMA*, 301(1):63–73, 2009.
- Williams SM und Goldman-Rakic PS: Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. In: *Cereb Cortex*, 8(4):321–345, 1998.
- Wise RA: Dopamine, learning and motivation. In: *Nat Rev Neurosci*, 5(6):483–494, 2004.
- Wise RA: Roles for nigrostriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. In: *Trends Neurosci*, 32(10):517–524, 2009.
- Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkman J, Pinsker MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Bötzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E und Deuschl G: Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. In: *Lancet Neurol*, 7(7):605–614, 2008.

- Wojtecki L, Timmermann L, Jürgens S, Südmeyer M, Maarouf M, Treuer H, Gross J, Lehrke R, Koulousakis A, Voges J, Sturm V und Schnitzler A: Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. In: *Arch Neurol*, 63(9):1273–1276, 2006.
- Yelnik J: Functional anatomy of the basal ganglia. In: *Mov Disord*, 17 Suppl 3:S15–S21, 2002.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE und Meyer DA: A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. In: *Br J Psychiatry*, 133:429–435, 1978.
- Zaghloul KA, Blanco JA, Weidemann CT, McGill K, Jaggi JL, Baltuch GH und Kahana MJ: Human substantia nigra neurons encode unexpected financial rewards. In: *Science*, 323(5920):1496–1499, 2009.
- Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Jacobson CE, Rosado C und Bowers D: Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. In: *J Neurol*, 256(8):1321–1329, 2009.
- Zimmerman M und Coryell W: The Inventory to Diagnose Depression (IDD): a self-report scale to diagnose major depressive disorder. In: *J Consult Clin Psychol*, 55(1):55–59, 1987.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Parallele BG-Kortex-Schleifen	3
1.2	Direkter und indirekter Weg in den BG	4
1.3	Substruktur des STN	6
1.4	THS-System und Zielgebiete	10
1.5	Emotionale Gesichtsausdrücke nach Ekman und Friesen	14
3.1	THS-Elektrode und Verschaltung	27
3.2	Beispiele aus dem IAPS	28
3.3	Verhältnis von Valenz zu Arousal	29
3.4	Postoperatives MRT	34
4.1	Klinisch motorische Werte	37
4.2	Alpha-Cusums über ON und OFF gemittelt	41
4.3	Alpha-Modulation ON u. OFF L-Dopa	42
4.4	Dopaminerge Modulation der α -Aktivität über die Zeit	43
4.5	Dopaminerge Modulation des α -ERDs im STN	43
4.6	Korrelation LFP-Daten und BDI	45
4.7	Korrelation zwischen α -ERD-Index u. 3-Monats-BDI	46

Tabellenverzeichnis

3.1	IAPS Mittelwerte Valenz	30
4.1	Neuropsychiatrische Mittelwerte	38
4.2	Gruppenvergleich ON vs. OFF	39
4.3	Demographische und klinische Daten	40
4.4	Elektrodenkontaktdaten	44

Anhang A

Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
ACC	vorderer zingulärer Kortex (<i>anterior cingulate cortex</i>)
AD-Wandler	Analog-Digital-Wandler
ANOVA	Varianzanalyse (<i>ANalysis Of VAriance</i>)
BA	Brodmann Area
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BG	Basalganglien
cusum	kumulative Summe (<i>cumulative sum</i>)
DA	Dopamin (3,4-Dihydroxy-phenylethylamin)
DBS	Deep Brain Stimulation (synonym zu THS)
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EEG	Elektroenzephalographie
ERP	ereignis-korreliertes Potential (<i>event-related potential</i>)
ERD	ereignis-korrelierte Desynchronisation (<i>event-related desynchronisation</i>)
ERS	ereignis-korrelierte Synchronisation (<i>event-related synchronisation</i>)
FIR	endliche Impulsantwort (<i>finite impulse response</i>)
FUP	Verlaufsuntersuchung (<i>follow up</i>)
HFS	Hochfrequenzstimulation (≥ 100 Hz)
GABA	γ -aminobuttersäure
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
HAMD	Hamilton Depression Scale
HD	Chorea Huntington (<i>Huntington's disease</i>)
IAPS	International Affective Picture System
IDD-C	Inventory to Diagnose Depression–Current
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom (synonym zu Morbus Parkinson)
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
Krh.-Dauer	Krankheitsdauer

Abkürzung Erklärung (*fortgesetzt*)

LEDD	Levodopa Äquivalenz-Tagesdosis (<i>levodopa equivalent daily dose</i>)
LH	lateraler Hypothalamus
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MDD	Major Depression F32.- (<i>major depression disorder</i>)
MFB	mediales Vorderhirnbündel (<i>medial forebrain bundle</i>)
MMST	Mini Mental State Test
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
MUA	<i>multi-unit activity</i>
MW	Mittelwert
NAc	Nucleus accumbens
n.s.	nicht signifikant
n.v.	nicht verfügbar
NTR	neutral
OFC	orbitofrontaler Kortex (<i>orbito-frontal cortex</i>)
PD	Parkinson's disease (synonym zu IPS)
PFC	präfrontaler Kortex (<i>prefrontal cortex</i>)
PET	Positronenemissionstomographie
PLS	angenehm (<i>pleasant</i>)
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss (<i>regional cerebral blood flow</i>)
SAM	Self-Assessment-Manikin
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SEM	Standardfehler (<i>standard error of means</i>)
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
STAI	State-Trait-Anxiety-Inventory
STN	Nucleus subthalamicus (<i>subthalamic nucleus</i>)
SUA	<i>single-unit activity</i>
THS	tiefe Hirnstimulation
UPDRS	The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (ausschließlich Teil III des UPDRS)
UNPLS	unangenehm (<i>unpleasant</i>)
Vim	Nucleus ventralis intermedius (thalami)
VTA	ventrale tegmentale Area
YMRS	Young Mania Rating Scale
ZNS	Zentralnervensystem
ZSF	Zwischensubjektfaktor

Anhang B

Curriculum Vitæ

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Anhang C

Publikationsliste

Originalarbeiten

1. **Hübl J**, Schönecker T, Brücke C, Siegert S, Kupsch A, Schneider GH, Yarrow K, Kühn AA: Activation of the subthalamic nucleus during emotional processing correlates with severity of post-operative depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *Eingereicht*.
2. Kühn AA, Brücke C, **Hübl J**, Schneider GH, Kupsch A, Eusebio A, Ashkan K, Holland P, Aziz T, Vandenberghe W, Nuttin B und Brown P: Motivation modulates motor-related feedback activity in the human basal ganglia. In: *Curr Biol*, 18(15):R648-R650, 2008

Kongressbeiträge

1. **Hübl J**, Brücke C, Siegert S, Schneider GH, Kupsch A, Yarrow K und Kühn AA: Activation of the subthalamic nucleus during emotional processing correlates with severity of post-operative depressive symptoms in PD-patients. In: *Parkinsonism Relat Disord, Suppl.* Abstract 364, 2009
2. Schott B, Pade J, Zweynert S, Brücke C, **Hübl J**, Kupsch A, Schneider GH, Kühn AA und Düzel E: A novelty / familiarity signal in the human dorsal thalamus. In: *Biol Psychiatry, Suppl.* :P.26, 2009
3. **Hübl J**, Kupsch A und Kühn AA: Frequency-specific effects of deep brain stimulation on hand motor function in patients with cervical dystonia. In: *Mov Disord, Suppl.* 1:S88, 2009
4. **Hübl J**, Brücke C, Siegert S, Kaiser I, Alesch F, Yarrow K, Schneider GH, Kupsch A und Kühn AA: Dopamin verstärkt positives Priming angenehmer Stimuli im STN bei Parkinsonpatienten. In: *Klin Neuro*, 40:88, 2009
5. Siegert S, Ullsperger M, Brücke C, **Hübl J**, Kupsch A, Schneider GH, Yarrow K und Kühn AA: Fehlerspezifische Aktivierung des Nucleus subthalamicus bei Parkinsonpatienten. In: *Klin Neuro*, 40:88, 2009
6. Brücke C, **Hübl J**, Kempf F, Krauss JK, Yarrow K, Kupsch A, Schneider GH, Brown P und Kühn AA: Pallidal gamma activity is correlated to movement amplitude in patients with dystonia. In: *Clin Neurophysiol, Suppl.*, 119:S43, 2008
7. Kempf F, Trottenberg T, Brücke C, **Hübl J**, Schneider GH, Kupsch A, Kühn AA und Brown P: Localization of spontaneous thalamic local field potential activity recorded during stereotactic functional neurosurgery. In: *Parkinsonism Relat Disord, Suppl.* 13:S173, 2007

Danksagung

Ich danke meiner Doktormutter Frau Prof. Andrea Kühn für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung während der gesamten Dauer meines Promotionsvorhabens. Zahlreiche Anregungen und Diskussionen sorgten immer wieder für Motivationsschübe und neue Ideen. Ich möchte mich bei ihr auch für die Gelegenheit und Unterstützung bedanken, Teile dieser Arbeit auf nationalen und internationalen Kongressen zu präsentieren.

Herrn Prof. Andreas Kupsch möchte ich dafür danken, dass er den Einstieg in die AG Bewegungsstörungen ermöglicht hat und mich mit seiner Begeisterung für neue Therapieverfahren wie die tiefe Hirnstimulation inspiriert hat.

Bei den (ehemaligen) Mitgliedern der AG Bewegungsstörungen der Neurologie am Campus Virchow Klinikum möchte ich mich bedanken: Herrn Dr. med. Florian Kempf für die Anleitung in die digitale Signalverarbeitung und -analyse, Herrn Dr. Christof Brücke und Frau Antje Bock (M.Sc.) für die kritische Durchsicht des Manuskriptes, Herrn Thomas Schönecker für die Unterstützung bei der individuellen Elektrodenlokalisierung anhand der MRT-Bildgebung, Frau Dr. rer. nat. María Herrojo Ruiz für Unterstützung bei der Formatierung des Manuskriptes und allen zuvor genannten einschließlich Frau Dipl.-Psych. Sandy Siegert für die Assistenz bei den Untersuchungen.

Ich danke meiner Familie für ihre Unterstützung und Interesse an meiner Promotionsarbeit sowie für Korrekturlesen und abschließende Hinweise als auch für finanzielle Unterstützung – besonders in den ersten Monaten des Promotionsvorhabens.

Der NaFöG-Kommission der Humboldt-Universität zu Berlin möchte ich an dieser Stelle für die Bewilligung eines 2-jährigen Promotionsstipendiums danken.

Zuletzt gilt mein Dank den Patienten, die sich freundlicherweise bereit erklärt haben, an den Untersuchungen teilzunehmen und dafür temporär auch auf ihre Medikation zu verzichten.

Selbständigkeitserklärung

Ich, Julius Hübl, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Emotionale Reizverarbeitung in den Basalganglien bei Patienten mit Morbus Parkinson“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, im Oktober 2009