

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

DISSERTATION

Einfluss der Tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus
auf emotionale Inhalte der Entscheidungsfindung bei
Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexandra Diepold
aus Rüdersdorf bei Berlin

Datum der Promotion: 04. März 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Abstract, Deutsch	10
Abstract, English	11
1 Einleitung	12
1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom	12
1.1.1 Epidemiologie	12
1.1.2 Geschichte	12
1.1.3 Pathophysiologie	13
1.1.4 Diagnostik	14
1.1.5 Therapie und Prognose	17
1.2 Basalganglien	19
1.2.1 Anatomie und Physiologie	19
1.2.2 Pathologische Veränderungen beim IPS	22
1.3 Tiefe Hirnstimulation	23
1.3.1 Geschichte	23
1.3.2 Indikationen und Zielgebiete	24
1.3.3 Tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus	25
1.4 Konfliktverarbeitung, Inhibitionsnetzwerk	27
1.5 Fragestellung	28
2 Material und Methoden	29
2.1 Patientenkollektiv	29
2.1.1 Rekrutierung	29
2.1.2 Einschlusskriterien	29
2.1.3 Ausschlusskriterien	29

2.2 Gesunde Kontrollgruppe	30
2.3 Datenerhebung.....	30
2.3.1 Die Untersuchungssituation	30
2.3.2 Ablauf	31
2.3.3 Erhebung klinischer Daten	32
2.3.4 Das Paradigma	34
2.4 Datenauswertung	37
2.4.1 Selektion	37
2.4.2 Ausschluss von Ausreißern	38
2.4.3 Hypothesentests	38
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Merkmale der eingeschlossenen Patienten.....	39
3.2 Merkmale der eingeschlossenen Probanden	41
3.3 Lerneffekt und mittlere Reaktionszeit	41
3.3.1 Lerneffekt	41
3.3.2 Vergleich der mittleren Reaktionszeiten	42
3.4 Mögliche konfliktauslösende Faktoren	43
3.4.1 Wortvalenzen	43
3.4.2 Gewinnoption versus Verlustminderung.....	44
3.5 Konfliktsituationen	46
4 Diskussion	48
4.1 Lernverhalten	48
4.2 Einfluss des THS-Status auf die Reaktionszeit	49
4.3 Konfliktauslösende Faktoren	49
4.4 Unterschiede in der Konfliktwahrnehmung zwischen ein- und ausgeschalteter THS sowie gesunden Probanden.....	50
4.5 Limitationen und Ausblick.....	51

5 Zusammenfassung	53
Literaturverzeichnis	54
Eidesstattliche Versicherung.....	60
Lebenslauf.....	61
Danksagung	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Subgruppen der Parkinson-Syndrome. Modifiziert nach Oertel, K.; Eggert, W. S2 Leitlinien: Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie. AWMF online 2012.

Tabelle 2: UK Brain Bank Kriterien zur klinischen Diagnosestellung

Tabelle 3: Erhebung klinischer Daten

Tabelle 4: Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

Tabelle 5: Reaktionszeiten nach Wortvalenz

Tabelle 6: Einteilung der Bedingungen nach Konfliktstärke

Tabelle 7: Vergleich nach Konfliktstärke, jeweils THS-ON und –OFF

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Basalgangliennetzwerk aus Obeso et al., 2017

Abb. 2: Basalganglienschleifen mit kortikalem Ursprungsgebiet modifiziert nach Obeso et al., 2008

Abb. 3: Schematische Darstellung der Elektrodenlage, aus Okun, 2012

Abb. 4: Unerwünschte Wirkungen bei dopaminergem oder elektrischer Über- oder Unterstimulation, Volkmann et al. 2010

Abb. 5: Versuchsaufbau - die Hardware, Foto: A. Diepold

Abb. 6: Chronologischer Ablauf des Paradigmas, Grafik erstellt mit Microsoft Word®

Abb. 7: Flowchart der eingeschlossenen Patienten mit IPS; erstellt mit Microsoft Word, © Microsoft Corporation 2010

Abb. 8: Grafische Darstellung des Anteils der Studienteilnehmer mit Lerneffekt.

Abb. 9: Vergleich der Reaktionszeiten der drei Gruppen (Probanden, Patienten ON-THS und OFF-THS) Grafik erstellt mit GraphPad Prism (Version 6.00 für Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com.)

Abb. 10: Reaktionszeit nach Wortvalenz im OFF-THS-Status

Abb. 11: Patienten OFF-THS: Gewinn- und Verlustbedingung.

Abb. 12: Patienten ON-THS: Gewinn- und Verlustbedingung.

Abb. 13: Probanden: Gewinn- und Verlustbedingung.

Abb. 14: OFF-THS-Status: Korrelation der Erkrankungsdauer in Jahren mit dem Punktwert des UPDRS – Teil III

Abb. 15: OFF-THS-Status: Korrelation der Punktwerte aus dem UPDRS Teil III mit der Reaktionszeit in Millisekunden

Abb. 16: ON-THS-Status: Korrelation der Punktwerte aus dem UPDRS Teil III mit der Reaktionszeit in Millisekunden, kein linearer Zusammenhang zu verzeichnen

Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of daily living – Alltagskompetenzen
BAWL	Berlin Affective Word List
BIS	Barratt Impulsiveness Scale
CBD	Kortikobasale Degeneration
DaTSCAN™	Nuklearmedizinische Untersuchung des Gehirns zur Messung der Dopamintransporterdichte im Striatum per Single-Photonen- Emissions-Computer-Tomographie
EEG	Elektroencephalogramm
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie, funktionelle Bildgebung zur Ermittlung der Stoffwechselaktivität
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure, inhibitorischer Neurotransmitter
GPi	Globus pallidus, pars internus
GPe	Globus pallidus, pars externus
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LFPs	Local field potentials (Lokale Feldpotentiale)
m	männlich
MSA	Multisystematrophie
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
PSP	Supranukleäre Blickparese
SNc	Substantia nigra, pars compacta
SNr	Substantia nigra, pars reticularis
STN	Nucleus subthalamicus
THS ON-THS OFF-THS	Tiefe Hirnstimulation - eingeschaltet - ausgeschaltet
UPDRS	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus
w	weiblich

Abstract, Deutsch

Die Tiefe Hirnstimulation ist eine effektive Therapie der fortgeschrittenen Stadien des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS). Darüber hinaus ermöglicht sie die weitere Erforschung der physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge in den Netzwerken der Basalganglien. Diese erfüllen nicht nur rein motorische Funktionen, sondern sind auch in limbische und assoziative Basalganglienschleifen eingebunden (Albin *et al.*, 1989). Auf diesem Weg beeinflussen die Basalganglien unter anderem das Lernverhalten, die Entscheidungsfindung und die Konfliktwahrnehmung. Eine entscheidende Struktur in diesem vielseitigen Netzwerk ist der Nucleus subthalamicus (STN), der gleichzeitig eines der am besten etablierten Zielgebiete der tiefen Hirnstimulation beim Idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) ist.

In dieser Arbeit soll der Einfluss der Tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus auf das Zusammenspiel der assoziativen und limbischen Schleife in Konfliktsituationen betrachtet werden. Um diese Thematik zu adressieren, nutzen wir ein behaviorales Paradigma, das gleichzeitig emotionale und kognitive Prozesse adressiert. Es wird bei Patienten mit IPS bei ein- und ausgeschalteter THS im STN angewandt, die erhaltenen Daten werden mit denen gesunder Probanden verglichen. Dabei können die Ergebnisse bestehender Studien bestätigt werden, die zeigen, dass die Reaktionszeiten bei den Patienten mit eingeschalteter THS kürzer ausfallen als mit ausgeschalteter Stimulation. Am schnellsten reagiert haben die gesunden Probanden (Neumann *et al.*, 2018).

Bezüglich der verschiedenen Konfliktbedingungen innerhalb des Paradigmas scheint die emotionale Valenz eines Wortes eine untergeordnete Rolle gegenüber dem zuvor erlernten Belohnungsreiz einzunehmen. Wir setzten den Anstieg der Reaktionszeit mit der Wahrnehmung von Konfliktsituationen gleich. Diesbezüglich zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen: am stärksten war die Konfliktwahrnehmung bei den gesunden Probanden, am geringsten bei den Parkinsonpatienten mit eingeschalteter Tiefer Hirnstimulation.

Abstract, English

Deep brain stimulation is an effective therapy of prodromal Parkinson's disease (PD). Moreover it enables us to investigate the physiologic and pathophysiologic processes of the basal ganglia networks. Basal ganglia are known for their crucial role in motor functions, but are also involved in limbic and associative loops (Albin *et al.*, 1989). Via those functional connections basal ganglia influence learning, decision making and perception of conflicts. A central structure in this network is the nucleus subthalamicus (STN) which is one of the best approved targets for deep brain stimulation (DBS) in Parkinson's disease.

This work analyses the influence of DBS in the STN on the function of the associative and limbic loop in conflict situations. Therefore we developed a behavioral paradigm which simultaneously addresses emotional and cognitive processes. We examined PD patients with DBS turned on (ON-DBS) as well as turned off (OFF-DBS), the resulting data were compared to healthy controls.

Concerning the mean reaction times our results support former studies, Parkinsonian patients reacted faster in the ON-DBS state than in the OFF-DBS state, the shortest reaction times were performed by healthy controls (Neumann *et al.*, 2018). Comparing the different conflict conditions of the paradigm the emotional valence of the words seemed to have a subsidiary influence. We took the increase of reaction time as an indicator for the perception of conflict. Regarding the differences in conflict perception between the patients in ON-DBS state and OFF-DBS state compared to healthy controls we observed the highest perception of conflict in healthy controls and the lowest in PD patients in ON-DBS state.

1 Einleitung

1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

1.1.1 Epidemiologie

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist eine neurodegenerative Erkrankung der Basalganglien. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Van Den Eeden *et al.*, 2003; WHO, 2006). Mit einer Prävalenz von 100-200/100.000 bezogen auf die Gesamtbevölkerung stellt es eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen in Deutschland dar. Bezogen auf alle über 65-Jährigen beträgt die Prävalenz sogar 1.800/100.000 (Eggert K., 2012). Betrachtet man diese Zahlen im Kontext der aktuellen demografischen Entwicklung in Deutschland, ist anzunehmen, dass die Bedeutung dieser Erkrankung noch weiter zunehmen wird. Denn während 1970 nur zwei Prozent der Bevölkerung in Deutschland über 80 Jahre alt waren, geht man für 2050 von einem Anteil von 15% aus. Des Weiteren wird für 2050 das Durchschnittsalter der Bevölkerung auf 50 Jahre geschätzt (Peters, 2010).

1.1.2 Geschichte

Bereits im Jahre 1817 beschrieb der Arzt James Parkinson in „An essay on the shaking palsy“ diese Bewegungsstörung als langsam progrediente und den Patienten stark einschränkende Erkrankung. In seinem Werk erläutert er anhand von sechs exemplarischen Falldarstellungen den meist einseitigen Beginn der Symptome mit Schwächegefühl und Ruhetremor eines Arms oder Beins. Meist seien Männer betroffen, der Erkrankungsbeginn liege etwa um das 50. Lebensjahr. Weiterhin beschreibt er die vorgeneigte Körperhaltung mit kleinschrittigem, hastigen Gangbild sowie die später hinzutretenden Schluckstörungen, den schwer kontrollierbaren Speichelfluss und die Neigung zur Obstipation (Parkinson, 2002). Nachdem diese Veröffentlichung vor Kurzem ihren 200. Jahrestag begangen hat, kann man resümieren, dass viele neue Erkenntnisse gewonnen wurden, aber auch noch viele offene Fragen bestehen, insbesondere hinsichtlich der Ätiologie, Prävention und Therapie.

1.1.3 Pathophysiologie

Zur Pathophysiologie der Erkrankung war James Parkinson noch von einer unklaren Affektion des Zervikalmarks mit späterer Ausbreitung auf die Medulla oblongata ausgegangen. Durch Erkenntnisse aus postmortalen neuropathologischen Untersuchungen des Gehirns weiß man heute, dass ein Verlust dopaminergener Neurone in der Substantia nigra, pars compacta, assoziiert mit Lewy-Pathologien, charakteristisch für das IPS ist. Die Entwicklung systematischer neuropathologischer Diagnosekriterien ist Gegenstand aktueller Forschung (Dickson *et al.*, 2009).

Der aus oben genannter Pathologie resultierende Dopaminmangel führt zu einer Fehlregulation in den funktionellen Basalgangliennetzwerken (Olanow *et al.*, 2009), detaillierte Betrachtung siehe Abschnitt 1.2 Basalganglien,.

Der eindeutige Nachweis von Umweltfaktoren, die diese Degeneration verursachen oder das Risiko dafür erhöhen, gelang bisher nicht (Tanner and Aston, 2000). Vermutlich besteht in den meisten Fällen ein komplexes Zusammenspiel aus genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen (Obeso *et al.*, 2017).

1.1.4 Diagnostik

Die Parkinson-Syndrome können in vier verschiedene Gruppen eingeteilt werden, siehe Tabelle 1. Dabei macht das Idiopathische Parkinsonsyndrom mit etwa 75% den größten Anteil aus.

1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS, ca. 75% aller Parkinsonsyndrome) <ul style="list-style-type: none">• akinetisch-rigider Typ• Äquivalenz-Typ• Tremordominanz-Typ
2. Genetische Formen des Parkinson-Syndroms <ul style="list-style-type: none">• Monogenetische Formen (PARK 1-16)
3. Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome) <ul style="list-style-type: none">• Multisystematrophie (MSA): Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärer Typ (MSA-C)• Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK)• progressive supranukleäre Blickparese (PSP)• kortikobasale Degeneration (CBD)
4. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome <ul style="list-style-type: none">• medikamenteninduziert:<ul style="list-style-type: none">▪ klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin▪ Lithium▪ Kalziumantagonisten: Cinnarizin, Flunarizin▪ Valproinsäure• tumorbedingt• posttraumatisch• toxininduziert (z.B. durch Kohlenmonoxid, Mangan)• entzündlich (AIDS-Enzephalopathie oder seltene Enzephalitiden)• metabolisch (z.B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus)

Tabelle 1: Subgruppen der Parkinson-Syndrome. Modifiziert nach (Oertel, 2012; Eggert K., 2016)

In den heutigen Diagnosekriterien des IPS findet sich viel von dem wieder, was James Parkinson bereits 1817 beschrieb. Im Schema der UK Brain Bank zur klinischen Diagnosestellung (siehe unten, Tabelle 2) wird im ersten Schritt das Vorhandensein von Bradykinese, sowie mindestens einem weiteren der Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor mit einer Frequenz von etwa 4-6 Hz und posturale Instabilität abgefragt. Diese Störungen dürfen keiner anderen Ursache wie Störungen des visuellen, vestibulären, cerebellären Systems oder der Propriozeption zuzuordnen sein (Hughes *et al.*, 1992; Jankovic, 2008). Trifft das zu, liegt klinisch ein Parkinsonsyndrom vor.

Nun werden im nächsten Schritt Ausschlusskriterien erfragt, die hinweisend sind auf

das Vorliegen eines atypischen Parkinsonsyndroms wie z.B. supranukleäre Blickparese (PSP) oder Multisystematrophie (MSA), sowie andere Ursachen für Parkinsonsyndrome (u.a. Neuroleptikatherapie oder Zustand nach wiederholten cerebralen Schädigungen traumatischer, ischämischer oder entzündlicher Art).

In einem dritten Schritt wird die Diagnose gefestigt durch Abfrage des Vorhandenseins unterstützender Kriterien, hierzu zählt unter anderem ein starkes Ansprechen auf die Gabe von Levodopa. Diese klinischen Merkmale sind in der Regel ausreichend zur Diagnosestellung des Idiopathischen Parkinsonsyndroms, das etwa 75% aller Parkinsonsyndrome ausmacht (Eggert K., 2016).

Schritt 1: Diagnose eines Parkinson-Syndroms

- Bradykinese

Zusätzlich mindestens eines der folgenden Symptome:

- a) Rigor
- b) Ruhetremor (4-6 Hz)
- c) Posturale Instabilität, die nicht durch primär visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion ausgelöst wird

Schritt 2: Ausschlusskriterien des IPS

- Patientenvorgeschichte mit wiederholten Schlaganfällen und schrittweiser Progression der Parkinsonsymptomatik **oder** wiederholte Kopfverletzungen **oder** nachgewiesene Enzephalitis
- okulogyre Krise
- Laufende Neuroleptikatherapie bei Symptombeginn
- mehr als ein betroffener Verwandter
- „sustained remission“ (aufrechterhaltene Remission, i.S. von geringer werdenden Krankheitssymptomen)
- lediglich unilaterale Symptome nach drei Jahren Erkrankungsdauer
- supranukleäre Blickparese
- cerebelläre Symptomatik
- frühe, schwere autonome Dysfunktion
- frühe, schwere Demenz mit Störung von Gedächtnis, Sprache sowie Apraxie
- positives Babinski-Zeichen
- CT-Bildgebung zeigt cerebralen Tumor oder kommunizierenden Hydrozephalus
- kein Ansprechen auch auf hohe Dosen von Levodopa (bei ausgeschlossener Malabsorption)
- Kontakt mit MPTP

Schritt 3: Unterstützende prospektive Kriterien

(3 oder mehr müssen für Diagnosestellung erfüllt sein)

- einseitiger Beginn
- Vorhandensein von Ruhetremor
- Zunahme der Symptomatik
- fortbestehende Asymmetrie mit schwererer Symptomatik auf der Seite, wo die Erkrankung begann
- exzellentes Ansprechen auf Levodopa (70-100%)
- schwere Levodopa-induzierte Dyskinesien
- Ansprechen von Levodopa für mindestens fünf Jahre
- Klinischer Verlauf über 10 Jahre oder mehr

Tabelle 2: UK Brain Bank Kriterien, sinngemäß übersetzt ins Deutsche nach (Gibb and Lees, 1988)

In ausgewählten Fällen können noch zusätzliche Verfahren wie beispielsweise ein DaTSCAN (DaTSCAN™, Nycomed Amersham, plc), eine nuklearmedizinische Untersuchung zur Messung der Dopamintransporterdichte im Striatum, angewandt werden, um bei Unsicherheiten die Diagnose zu untermauern. Hierbei werden die Dopamintransporter mittels [123I]-FP-CIT markiert und per Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie dargestellt. Eine Reduktion dieser Transporter ist hinweisend auf ein neurodegeneratives Parkinsonsyndrom. Bei nicht-neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Essentiellen Tremor oder dem medikamenten-induzierten Tremor bleibt die Dopamintransporterdichte unverändert (Benamer *et al.*, 2000; Subramaniam *et al.*, 2017).

Wegen der individuellen Variabilität sind nicht-motorische Symptome in den Diagnosekriterien kaum vertreten. Trotzdem stellen sie einen wichtigen Bestandteil des klinischen Bildes des Idiopathischen Parkinsonsyndroms dar. Besonders häufig finden sich Depression, Angst, Demenz und psychotische Syndrome (Aarsland and Kramberger, 2015).

1.1.5 Therapie und Prognose

Im Verlauf der Erkrankung treten bei den Patienten zunehmende motorische und kognitive Einschränkungen auf, weiterhin wird von einer erhöhten Mortalität ausgegangen (Gazewood *et al.*, 2013). Die Angaben hierzu differieren je nach Studienpopulation und –design. Bei den im Rahmen der Physicians Health Study untersuchten Parkinsonpatienten liegt die Hazard Ratio bezüglich des Risikos zu versterben bei 2,32 (Driver *et al.*, 2008).

Da die chronisch-progrediente Neurodegeneration beim IPS derzeit nicht kausal aufgehalten werden kann, ist es umso wichtiger die Symptome erträglicher zu machen und die Lebensqualität zu verbessern bzw. möglichst lange zu erhalten. Dazu stehen verschiedene therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung.

Die medikamentöse Behandlung nimmt großen Raum im Rahmen der Parkinsontherapie ein. Bis heute ist Levodopa in diesem Feld nicht wegzudenken. Der Beginn der Hochdosis-Levodopa-Therapie zwischen 1968 und 1970 stellt einen wichtigen Meilenstein dar. Diese Therapie verbesserte die Lebensqualität der meisten Patienten deutlich und führte zu einer mittleren Reduktion der körperlichen Einschränkungen um etwa 50%. (Curtis *et al.*, 1984). Levodopa ist ein Prodrug von Dopamin, das, im Gegensatz zu Dopamin selbst, die Blut-Hirn-Schranke passieren

kann. Durch Zugabe von Decarboxylaseinhibitoren wie Benserazid oder Carbidopa kann ein höherer Anteil des Wirkstoffes der peripheren Decarboxylierung entgehen und die Blut-Hirn-Schranke passieren. Dadurch kommt es zu weniger peripheren Nebenwirkungen wie Tachykardie und orthostatische Hypotonie. Die wichtige Rolle dieser Medikamente wird durch die Aufnahme der Kombination Levodopa plus Carbidopa auf die Liste der unentbehrlichen Medikamente der WHO im Jahre 1977 unterstrichen (WHO, 2015).

Nach heutigen Leitlinien stehen zur Therapieeinleitung neben L-Dopa, welches noch immer die höchste Wirkstärke aufweist, Non-Ergot-Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmer zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika und des Nebenwirkungsprofils der Medikamente kann so das geeignete Präparat ausgewählt werden. Im Krankheitsverlauf können noch weitere Substanzgruppen ergänzend eingesetzt werden. Allen Medikamenten gemein, ist die Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen. Insbesondere bei Gabe von L-Dopa kann es bei Therapiebeginn unter anderem zu Übelkeit und Schläfrigkeit kommen. Im Rahmen der Langzeittherapie treten dann sehr häufig Wirkfluktuationen, Dyskinesien sowie die Notwendigkeit einer starken Dosissteigerung auf (Obeso *et al.*, 2017). In Zusammenhang mit der Einnahme von D2/3-Dopaminagonisten wird von Impulskontrollstörungen wie pathologischem Kauf- und Spielverhalten oder Hypersexualität berichtet (Evans *et al.*, 2009).

In Fällen nicht kontrollierbarer Nebenwirkungen der medikamentösen Langzeittherapie bzw. bei mangelndem Ansprechen darauf, kann eine Therapieeskalation notwendig werden. Dafür stehen Apomorphin subkutan, Levodopa per Jejunalsonde sowie die Tiefe Hirnstimulation (weitere Informationen siehe 1.3) zur Verfügung. In diesem Fall wird eine Abwägung notwendig, welches Therapieverfahren für den individuellen Patienten am besten geeignet ist.

Um die Mobilität und die Lebensqualität, genauso wie die Alltagskompetenz und die Erkrankungsverarbeitung zu stärken, stehen zusätzlich nicht-medikamentöse Verfahren wie Logopädie, Krankengymnastik, Ergotherapie, Angehörigenberatung, Patientenedukation, Teilnahme an Selbsthilfegruppen sowie ggf. psychotherapeutische Verfahren zur Verfügung.

1.2 Basalganglien

Modellerkrankungen wie das IPS leisten seit Jahren einen wichtigen Beitrag zur Erlangung des heutigen Kenntnisstandes über die Funktion der Basalganglien. Andererseits steigern diese Erkenntnisse, wie bereits unter 1.1.3 erwähnt, auch das pathophysiologische Verständnis der Erkrankung und bilden die theoretische Grundlage für den therapeutischen Einsatz der Tiefen Hirnstimulation. Daher soll hier eine kurze Übersicht über die physiologische Funktion der Basalganglien und ihre pathologischen Veränderungen gegeben werden.

1.2.1 Anatomie und Physiologie

Eine wichtige Grundlage heutiger Basalganglienmodelle stellt die Arbeit von Albin und Kollegen dar (Albin *et al.*, 1989). Die Erkenntnisse basieren auf tierexperimentellen Daten sowie auf postmortal erhobenen neurochemischen und anatomischen Daten beim Menschen. Die Basalganglien sind ein funktionelles Netzwerk subkortikaler Kerngebiete, deren primäre Affferenz das Striatum ist. Obwohl im anatomischen Sinne jegliche Strukturen der grauen Substanz dazu zählen, werden aus funktionellen Gründen das Striatum, der Globus pallidus pars internus und externus, der Nucleus subthalamicus und die Substantia nigra pars reticularis sowie compacta betrachtet.

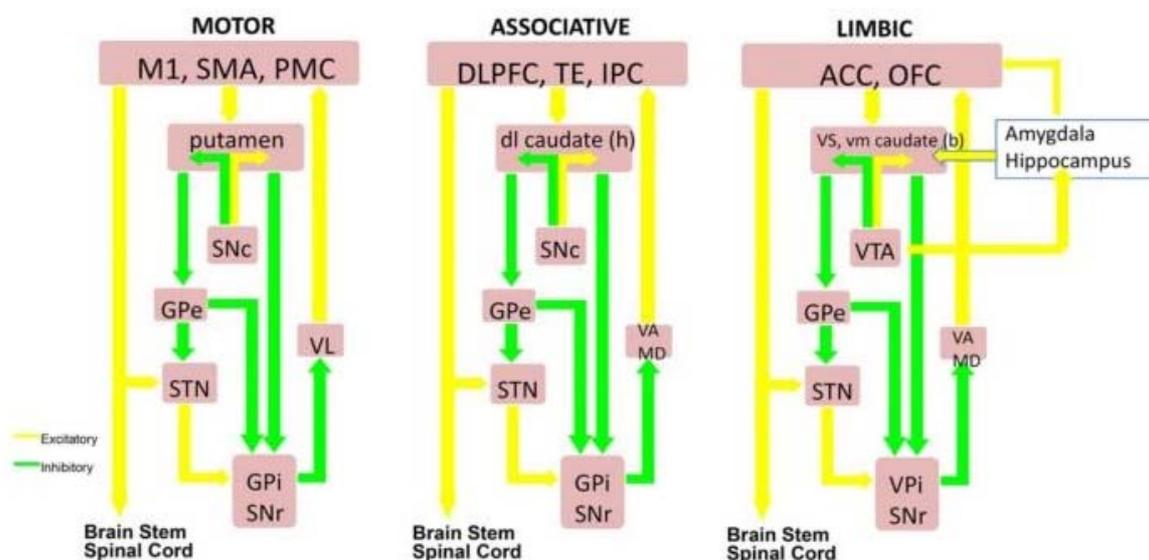


Abb. 1: Basalganglienschleifen mit funktionellen Verbindungen zwischen den Hirnarealen nach Obeso 2017 et al.

Wegen ihrer engen Verbindung zum klinischen Bild des IPS ist die motorische Basalganglienschleife besonders intensiv untersucht worden, so dass zum heutigen Zeitpunkt in diesem Bereich die meisten Erkenntnisse vorliegen (Obeso *et al.*, 2017). Ihre zentrale Eingangsstruktur ist das Striatum. Hier gehen Signale vom motorischen und prämotorischen Kortex, dem supplementär motorischen Areal und dem Thalamus ein. Über den direkten Pfad erfolgt die Weiterleitung inhibitorischer Signale zum GPi. Von der SNc ausgehende Projektionsneurone adressieren die mit D1-Dopaminrezeptoren ausgestatteten Dendriten der striatalen Neurone und beeinflussen so den Grad der Hemmung des GPi.

Der indirekte Pfad beginnt ebenfalls am Striatum, verläuft über GPe und STN zum GPi und kann D2-Dopaminrezeptor-vermittelt den Grad der Erregung des GPi modulieren. Ein dritter Weg der Information führt über den hyperdirekten Pfad, der die direkte Verbindung von zingulären Kortex, präsupplementären motorischen Kortex und Thalamus zum STN beschreibt. Er könnte der kognitiven Überprüfung der ausgehenden Basalgangliensignale dienen. Der vorherrschende Transmitter in diesem System ist GABA, lediglich der STN empfängt und sendet auch exzitatorische Signale mittels Glutamat. Die SNc weist dopaminerge Projektionen zu den Dendriten der striatalen Projektionsneurone auf.

Die D1-Rezeptor-vermittelte Aktivierung des direkten Weges führt zu einer Förderung der Bewegung. Die D2-Rezeptor-vermittelte Aktivierung des indirekten Weges hat hingegen eine Hemmung der Bewegung zur Folge. Der beim IPS vorliegende Dopaminmangel in der Substantia nigra, pars compacta verstärkt die D2-Rezeptor-abhängige Hemmung der striatalen Projektionsneurone über den indirekten Pathway und führt somit zu einer verstärkten thalamokortikalen Hemmung mit darausfolgender Bradykinese (Gerfen, 1995; Wichmann and DeLong, 1996).

Funktionell kommt den Basalganglien eine wichtige Rolle bei der Auswahl und Ausführung der geeigneten Programme für Motorik, Affekt und Kognition sowie der gleichzeitigen Unterdrückung konkurrierender Programme zu (Volkman et al., 2010). Das ermöglichen die limbische, assoziative und motorische Basalganglienschleife, die nach kortikalem Ausgangsgebiet und damit auch nach ihrer funktionellen Rolle eingeteilt werden, dargestellt in Abbildung 1 (Wichmann and DeLong, 1996). So kann der hohe Stellenwert der Basalganglien sowohl bei kognitiven Funktionen wie dem Arbeitsgedächtnis und der Handlungsplanung als

auch bei der Verarbeitung emotionaler Inhalte gut nachvollzogen werden (Arsalidou *et al.*, 2013).

Die meisten der genannten Strukturen sind also nicht nur Teil der motorischen Schleife, sondern auch Teil der assoziativen und limbischen Schleife, jedoch unterscheiden sich zum einen die kortikalen Ausgangsgebiete (siehe Abb.2) und zum anderen findet sich innerhalb der einzelnen subkortikalen Strukturen wie z.B. dem Striatum eine topografisch-funktionelle Abgrenzung. So sind die motorischen Funktionen im dorsolateralen Striatum abgebildet, die limbischen im ventromedialen Striatum und die kognitiven Funktionen dazwischen.

Für die Ausführung des ausgewählten Programms einer motorischen, kognitiven oder emotionalen Antwort stellt der STN eine wichtige Kontrollstation dar. In Situationen, die ein hohes Konfliktpotential haben, sendet er ein globales NoGo-Signal um mehr Zeit zur Überprüfung und ggf. Auswahl eines besser geeigneten Programms zur Verfügung zu stellen. Der STN ist, wie auch die anderen Basalganglienstrukturen, funktionell-anatomisch untergliedert und weist analog zur oben beschriebenen Einteilung des Striatums motorische, assoziative und limbische Bereiche auf. Dies ist auch relevant für die Elektrodenplatzierung bei der therapeutischen THS, dabei ist eine möglichst dorsolaterale Lage der Elektroden anzustreben (Hilker, 2010; Volkmann *et al.*, 2010; Lambert *et al.*, 2012; Oertel, 2012).

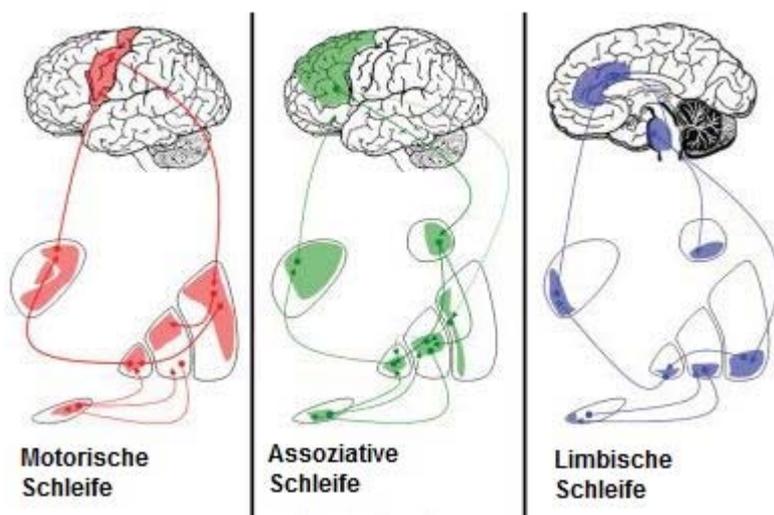


Abb. 2: Basalganglienschleifen, mod. nach Obeso *et al.* 2008

1.2.2 Pathologische Veränderungen beim IPS

Das bei Parkinsonpatienten vorhandene nigrostriatale Dopamindefizit durch Degeneration der Substantia nigra stört das empfindliche Gleichgewicht der oben genannten Netzwerke. Es kommt zu einer geringeren D1-vermittelten Aktivierung der hemmenden Bahn zum GPi, was eine vermehrte Aktivität des GPi zur Folge hat. Auch beim D2-vermittelten indirekten Weg macht sich der Dopaminmangel bemerkbar - durch Wegfall der hemmenden Einflüsse auf die hemmende Bahn zum GPe wird die dortige Hemmung noch stärker. Daraus ergibt sich, dass der GPe weniger inhibitorisch auf den STN einwirken kann. Dieser enthemmte STN stimuliert ebenfalls den GPi. Der von zwei Seiten stark aktivierte GPi hemmt den ventrolateralen Thalamus, was klinisch eine Akinese zur Folge hat (Albin *et al.*, 1989).

Aktuelle Konzepte gehen von einer pathologischen neuronalen Synchronisation mit krankheitsspezifischen Mustern in der Kortex-Basalganglien-Schleife aus. Es wird seit längerer Zeit eine pathologische Veränderung der für die Bewegungskontrolle relevanten, synchronisierten neuronalen Aktivitäten in den Basalganglien angenommen (Brown, 2003). Mittels Messung lokaler Feldpotentiale über implantierte THS-Elektroden im STN kann die Rolle dieser synchronisierten neuronalen Aktivität im Rahmen der Bewegungsplanung und -ausführung genauer betrachtet werden (Williams *et al.*, 2003; Kuhn *et al.*, 2006). Es konnte sogar ein Zusammenhang der Langezeitveränderung der subthalamischen Beta-Aktivität (15-30Hz) mit den motorischen Einschränkungen der Parkinsonpatienten hergestellt werden (Neumann *et al.*, 2017).

Kommt es in konfliktbeladenen Momenten, so z.B. in Situationen erhöhter psychischer Anspannung, zu einer vermehrten Aktivität des hyperdirekten Weges, wird zusätzlich die Hemmung des ventrolateralen Thalamus verstärkt, was sich klinisch in einer Zunahme der Bewegungsstörung äußert. Die Folge dieser Veränderungen ist eine starke Einschränkung der Ausführung von habituiertem Verhalten und die sich daraus ergebende Notwendigkeit auf ein anderes etabliertes Bewegungsprogramm, nämlich die zielgerichteten Bewegungen, auszuweichen. Diese laufen also nicht automatisiert ab, sondern finden ganz bewusst unter kognitiver Kontrolle statt (Oertel, 2012).

Ein Beispiel dafür ist die häufig von Parkinsonpatienten im Alltag verwendete

Hilfestellung zur Initiation einer Bewegung, z.B. zum Losgehen. Viele Patienten verhalten sich um Loszugehen, als ob sie über einen Gegenstand steigen müssten oder die Bewegung wird mit akustischen Reizen, wie zählen oder singen, initiiert.

1.3 Tiefe Hirnstimulation

1.3.1 Geschichte

Die Funktionsweise des Gehirns übt schon seit langer Zeit eine Faszination auf die Menschen aus. Bereits im Jahr 46 soll der römische Arzt Scribonius Largo die oberflächliche Stimulation des Schädels mit Hilfe von Fischen, die elektrische Impulse aussenden können, als Therapie von Kopfschmerzen vorgeschlagen haben. An den Köpfen kürzlich enthaupteter Straftäter untersuchte Giovanni Aldini im Jahre 1804 die Funktion des zerebralen Kortex und stellte fest, dass mittels elektrischer Impulse mimische Motorik auslösbar ist (Sironi, 2011). Es folgten verschiedene tierexperimentelle Studien in vivo bis Bartholow 1874 die erste kortikale Stimulation am wachen Menschen durchführte (Harris and Almerigi, 2009).

Ein besonderer Meilenstein in der neurowissenschaftlichen Forschung war die Entdeckung der topografischen Repräsentation der verschiedenen Körperregionen auf dem somatosensorischen und motorischen Kortex. 1937 entdeckte der Neurochirurg Wilder Penfield den sogenannten Homunculus, eine schematische Gestalt, die auf den Kortex projiziert wird und deren Körperproportionen an der Größe der kortikalen Repräsentationsfläche orientiert sind (Penfield and Boldrey, 1937).

Während viele dieser Untersuchungen hauptsächlich dem Informationsgewinn bezüglich der Hirnfunktion dienten, gab es immer wieder Ansätze, die auch therapeutische Absichten verfolgten. So erlangte man zum Beispiel in der Epilepsiechirurgie am berühmten Patienten H.M. 1953 (Squire, 2009) trotz primär therapeutischer Intention viele Erkenntnisse über pathophysiologische Zusammenhänge und anatomisch-funktionelle Netzwerke. Im Rahmen der Versuche zur Schmerzlinderung durch Hirnstimulation entwickelten Melzack und Wall 1962 die Gate-control-theory (Melzack and Wall, 1962).

Das Parallel von technischen Fortschritten und funktionell-anatomischem Wissenszuwachs bildet die Grundlage vieler neuer Erkenntnisse. So stellte auch der

1947 von Spiegel und Wycis entwickelte Rahmen zur stereotaktischen Neurochirurgie eine wichtige technische Neuerung dar (Spiegel *et al.*, 1947).

Obwohl der Beginn der Therapie mit Levodopa in den 1960er Jahren große Fortschritte brachte, sistierte die Forschung im Bereich der invasiven Verfahren nicht. Das Nebenwirkungsspektrum des Medikaments, sowie die Notwendigkeit der Dosissteigerung nach einiger Zeit, könnten einen besonderen Ansporn zur Suche von Therapiealternativen dargestellt haben.

Nachdem die bisherigen chirurgischen Therapieansätze neurodegenerativer Erkrankungen, wie auch die 1953 im Globus pallidus durch Narabayashi eingesetzte Technik, in der Regel so funktionierten, dass an den Zielstrukturen Läsionen gesetzt wurden (Narabayashi and Okuma, 1953; Lozano *et al.*, 2018), stellt die dauerhaft implantierte, therapeutisch eingesetzte Tiefe Hirnstimulation in einem Kerngebiet des Thalamus, dem VIM, durch Benabid 1987 eine entscheidende Neuerung dar (Benabid *et al.*, 1987). Das Zielgebiet VIM zeigte zwar besonders gute Effekte bei der Reduktion des Tremors, es fehlte jedoch eine Therapieoption um auch das Symptom der Akinese zu behandeln. Pollak und Kollegen konnten 1995 sehr erfolgreich zeigen, dass der STN diese Anforderungen erfüllt. Die behandelten Patienten zeigten Verbesserungen in ADL-Scores von 58-88% und in motorischen Scores von 42-84% (Limousin *et al.*, 1995).

1.3.2 Indikationen und Zielgebiete

Heutzutage ist der STN das bei Parkinsonpatienten am besten etablierte Zielgebiet. Für die Indikationsstellung gibt es definierte Kriterien. Zusammengefasst kommen Patienten in Frage, die medikamentös nicht gut zu behandelnde Parkinsonsymptome aufweisen bzw. bei denen die dopaminerge Langzeittherapie schlecht beherrschbare Nebenwirkungen wie z.B. ausgeprägte Dyskinesien bzw. Wirkfluktuationen auslöst. Eine weitere mögliche Indikation ist der Essentielle Tremor. Bei diesem Krankheitsbild wird die dauerhafte Wirksamkeit der THS im Zielgebiet VIM untersucht. Bei der Dystonie ist die tiefe Hirnstimulation im Bereich des GPi als Therapieoption zugelassen.

Weitere Krankheitsbilder, bei denen bereits Untersuchungen zu möglichen Zielstrukturen für die THS stattgefunden haben, sind Epilepsie, Chorea Huntington, Depression, Demenz, Gille-de-la-Tourette-Syndrom und Anorexie (Reich *et al.*, 2013).

1.3.3 Tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus

Wie bereits in 1.2 erläutert, spielt der STN in der Pathophysiologie des IPS eine entscheidende Rolle. Seine pathologische Überaktivität soll durch die elektrische Stimulation ausgeglichen werden. Die meist verwendeten Stimulationsparameter liegen bei einer Frequenz von 130 bis 180 Hz, einer Spannung von 2 bis 5 V mit einer Impulsdauer von 60 bis 120 μ s. Die lokale Wirkweise der THS ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt Annahmen, dass der Stimulationseffekt auf einer Hemmung neuronaler Zellkörper bei gleichzeitigem exzitatorischen Einfluss auf benachbarte Axone beruht (Okun, 2012).

Chiken und Kollegen ziehen in Betracht, dass es zu einer Unterbrechung des Informationsflusses durch Loslösung eingehender von ausgehenden Signalen kommt und auf diese Weise Netzwerkfunktionen normalisiert werden (Chiken and Nambu, 2016).

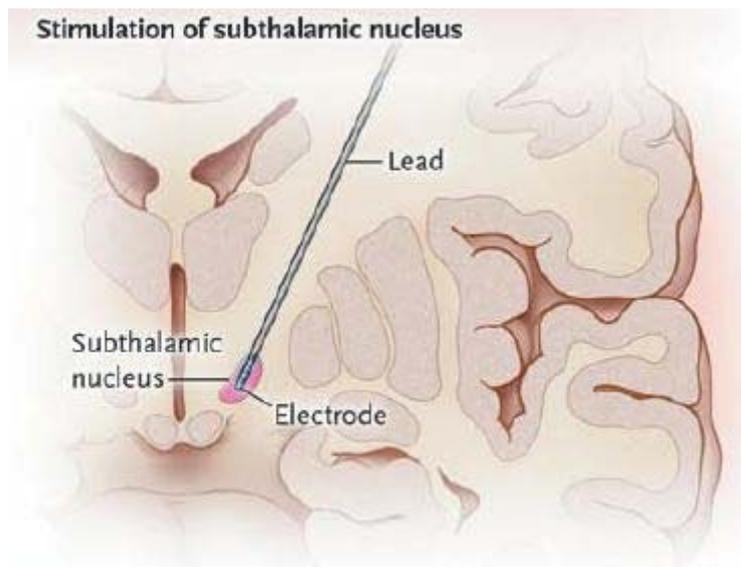


Abb. 3: Schematische Darstellung der Elektrodenlage, aus Okun 2012

Während diese lokalen Stimulationseffekte kontrovers diskutiert werden, ist die klinische Wirksamkeit gut belegt. Durch die Stimulation werden die Werte im UPDRS Teil III vermindert, was eine verbesserte Beweglichkeit anzeigt. Besonders Symptome wie Akinese, Tremor und Dyskinesien sprechen gut auf die THS an. Auch die Lebensqualität der Patienten wird durch die Therapie verbessert. Weniger gut lassen sich Störungen des Ganges, der Balance sowie der Sprache therapieren, teilweise kann es zu Verschlechterungen in diesen Bereichen kommen (Okun, 2012). Die Effekte der Stimulation auf Kognition und Verhalten werden kontrovers diskutiert.

Durch Interaktionen zwischen prädisponierenden Faktoren des Patienten (z.B. psychiatrische Vorgeschichte), postoperativen Veränderungen der dopaminergen Medikation und dem progredienten Verlauf des IPS ist es in retrospektiven Studien kaum möglich postoperative Veränderungen als THS-abhängig oder –unabhängig einzuordnen. Wahrscheinlich liegt in vielen Fällen ein Mischbild vor.

Die vermuteten kognitiven Einschränkungen nach THS reichen von milden Einschränkungen kognitiver Teilleistungen bis zur progredienten Demenz. Die Annahme einer globalen kognitiven Verschlechterung durch die STN-THS wird jedoch durch große, kontrollierte Studien nicht unterstützt (Deuschl *et al.*, 2006; Witt *et al.*, 2008; Weaver *et al.*, 2009). Veränderungen in kleinen kognitiven und emotionalen Teilbereichen lassen sich besser betrachten durch Untersuchungen, die denselben Patienten im ON- und OFF-THS-Status testen. So kann besser die THS-Abhängigkeit einer definierten Veränderung erkannt werden. In solchen Studien konnten Einschränkungen im Sprachfluss und der Konfliktverarbeitung festgestellt werden. Auch im Bereich der Stimmung wird von Veränderungen durch die THS berichtet, die jedoch von Hypomanie und Manie bis hin zu Depression ein breites Spektrum aufweisen. Volkmann und Kollegen sehen diese Bandbreite als Ausdruck einer dopaminergen bzw. elektrischen Über- oder Unterstimulation des betroffenen Gebietes, wie in Abb. 4 dargestellt. (Volkmann *et al.*, 2010).

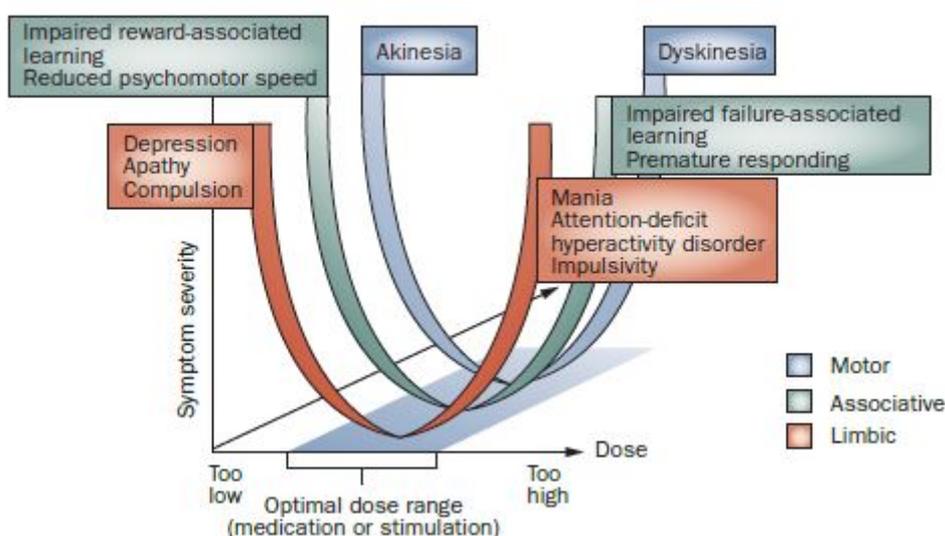


Abb. 4: Unerwünschte Wirkungen bei dopaminergem oder elektrischer Über- oder Unterstimulation, Volkmann *et al.* 2010

1.4 Konfliktverarbeitung, Inhibitionsnetzwerk

Bei Patienten mit IPS treten neben den bereits genannten Störungen auch Veränderungen im Bereich der Konfliktverarbeitung auf. Es werden mitunter Störungen der Impulskontrolle beobachtet (Volkman *et al.*, 2010). Zur Hemmung einer Bewegung beispielsweise im Sinne einer konfliktassoziierten Verlangsamung einer motorischen Aktivität besteht ein inhibitorisches Netzwerk der motorischen Kontrolle. Dazu werden supplementär-motorische Areale, der lateral-inferiore frontale Kortex sowie der Nucleus subthalamicus (Aron, 2011).

Dass der Nucleus subthalamicus entscheidend an der Konfliktverarbeitung bzw. fehler-assoziierten Handlungsanpassung beteiligt ist, zeigt sich in LFP-Studien mit Ableitung im STN. Hier zeigen sich in einem Bewegungsparadigma Veränderungen der oszillatorischen Muster besonders stark bei akkuraten Antworten, also geringem Fehler und zugleich einer geringen Wahrscheinlichkeit der Verhaltensänderung im darauffolgenden Trial (Brown *et al.*, 2006). Weiterhin zeigt sich eine starke Modulierbarkeit dieser Effekte durch die Motivation des Patienten (in Form von virtuellem Geldgewinn): je höher die Motivation, desto exakter die Antworten (Kuhn *et al.*, 2008).

Bei Tasks mit hohem Konflikt, also dem Gegenüberstehen mehrerer ähnlich guter Antwortmöglichkeiten, kann der STN eine Bremsfunktion ausüben, die Bewegungsausführung verzögern und dem Probanden mehr Zeit einräumen um die optimale Entscheidung zu treffen. Diese Funktion wird durch die Tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus unterbunden. Es kommt zu vorschnellen Antworten (sog. premature responding) mit suboptimalen Entscheidungen (Frank, 2006).

Dass unter STN-THS eine Tendenz zu impulsiven Reaktionen besteht, konnte in verschiedenen Paradigmen, wie Stroop Tasks und dem Eriksen flankers task gezeigt werden (Jahanshahi *et al.*, 2015).

Zur Betrachtung dieser Einflüsse und Integration neurophysiologischer sowie behavioraler Daten werden häufig auch Computermodelle der Basalganglien genutzt. Auch Green und Kollegen weisen dem STN eine entscheidende Rolle bei der Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der Konfliktstärke, hier in Form von Variation des Schwierigkeitsgrades der zu bewältigenden Aufgaben, zu (Green *et al.*, 2013).

1.5 Fragestellung

Die hier durchgeführte Studie soll die Antwortmodulation durch THS in Konfliktsituationen untersuchen. Speziell wurde ein Paradigma mit kognitiv-emotionalem Konflikt erarbeitet, um analog zu den bisher untersuchten motorischen und sensorischen Konflikten die Beeinflussung der affektiven Basalganglienschleife durch THS aufzuzeigen. Es ergibt sich folgende Fragestellung: wird durch THS die Konflikt-assoziierte Zunahme der Reaktionszeit auch im emotional-kognitiven Konfliktparadigma reduziert?

Hypothesen: Bei gesunden Probanden ist anzunehmen, dass Situationen hoher Konfliktstärke zu einer Verlängerung der Reaktionszeit führen.

Im ON-THS-Status könnte diese Konfliktstärken-assoziierte Verlangsamung durch das fehlende NoGo-Signal des STN ausbleiben oder zumindest geringer ausfallen. Weiterhin könnte man davon ausgehen, dass die IPS-Patienten längere Zeit für den Lernvorgang benötigen (Frank, 2006).

Als Parameter zur Erkennung der Konfliktstärke soll die Reaktionszeit der Patienten/Probanden dienen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Rekrutierung

Die Patientinnen und Patienten (im Folgenden zur Vereinfachung unter dem Begriff Patienten subsummiert) wurden auf der neurologischen Station des Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin, in der Hochschulambulanz für Bewegungsstörungen, über Aushänge bzw. durch persönliche oder telefonische Kontaktaufnahme rekrutiert. Sie wurden mündlich und schriftlich über die Modalitäten der Studienteilnahme informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Messungen erfolgten im Untersuchungszeitraum von September 2015 bis August 2016.

2.1.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose Idiopathisches Parkinsonsyndrom, die von im Bereich der Bewegungsstörungen erfahrenen Neurologen gestellt bzw. bestätigt wurde. Weitere Voraussetzungen für die Studienteilnahme sind Alter zwischen 30 und 80 Jahren, die bereits erfolgte Implantation von THS-Elektroden im Nucleus subthalamicus beidseits sowie die Fähigkeit und Bereitschaft, auch im OFF-THS-Status einen Versuchsdurchlauf zu absolvieren.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Da die intakten kognitiven Funktionen für eine korrekte Durchführung des Versuchs essentiell sind, ist das Vorliegen einer Demenz ein wichtiges Ausschlusskriterium (Gotham *et al.*, 1988). Weiterhin stellen schwere depressive Episoden zum Untersuchungszeitpunkt und in den letzten 3 Monaten davor sowie sonstige schwere psychiatrische Erkrankungen Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme dar. Da der Versuchsaufbau zu großen Teilen auf visuellen Eindrücken basiert, können Patienten mit Farbsehstörungen oder starker Visuseinschränkung nicht teilnehmen. Zur Überprüfung, ob jene Ausschlusskriterien bei den Patienten vorliegen, erfolgt neben der anamnestischen Erhebung auch noch die Durchführung entsprechender klinischer Tests zu den genannten Störungen (siehe unten, Abschnitt 2.3.3). Außerdem erfolgt der Ausschluss von Patienten, die den belohnungskodierten

Lerneffekt im Verlauf des Paradigmas nicht zeigen.

Beim idiopathischen Parkinsonsyndrom kommt es in der Regel zu Seitendifferenzen der Erkrankungsausprägung, die Patienten haben eine sogenannte erkrankungsdominante Seite, die schwerer von motorischen Einschränkungen, wie Rigor oder Tremor, betroffen ist. Da dies zu einer Verzerrung der gemessenen Reaktionszeiten führen könnte, erfolgte die Untersuchung mit zwei „gespiegelten“ Versionen des Paradigmas, detailliertere Erläuterungen dazu in Abschnitt 2.3.4. Die Zuteilung zu einer der beiden Versionen erfolgte über den Zeitpunkt der Rekrutierung, alle vor dem 01.12.2015 rekrutierten Patienten wurden mit der Version CST.12.v1 untersucht, die nach diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Patienten mit der gespiegelten Version CST.12.v1switch.

2.2 Gesunde Kontrollgruppe

In der Zeit von Juli bis September 2016 erfolgte die Rekrutierung der gesunden Probanden und Probandinnen, im Folgenden unter Probanden subsummiert. Diese dürfen nicht am IPS oder anderen Bewegungsstörungen erkrankt sein. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind mit der Patientengruppe identisch und beziehen sich auf Alter, psychische Gesundheit, Visus und Farbsehvermögen (siehe 2.1.2 und 2.1.3).

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Die Untersuchungssituation

Die Untersuchung erfolgt in einem ruhigen Raum unter Minimierung möglicher Störeinflüsse wie Lärm, blendendes Sonnenlicht, etc. Dort befindet sich ein Computer mit Bildschirm, an den über ein Datenerfassungsgerät (NI USB-6212 BNC, National Instruments®) die Bedienelemente angeschlossen sind. Dabei handelt es sich um gut in der Hand liegende Einhand-Controller, im folgenden Clicker genannt. An deren Vorderseite kann die Versuchsperson durch Faustschluss einen Tastendruck auslösen. Der Patient sitzt auf einem stabilen Stuhl mit Armlehnen, so dass die Augen des Patienten etwa 75 cm vom Bildschirm entfernt sind. Die Arme können auf den Lehnen bequem abgelegt werden, während in jeder Hand jeweils ein Clicker gehalten wird. Diese Modalitäten sind so gestaltet worden, dass auch Patienten mit IPS, wenn sie im THS-OFF-Status an vermehrtem Tremor oder

eingeschränkter Beweglichkeit leiden, eine unkomplizierte Bedingung ermöglicht werden kann.



Abb. 5: Versuchsaufbau - die Hardware (Datenerfassungsgerät (NI USB-6212 BNC, National Instruments®) mit Clickern) Foto: A. Diepold

2.3.2 Ablauf

Dem bereits mündlich in einem Vorgespräch über die Studie informierten Patienten wird eine Studieninformation ausgehändigt und er erhält die Möglichkeit eventuelle Fragen seinerseits anzubringen. Es erfolgt, bei Einverständnis, das Unterzeichnen der Einverständniserklärung. Weiterhin wird dem Patienten erläutert, dass die Daten nur pseudonymisiert veröffentlicht werden, also anhand der Daten kein Rückschluss auf die Person möglich ist. Es wird darüber aufgeklärt, dass die Einwilligung zur Studienteilnahme vom Patienten jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann und dass das Ausschalten der THS mit temporären Bewegungseinschränkungen, Verkrampfungen, Schmerzen oder Kribbelparästhesien einhergehen kann, die jedoch mit Einschalten der Stimulation wieder komplett reversibel sind.

Die Testung beginnt entweder mit eingeschalteter (ON-THS) oder mit ausgeschalteter Hirnstimulation (OFF-THS). Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, haben wir den OFF-THS-Status definiert als die seit mindestens 30 Minuten

abgeschaltete Tiefe Hirnstimulation. Vor Beginn des Computerparadigmas werden verschiedene klinische Daten nach einem festen Schema erhoben (siehe Tabelle S. 37).

2.3.3 Erhebung klinischer Daten

Um ein umfassendes Bild vom krankheitsbezogenen aber auch vom allgemeinen Zustand des Patienten zu erhalten sowie mögliche Ausschlusskriterien zu identifizieren, werden verschiedene klinische Tests durchgeführt sowie Selbstauskunftsfragebögen ausgefüllt. Hinsichtlich der Erhebungsmodalitäten kann man zwei Gruppen unterscheiden: Fragebögen die einmalig erhoben werden und solche die zweimal erhoben werden, nämlich im ON- und OFF-THS-Status (siehe Tabelle 3).

Basis –Assessment (einmalige Erhebung)	
<u>Bögen zur Selbstauskunft</u>	
Barrett Impulsiveness Score (BIS)	
Beck Depression Inventory (BDI)	
SF-36	
<u>Erhebung durch Befragung des Patienten</u>	
Farbsehtest	
Erkrankungsdauer	
Dominante Hand (Rechts- oder Linkshänder)	
Seitendominanz der Erkrankung	
MOCA	
Erhebung einmal pro THS-Status	
ON-THS	OFF-THS
MDS UPDRS	MDS UPDRS
Stroop	Stroop

Tabelle 3: Erhebung klinischer Daten

Zur Einschätzung der motorischen Funktion nutzen wir den MDS UPDRS - Teil III. Die Erhebung im ON-THS-Status findet bei eingeschalteter Stimulation und unter Einnahme der gewohnten Medikation statt. Zur Ermittlung des MDS UPDRS-Scores im OFF-THS-Status erfolgt die Untersuchung in einer Zeitspanne von 30-60 Minuten

nach Ausschalten der Tiefen Hirnstimulation, ebenfalls unter Einnahme der gewohnten Medikation.

Es können 0 (bester motorischer Zustand, einem Nicht-Erkrankten gleich) bis 108 Punkte (schlechter motorischer Zustand, stärkste Parkinsonsymptome, Immobilität) erreicht werden (Goetz *et al.*, 2008).

Ebenfalls in beiden Stimulationszuständen erhoben wird der Stroop-Test. Er wurde 1935 von J. R. Stroop entwickelt (Van der Elst *et al.*, 2006). Dabei werden dem Versuchsteilnehmer gleichzeitig Paare konfliktauslösender Stimuli präsentiert, z.B. in Form des Farbwortes „rot“, welches jedoch in einer abweichenden Farbe, z.B. blau, gedruckt ist. Der Versuchsteilnehmer erhält die Aufforderung die Druckfarbe des Wortes zu benennen, ungeachtet der Wortbedeutung.

Die restlichen Tests werden nur einmalig durchgeführt. Dem Studienteilnehmer werden Ishihara-Farbsehtafeln ausgehändigt, auf denen Zahlen aus einer Ansammlung von roten und grünen Punkten in verschiedenen Helligkeitsgraden ablesbar sind. Diese 1906 von Shinobu Ishihara entwickelten Tafeln, stellen auch noch heute den Goldstandard zur Erkennung von Rot-Grün-Sehschwäche dar (Dain, 2004). Wird bei diesem Test eine Farbsehstörung festgestellt, erfolgt der Ausschluss dieses Teilnehmers von der Studie, da das Konzept des Computerparadigmas ein intaktes Farbsehvermögen erfordert. Weiterhin wird der Versuchsteilnehmer aufgefordert, falls benötigt, seine Sehhilfe zu tragen um mit bestkorrigiertem Visus an der Untersuchung teilzunehmen. Durch Lesen der kleingedruckten Studieninformation und der Fragebögen werden indirekt stärkere Visusminderungen detektiert, die die Durchführung des Computerparadigmas stören könnten.

Der schnellen Abschätzung ob bei dem Patienten eine kognitive Einschränkung vorliegen könnte, dient das Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Es wurde 1996 in Montreal von Ziad Nasreddine entwickelt (Nasreddine *et al.*, 2005).

Um psychiatrische Komorbiditäten, ausgeprägte neuropsychiatrische Krankheitssymptome sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Psyche des Patienten zu detektieren, erhält der Patient zwei Selbstauskunftsfragebögen. Der Beck Depressions Inventory fragt in 21 Kategorien das Auftreten depressiver Symptome ab (Beck *et al.*, 1961). Wir setzen die revidierte Form dieses Tests, den BDI-II, ein (Kühner, 2007).

Es wird außerdem der Barratt Impulsiveness Scale 11 in der deutschen Version

erhoben (Preuss *et al.*, 2008) da bei Parkinsonpatienten unter Einnahme von D2/3-Dopaminagonisten oder mit STN-THS teilweise Veränderungen in der Impulskontrolle beobachtet werden (Jahanshahi *et al.*, 2015; Obeso *et al.*, 2017).

2.3.4 Das Paradigma

In der hier vorliegenden Arbeit wird versucht, eine Methode zu entwickeln, um Reaktionen in Situationen zu untersuchen, die gleichzeitig die assoziative und die limbische Schleife der Basalganglien aktivieren. Hierfür verwenden wir ein Computerparadigma. Es finden sich sprachliche Stimuli (einsilbige Wörter), die von Hause aus mit emotionalen Werten assoziiert sind. Diese Wörter sind, durch die Farbe in der sie gedruckt sind, mit einer weiteren Information, nämlich Belohnung oder Verlust, verknüpft. Diese Verknüpfung muss jedoch erst, per Lernen durch Verstärkung, erkannt werden. Diese zweite Komponente der Stimuli, also die erlernte Verknüpfung der Farbe mit einer positiven oder negativen Verstärkung repräsentiert den kognitiven Anteil.

Die Pilotversion wurde von Arthur Jacobs *et al.* auf Basis der Berlin Affective Wordlist (BAWL) (Vo *et al.*, 2006; Vo *et al.*, 2009; Briesemeister *et al.*, 2011) entwickelt. In engem Austausch mit den Kollegen vom Arbeitsbereich Allgemeine und Neurokognitive Psychologie der Freien Universität Berlin modifizierten wir jene auf gesunde Probanden ausgerichtete Version des Paradigmas für den Einsatz bei Patienten mit IPS. Die BAWL ist eine Sammlung einsilbiger Wörter, denen jeweils eine der emotionalen Valenzen positiv, negativ und neutral zugeordnet ist. Die Erstellung dieser Liste erfolgte durch Experimente in denen Studenten der Katholischen Universität Eichstätt-Ingolstadt und der Freien Universität Berlin die Worte als positiv, negativ oder neutral einstufen sollten. Anschließend erfolgte durch zwei weitere Versuchsreihen die Validierung der erhaltenen Daten (Vo *et al.*, 2006).

Nach Durchlaufen verschiedener Testphasen mit Erkennung von Limitationen und Behebung derselben sowie Verbesserung der Benutzerfreundlichkeit konnten die hier verwendeten Versionen (CST12v.1 und CST12v.1switch) etabliert werden.

Es handelt sich um eine behaviorale Untersuchung, die ähnlich einem Gewinnspiel aufgebaut ist und am Computer durchgeführt wird, programmiert in MATLAB (The Mathworks, Natick, MA, USA) unter Verwendung der cogent Toolbox. Zuerst wird eine standardisierte schriftliche Erläuterung gezeigt, die den Ablauf erklärt. Dabei

wird der Patient aufgefordert, so viele Punkte wie möglich zu sammeln. Nach dem Lesen kann der Patient selbstständig durch Tastendruck in einen Probedurchlauf übergehen, in dem eine leicht modifizierte Version des Paradigmas mit 30 Stimuli abläuft. Der Probedurchlauf dient der Anwendung der zuvor gelesenen Erklärung, dem Üben der Handhabung der Clicker und dem Kennenlernen der kurzen Intervalle (maximal 3000 ms), in denen reagiert werden muss. Die Reaktionszeiten des Probedurchlaufs werden noch nicht aufgezeichnet, da hier lediglich eine Gewöhnung an den Ablauf stattfinden soll.

Danach beginnt der eigentliche Versuchsdurchlauf, der in 6 Durchgänge á 30 Stimuli unterteilt ist, um dem Patienten genügend Pausen einzuräumen. Diese Pausen können vom Patienten durch Tastendruck selbst beendet werden.

Auf dem Bildschirm werden dem Patienten zwei Spielkarten gezeigt. Auf der einen Karte steht ein mit jedem Trial variabler Stimulus auf der anderen steht ein immer gleich bleibender neutraler Stimulus, hier in Form einer Spielkarte mit der schwarzgedruckten Aufschrift „Wort“. Die Karten dieser beiden Kategorien wechseln regelmäßig die Bildschirmseite, damit dahingehend keine Gewöhnung einsetzen kann und der Patient sich bei jedem neu präsentierten Stimulus erneut orientieren muss. Beim variablen Stimulus handelt es sich um eine Spielkarte, auf der ein Wort in einer der Wortvalenzen positiv, negativ oder neutral gedruckt ist, in einer von zwei Farben. Eine der Farben kodiert für Gewinn von Punkten, die andere für Punktabzug. Das wird dem Patienten jedoch nicht mitgeteilt, sondern muss durch Ausprobieren herausgefunden werden. Nach probatorischer Auswahl einer Karte erhält der Versuchsteilnehmer ein Feedback, ob er Punkte verloren oder gewonnen hat oder die Punktezahl gleich bleibt.

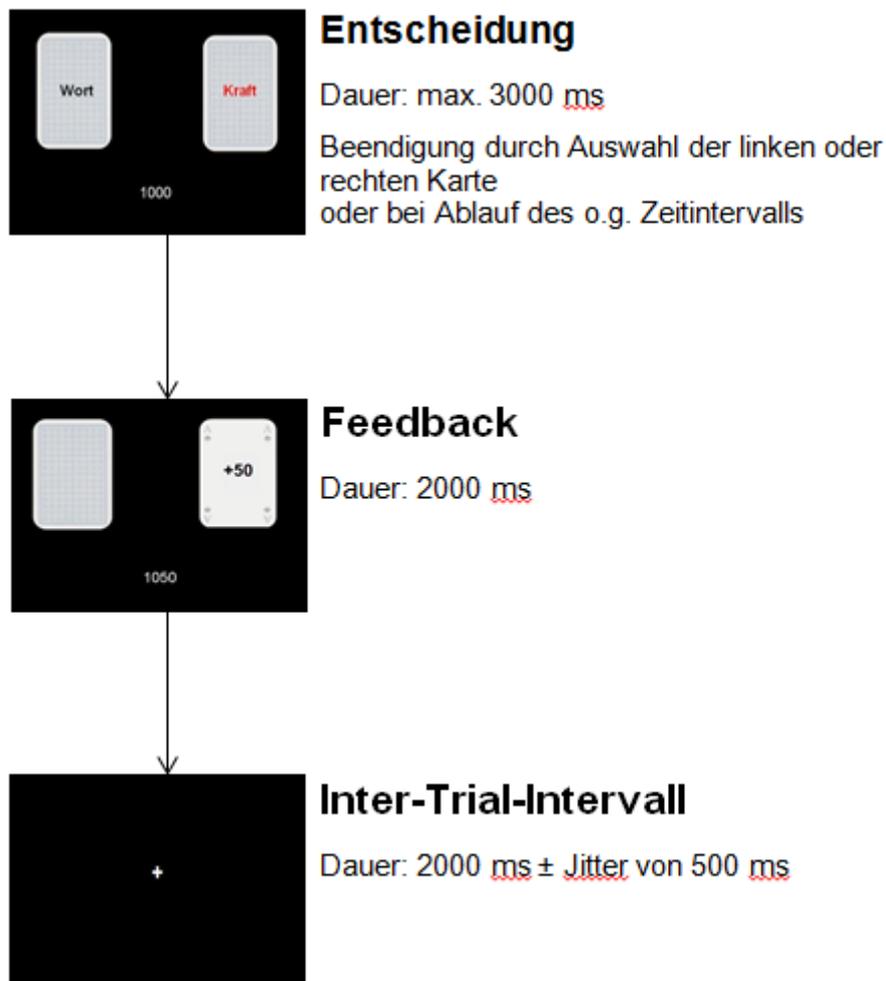


Abb. 6: Chronologischer Ablauf des Paradigmas, Grafik erstellt mit Microsoft Word®

Nach einigen Trials lernt der Versuchsteilnehmer, dass eine der Druckfarben immer Gewinn bringt, die andere immer Verlust und dass der schwarz-gedruckte Neutralstimulus „Wort“ keine Änderung des Punktestands herbeiführt (im Folgenden als Lernphase bezeichnet).

Bei den aufgedruckten Wörtern handelt es sich um einsilbige Worte, die durch die vorangegangenen Untersuchungen von Vo und Kollegen jeweils einer Wortvalenz positiv, negativ oder neutral zugeordnet sind (Vo *et al.*, 2006).

Somit kann eine Konfliktsituation erst entstehen, wenn der Teilnehmer das System des „Gewinnspiels“ gelernt hat und eine möglichst hohe Punktzahl erreichen möchte. Tritt nun eine Bedingung auf, in der er durch Kenntnis der Gewinnfarbe gezwungen ist, ein Wort mit einer negativen Wortvalenz auszuwählen, nehmen wir hierfür ein erhöhtes Konfliktpotential an. Wir nehmen an, dass diese Konfliktsituation eine Verlängerung der Reaktionszeit nach sich zieht. Die Reaktionszeit ist definiert als die

Zeit vom Auftauchen des Stimulus bis zum aktiven Tastendruck.

Wie bereits oben erwähnt, gibt es zwei verschiedene Versionen des Paradigmas, die man als spiegelbildlich bezeichnen könnte. In der einen Version (v.1) werden die Wörter mit positiver Wortvalenz immer auf der rechten Bildschirmseite präsentiert, die negativen auf der linken. Um einen Referenzstimulus zu erhalten wird der neutrale Stimulus zu etwa gleichen Anteilen auf beiden Seiten des Bildschirms angezeigt. Bei der zweiten Version (v.1switch) verhält sich das genau umgekehrt. Hiermit sollen eventuelle Einflüsse der Seitendominanz der Erkrankung minimiert werden. Die Reaktionszeiten der beiden Versionen werden dann über die jeweilige Gesamtgruppe (Patienten, Probanden) gemittelt.

2.4 Datenauswertung

2.4.1 Selektion

Die Reaktionszeiten der einzelnen Trials werden registriert und in Form einer txt.-Datei ausgegeben. Diese wird in Microsoft Excel (© Microsoft Corporation 2010) importiert. Dort wird das Ende der individuellen Lernphase, also das Erkennen des farbkodierten Belohnungssystems, in einer händischen Vorauswahl nach den folgenden definierten Kriterien festgelegt: Es müssen mindestens fünf richtige Antworten in Folge gegeben worden sein. Die Zahl fünf wurde gewählt, da die Wahrscheinlichkeit fünf Mal hintereinander zufällig die richtige Antwort auszuwählen bei nur 3,125% liegt. Das zweite Kriterium besteht darin, dass nach diesem definierten Zeitpunkt nicht mehr als zwei Falschantworten hintereinander auftauchen dürfen. Ab der sechsten richtigen Antwort in Folge werden die Daten dann in die Auswertung miteinbezogen.

2.4.2 Ausschluss von Ausreißern

Üblicherweise finden sich in Datenerhebungen Ausreißer, die den erwartungsgemäßen Wertebereich nach oben oder unten überschreiten. Bei Reaktionszeitmessungen kann das zum Beispiel in einem versehentlichen Tastendruck, sobald der Stimulus angezeigt, aber vom Teilnehmer noch nicht wahrgenommen bzw. verarbeitet wurde, begründet sein oder in einem verspäteten Tastendruck kurz vor Ende des Reaktionsintervalls bei nachlassender Konzentration. Solche Werte sollen nicht in die Auswertung miteinbezogen werden.

Es besteht z.B. die Möglichkeit, eine Toleranzgrenze in absoluten Millisekundenwerten festzulegen. Da sich die durchschnittlichen individuellen Reaktionszeiten von Teilnehmer zu Teilnehmer jedoch zum Teil deutlich unterscheiden, haben wir uns für ein anderes Verfahren entschieden. Nach Selektion der Daten wie unter 2.4.1 beschrieben, werden mithilfe des modifizierten Thompson Tau Tests (Anbarasi *et al.*, 2011) Ausreißer detektiert und von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

2.4.3 Hypothesentests

Es wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft, ob die erhaltenen Daten normalverteilt sind. Im Falle einer Normalverteilung wurde ein ungepaarter t-Test zur Prüfung der Hypothese genutzt. Die nicht normalverteilten Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Die genannten Tests wurden durchgeführt mit GraphPad Prism (Version 6.00 für Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com).

3 Ergebnisse

3.1 Merkmale der eingeschlossenen Patienten

Von initial 22 rekrutierten Patienten können 15 Patienten (davon 4 Frauen) in die Auswertung eingeschlossen werden. Alle haben die Diagnose Idiopathisches Parkinsonsyndrom und eine Tiefe Hirnstimulation im Zielgebiet STN erhalten, sie sind im Alter von $57,7 \pm 7,3$ Jahren (Standardabweichung). Eine Übersicht der klinischen Daten ist auf Seite 30 zu finden.

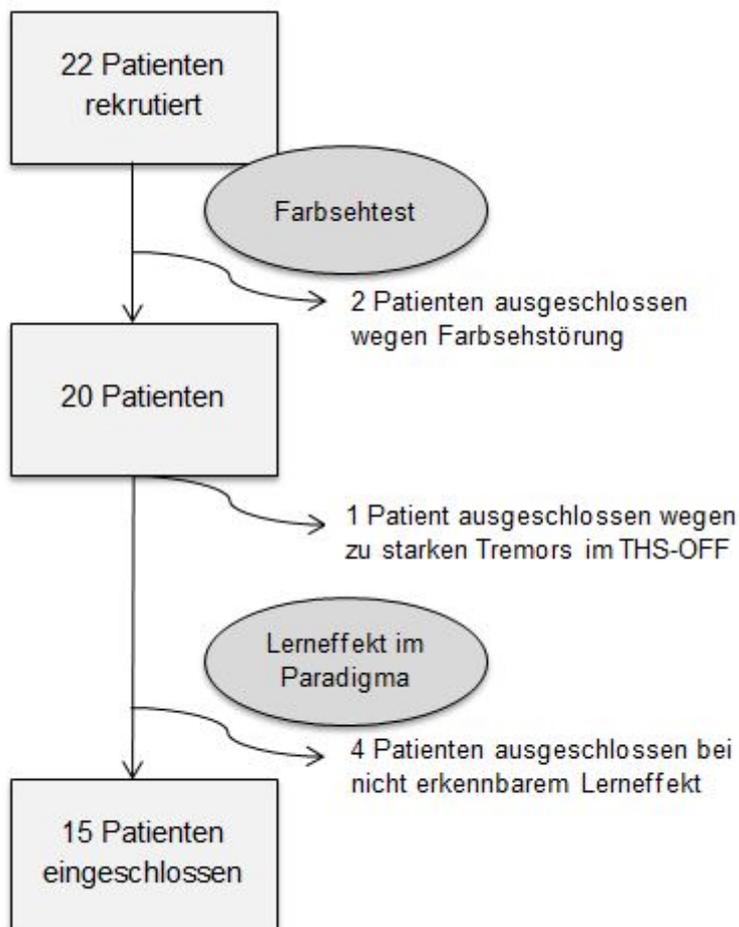


Abb. 8: Flowchart der eingeschlossenen Patienten mit IPS; erstellt mit Microsoft Word, © Microsoft Corporation 2010

Bei der orientierenden kognitiven Testung mittels MoCA-Test zeigte sich ein durchschnittlicher Wert von 27,7 von 30 maximal möglichen Punkten. Im BDI erreichten die Patienten im Mittel 8,3 Punkte. Die mittlere Erkrankungsdauer zum Untersuchungszeitpunkt beträgt $12,7 \pm 5,4$ Jahre (Standardabweichung). Der zur

Beurteilung der motorischen Einschränkungen durchgeführte klinische Score UPDRS-Teil III ergab über die Gruppe der Patienten im THS-OFF-Status einen mittleren Wert von 32 und im THS-ON-Status von 15,5. Dies entspricht einer Verbesserung der Beweglichkeit im THS-ON-Status von 51,4% (entsprechend 16,46 Punkten im UPDRS-Score).

Pat	Alter	Geschlecht	THS-Status der Erstmessung	UPDRS-III nach THS-Status		MoCA®	BDI	Erkrankungsdauer in Jahren	Typ des IPS	dominante Seite der Erkrankung	Rechts- o. Linkshänder	Version
				OFF	ON							
1	60	m	OFF	24	15	30	5	12	trem	r	r	v1
2	64	m	ON	31	19	29	3	13	akin	l	r	v1
3	41	w	ON	26	23	29	23	6	trem	l	r	v1
4	67	m	ON	45	21	27	2	15	akin	l	r	v1
5	67	w	OFF	14	7	29	13	11	trem	l	r	v1
6	62	w	OFF	15	11	25	15	13	äquiv	r	r	v1
7	50	m	ON	32	7	30	12	11	akin	r	l	v1
8	65	m	ON	30	9	26	6	15	äquiv	l	r	v1.s
9	56	m	ON	25	7	29	8	3	trem	r	r	v1.s
10	52	m	ON	52	30	28	11	14	akin	r	r	v1.s
11	57	m	OFF	30	19	26	10	14	akin	r	r	v1.s
12	51	m	ON	41	12	28	3	5	äquiv	l	r	v1.s
13	50	w	OFF	34	12	30	6	15	äquiv	l	r	v1.s
14	62	m	ON	27	20	24	1	16	trem	r	r	v1.s
15	62	m	OFF	54	21	26	10	27	trem	l	r	v1.s

Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

3.2 Merkmale der eingeschlossenen Probanden

Einer der initial 16 rekrutierten gesunden Probanden musste wegen des ausbleibenden Lerneffekts von der Analyse ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 15 gesunden Probanden (davon 8 Frauen) sind im Durchschnitt $62,8 \pm 7,5$ Jahre (Standardabweichung) alt und entsprechen den unter 2.1.2 genannten Einschlusskriterien. Der Punktwert im MoCA®-Test liegt bei durchschnittlich 26,5 Punkten. Bei der Selbstauskunft bezüglich Niedergestimmtheit mittels BDI zeigt sich ein mittlerer Wert von 5,1 Punkten.

3.3 Lerneffekt und mittlere Reaktionszeit

3.3.1 Lerneffekt

Wie bereits oben erläutert, wurden nur Studienteilnehmer in die Auswertung eingeschlossen, die einen Lerneffekt zeigten. Das ist der Fall, wenn erkannt wird, dass die Farbe, in der das Wort gedruckt ist, für Gewinn oder Verlust kodiert. Bei 78,9% der Parkinsonpatienten und 93,8% der gesunden Probanden ist dieser Lerneffekt festzustellen, wie unten in Abbildung 9 zu sehen ist.

Lerneffekt

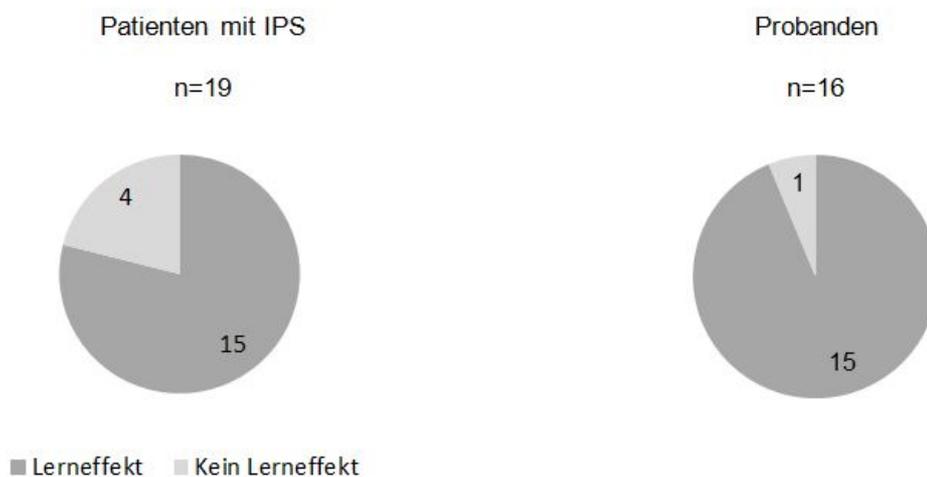


Abb. 9: Grafische Darstellung des Anteils der Studienteilnehmer mit Lerneffekt. 15 von 19 Parkinsonpatienten zeigten den Lerneffekt. In der Probandengruppe waren es 15 von 16 Teilnehmern.

Der Lerneffekt ist über beide Gruppen betrachtet nach durchschnittlich $23,2 \pm 20,4$ Stimuli zu beobachten.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und Probandengruppe hinsichtlich der Anzahl der Stimuli, die benötigt werden, bis der Lerneffekt gezeigt wird ($p=0,197$ Mann-Whitney-U-Test). Die Patienten lernten nach durchschnittlich 18,8 Stimuli, die Probanden nach 27,5 Stimuli.

Zwischen den Patienten, die die Lernphase im THS-OFF-Status absolvierten und denen, die dies im THS-ON-Status taten besteht ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer der Lernphase. Das Lernen in der Gruppe, die zuerst im THS-OFF getestet wurde setzte durchschnittlich nach $19,3 \pm 14,7$ Stimuli ein, das Lernen in der THS-ON-Gruppe nach $18,4 \pm 19,8$ Stimuli (Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung).

3.3.2 Vergleich der mittleren Reaktionszeiten

Die durchschnittliche Reaktionszeit der Probanden beträgt 909,9 ms und ist damit signifikant kürzer als die Reaktionszeit der Patienten für beide Bedingungen (ON-THS 1001,83 ms und OFF-THS 1222,41 ms). Betrachtet man die Reaktionszeiten innerhalb der Patientengruppe (siehe Abb. 10) zeigt sich, dass die Patienten im ON-THS-Status signifikant schneller reagieren als im OFF-THS-Status ($p<0,0001$, Mann-Whitney-U-Test). Die Differenz der Mittelwerte der Reaktionszeiten ON-THS versus OFF-THS beträgt 220,6 ms.

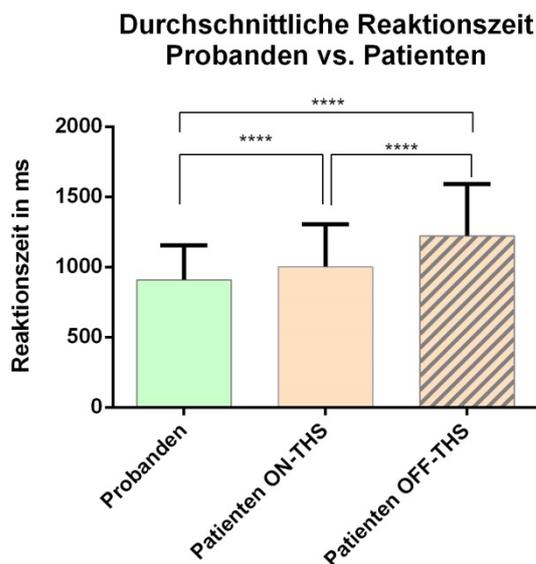


Abb. 10 Vergleich der Reaktionszeiten der drei Gruppen, dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung. $p<0,0001$ (Mann-Whitney-U-Test) in allen drei Fällen.

3.4 Mögliche konfliktauslösende Faktoren

3.4.1 Wortvalenzen

Bezüglich der Valenzen der präsentierten Worte (positiv, negativ und neutral) sind keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionszeiten erkennbar. Dies trifft sowohl für die Patienten THS-ON und -OFF, als auch für die Probandengruppe zu (Testung mittels Mann-Whitney-U-Test). Die Reaktionszeiten nach Wortvalenzen sind beispielhaft für die Patienten im OFF-THS-Status in Abb. 11 grafisch dargestellt.

Betrachtet man die Reaktionszeiten für jeden Studienteilnehmer einzeln, sind zum Teil minimale Unterschiede zwischen den Valenzen sichtbar, die sich jedoch nicht bei anderen Studienteilnehmern wiederfinden und somit keinen Trend erkennen lassen. Hierbei lässt sich auch kein Cluster bezüglich ein- oder ausgeschalteter Stimulation oder Alter bei Erkrankungsbeginn feststellen.

Patienten (n=15) Reaktionszeit nach Wortvalenzen, OFF-THS

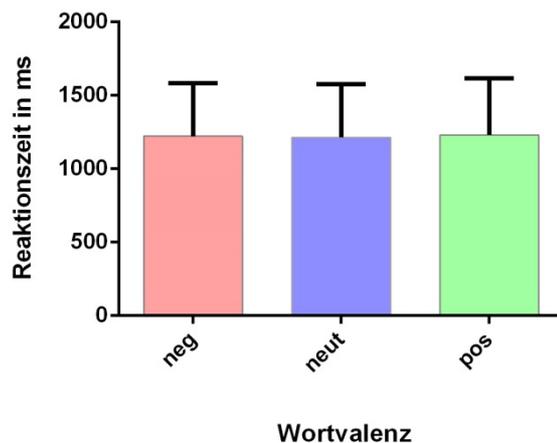


Abb. 11: Reaktionszeit nach Wortvalenz im OFF-THS-Status, die mittleren Reaktionszeiten sind in Tabelle 5 aufgelistet

Wortvalenz	Probanden	Patienten	
		ON-THS	OFF-THS
positiv	907,74	1005,56	1230,39
negativ	902,34	1001,99	1222,14
neutral	900,67	997,94	1214,61

Tabelle 5 Reaktionszeiten nach Wortvalenz, Angabe der mittleren Reaktionszeiten in Millisekunden. Innerhalb der jeweiligen Gruppe bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Valenzen (ns, getestet mittels Mann-Whitney-U-Test).

3.4.2 Gewinnoption versus Verlustminderung

In Bedingungen, wo die vom Versuchsteilnehmer gelernte Gewinnfarbe präsentiert wird und somit auch ausgewählt werden kann, finden sich signifikant schnellere Reaktionszeiten als wenn kein Gewinn möglich ist. Dieser Effekt ist unabhängig von der Wortvalenz. Er tritt bei allen drei Gruppen (Probanden, Patienten ON-THS und OFF-THS) auf. Für die Patienten im OFF-THS-Status beträgt der mittlere Reaktionszeitunterschied zwischen Gewinn- und Verlustbedingung 164,32 ms (Abb. 12, Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,0001$).

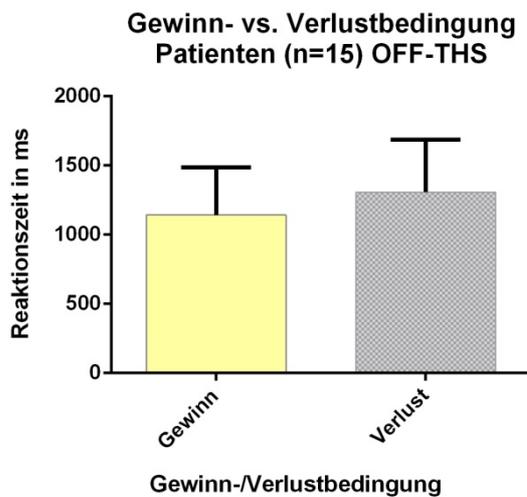


Abb. 12 Patienten OFF-THS: Mittlere Reaktionszeiten in der Gewinn- und Verlustbedingung. Mittlere Reaktionszeit in der Gewinnbedingung beträgt 1142,87 ms, in der Verlustbedingung 1307,19 ms. Die Differenz beträgt 164,32 ms; Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,0001$.

Auch mit eingeschalteter Stimulation ist das oben beschriebene Muster festzustellen, siehe Abb. 13. Die Patienten reagieren bei den Gewinnbedingungen durchschnittlich 118,37 ms schneller (ungepaarter t-Test: $p < 0,0001$).

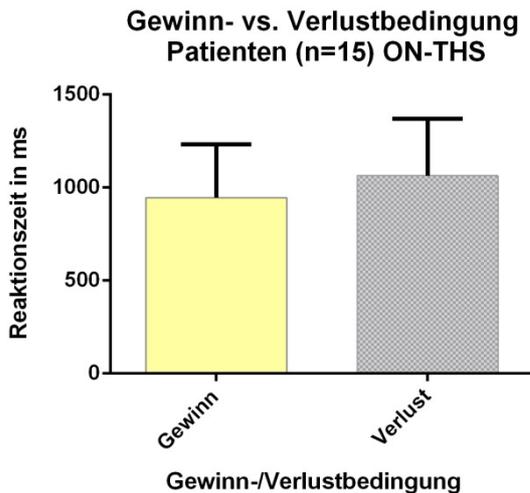


Abb. 13 Patienten ON-THS: Die mittlere Reaktionszeit der Gewinnbedingung beträgt 945,65 ms und die der Verlustbedingung 1064,02 ms. Daraus ergibt sich ein Unterschied von 118,37 ms. Dieser Effekt ist signifikant ($p > 0,0001$, Mann-Whitney-U-Test)

Innerhalb der Probandengruppe sind die Reaktionszeiten in der Gewinnbedingung durchschnittlich um 147,48 ms kürzer als in der der Verlustbedingung.

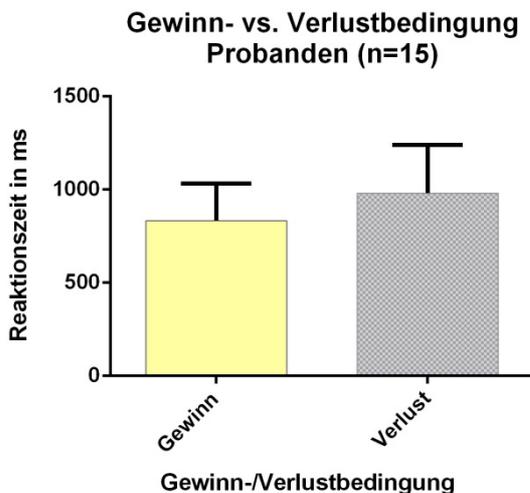


Abb. 14 Probanden: Mittlere Reaktionszeit der Gewinnbedingung 833,002 ms, Verlustbedingung 980,50 ms. Differenz 147,48 ms ($p > 0,0001$, Mann-Whitney-U-Test).

Betrachtet man die Stärke dieses Effekts vergleichend über die drei Gruppen, lässt sich eine Abstufung feststellen. Die Differenz zwischen Gewinn- und Verlustbedingung wird als prozentualer Wert von der mittleren Reaktionszeit der jeweiligen Gruppe dargestellt. Dabei lässt sich feststellen, dass die Differenz bei den Probanden am größten ist mit 16,26%. Die Parkinsonpatienten zeigen im OFF-THS einen Unterschied von 13,41% und im ON-THS von nur 11,78%. Diese Tendenz ist jedoch statistisch nicht signifikant.

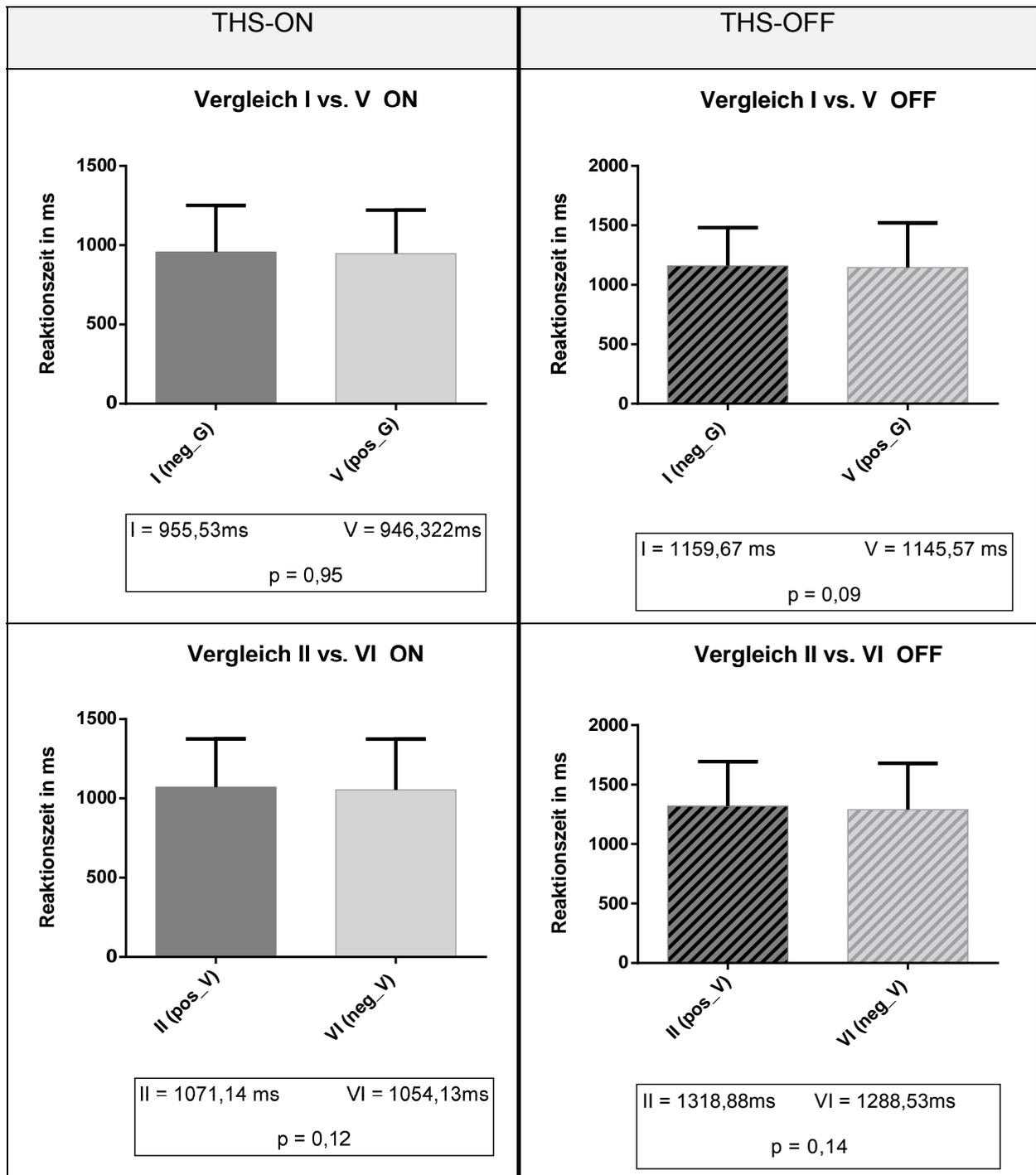
3.5 Konfliktsituationen

Betrachtet man die o.g. Einflussfaktoren Wortfarbe (kodierend für Gewinn- oder Verlustkonsequenz, wenn das Wort ausgewählt wird) und Wortvalenz ergeben sich sechs verschiedene Kombinationen (I-VI), die nach resultierender Konfliktstärke in drei Gruppen eingeteilt werden können (siehe Tabelle 6). Bei der Bestimmung der Konfliktstärke wird die Annahme zugrunde gelegt, dass diese zunimmt, je größer der Widerspruch zwischen Wortvalenz und Gewinn- oder Verlustkonsequenz ist. Es wird also davon ausgegangen, dass ein negatives Wort, was jedoch in der Gewinnfarbe gedruckt ist und deshalb vom Teilnehmer ausgewählt werden muss, einen sehr hohen Konflikt auslöst. Und im Umkehrschluss ein positives Wort, das ebenfalls in der Gewinnfarbe gedruckt ist und deshalb ausgewählt werden darf, einen geringen Konflikt in sich birgt.

Hoher Konflikt	I) Negatives Wort in Gewinnfarbe vs. neutrales Wort
	II) Positives Wort in Verlustfarbe vs. neutrales Wort
Indifferent	III) Neutrales Wort in Gewinnfarbe vs. neutrales Wort
	IV) Neutrales Wort in Verlustfarbe vs. neutrales Wort
Geringer Konflikt	V) Positives Wort in Gewinnfarbe vs. neutrales Wort
	VI) Negatives Wort in Verlustfarbe vs. neutrales Wort

Tabelle 6: Einteilung der Bedingungen nach Konfliktstärke

Daher wird im Folgenden jeweils eine Situation mit hohem Konflikt mit einer Situation mit niedrigem Konflikt verglichen. Dazu werden die absoluten Reaktionszeiten aller Patienten eines THS-Zustandes (z.B. THS-OFF) für z.B. oben erklärte Bedingung I mit den Reaktionszeiten für z.B. die Bedingung V miteinander verglichen mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Die resultierenden p-Werte sind aufgeführt sowie grafisch dargestellt in Tabelle 7. Die p-Werte sind nicht signifikant, aber insbesondere in Bedingung I vs. V ist eine Tendenz zur geringeren Konfliktwahrnehmung im THS-ON verglichen mit THS-OFF zu erkennen, wenn man Konfliktwahrnehmung mit Reaktionszeitunterschieden gleichsetzt.



Erläuterung Farbschema:
dunkelgrau – hoher Konflikt
hellgrau – niedriger Konflikt
diagonal schraffiert – THS-OFF

Die Reaktionszeiten in Millisekunden sind die Mittelwerte der Absolutwerte aller Patienten. Der erhaltene p-Wert wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test ermittelt.

Grafiken erstellt mittels GraphPad Prism (Version 6.00 für Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com).

Tabelle 7: Vergleich nach Konfliktstärke, jeweils THS-ON und -OFF

4 Diskussion

Die Betrachtung der Ergebnisse zeigt, dass der Lerneffekt in der Probandengruppe häufiger auftritt als in der Patientengruppe. Die Reaktionszeit der Patienten ist mit eingeschalteter Tiefer Hirnstimulation signifikant kürzer als mit ausgeschalteter Tiefer Hirnstimulation. Der Einfluss der Wortvalenzen (positiv, negativ, neutral) ist weniger stark als erwartet und scheint durch den sehr starken Einfluss der Gewinn- und Verlustbedingung überdeckt zu werden. Bezüglich der Gewinn- und Verlustbedingung zeigt sich im ON-THS eine weniger starke konfliktassoziierte Verlängerung der Reaktionszeit als in den anderen beiden Gruppen (OFF-THS und Probanden).

4.1 Lernverhalten

In der Probandengruppe tritt der oben beschriebene Lerneffekt häufiger auf als in der Patientengruppe, dies ist nicht signifikant ($p=0,35$, Mann-Whitney-U-Test). Ob die Patienten einen Lerneffekt zeigen, ist bei dem vorliegenden Task unabhängig vom Stimulationsstatus (ON- oder OFF-THS) in dem die Patienten die Lernphase absolvierten. Zwei der vier Patienten, die den Lerneffekt nicht zeigten, wurden zuerst im OFF-THS getestet, die anderen beiden im ON-THS.

Dass die Parkinsonpatienten seltener den Lerneffekt zeigten als die gesunde Kontrollgruppe kann mit einer erkrankungsassoziierten Einschränkung des Lernvermögens in Einklang gebracht werden (Foerde *et al.*, 2015; Leplow *et al.*, 2017). Zusätzlich könnten Faktoren wie ein mangelndes Konzentrationsvermögen aufgrund der Bewegungsstörung, Nebenwirkungen der Medikation oder motivationale Aspekte eine Rolle spielen.

Bei den Patienten und Probanden, die einen Lerneffekt zeigten, besteht kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Lernphase zwischen den beiden Gruppen. Die Dauer der Lernphase definieren wir nach der Anzahl der absolvierten Stimuli bis ein Lerneffekt gezeigt wurde, siehe 3.3.1. Nach durchschnittlich 23,3 Stimuli erfolgte der Lerneffekt, die Standardabweichung ist mit 20,4 Stimuli fast genauso hoch, was die hohe Varianz unterstreicht.

Ursächlich für diese Varianz könnte sein, dass den Teilnehmern kein Hinweis gegeben wurde, welcher Reiz für den Belohnungseffekt kodiert. Weiterhin trägt auch die kognitive Struktur und Herangehensweise der Studienteilnehmer zu unterschiedlich langen Lernphasen bei. Ein Teilnehmer berichtete beispielweise,

dass er versucht habe, alle gezeigten Wörter mit der folgenden Konsequenz auswendig zu lernen.

Generell kann über die angewandten Strategien der einzelnen Teilnehmer gesagt werden, dass sich initial sehr stark auf die Bedeutung der Wörter fokussiert wurde. Ein Effekt, der nach der Lernphase und Erkennen der Bedeutung der Farbe für Gewinn oder Verlust, abzunehmen scheint, zumindest nicht in den Reaktionszeiten erkennbar wird.

4.2 Einfluss des THS-Status auf die Reaktionszeit

Betrachtet man die Reaktionszeiten der Patientengruppe nach THS-Status, stellt sich heraus, dass die Reaktionszeiten im ON-THS-Status signifikant kürzer sind als im OFF-THS-Status (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,0001$). Das spiegelt die verbesserte Beweglichkeit der Patienten mit eingeschalteter Tiefer Hirnstimulation wider, die auch in den UPDRS-III-Werten in Tabelle 4 (Abschnitt 3.1) deutlich wird. Dies entspricht den Erwartungen und wurde bereits in diversen Untersuchungen zur Tiefen Hirnstimulation gezeigt werden (Deuschl *et al.*, 2006; Green *et al.*, 2013; Siegert *et al.*, 2014).

Die Reaktionszeit der Probanden ist signifikant kürzer als die der Patienten (Neumann *et al.*, 2018).

4.3 Konfliktauslösende Faktoren

Bezüglich der Einflussfaktoren bei der Auswahl der Karten entsprechend des oben beschriebenen Musters, wurde eine hohe Relevanz der Wortvalenzen angenommen, Zur sicheren Zuordnung der präsentierten Wörter zu einer der emotionalen Valenzen positiv, negativ und neutral nutzten wir mit der von Vo, Jacobs und Conrad entwickelten Berlin Affective Wordlist (BAWL) eine validierte Datenbank (Vo *et al.*, 2006).

Entgegen unserer Erwartungen zeigten sich, wie unter 3.4.1 in Tabelle 5 aufgelistet in dem hier erläuterten experimentellen Setting keine statistisch relevanten Unterschiede in den Reaktionszeiten bezüglich der Valenzen.

Man könnte annehmen, dass die reaktionszeitrelevante emotionale Reaktion auf das Wort durch den sehr starken Reiz der Gewinnprädiktion durch die Druckfarbe des Wortes sozusagen übertönt wird. Eventuell hätten durch funktionelle zerebrale Untersuchungen wie FDG-PET oder EEG emotionale Reaktionen auf die

Wortvalenzen besser abgebildet werden können. Weitere Ursachen für die geringe Messbarkeit eventueller Wortvalenz-Effekte könnte eine zu geringe Anzahl von Stimuli (n=30 pro Valenz) sein.

Ein Rating von Wörtern als positiv, negativ oder neutral durch die Patienten im Vorfeld der Untersuchung wurde nicht durchgeführt, da es sich bei der BAWL (Vo *et al.*, 2006) um ein validiertes Tool handelt. Da die Validierung jedoch an gesunden Probanden stattfand, könnte ein Rating durch die Parkinsonpatienten für künftige Untersuchungen erwogen werden. Allerdings waren die Valenzeffekte bei der gesunden Kontrollgruppe ebenso gering wie bei den Parkinsonpatienten, somit ist eher ein Zusammenhang mit dem experimentellen Setting wahrscheinlich.

Da in diesem experimentellen Aufbau lediglich die Reaktionszeit als Messgröße zur Verfügung steht und keine funktionelle neurophysiologische Messung (PET, EEG, LFPs), könnte es zur Überlagerung von weniger starken durch sehr starke Effekte kommen.

Ein solcher sehr starker Effekt ist die Gewinn- oder Verlustkonsequenz (siehe 3.4.2). Dass die Gewinnprädiktion in Form der Druckfarbe des Wortes einen solchen sehr starken Effekt darstellt, ist aufgrund des starken, darauf folgenden Belohnungsreizes (Gewinn von 40 bis 60 Punkten) durchaus denkbar. Auch die deutlichen Reaktionszeitunterschiede zwischen den Gewinn- und Verlustbedingungen unterstützen diese Annahme.

4.4 Unterschiede in der Konfliktwahrnehmung zwischen ein- und ausgeschalteter THS sowie gesunden Probanden

Wie in 3.4.2 beschrieben zeigen die gesunden Probanden die stärkste Konfliktwahrnehmung, wenn man die Verlängerung der Reaktionszeit als Indikator für die Konfliktwahrnehmung annimmt. Gefolgt werden sie von den Parkinsonpatienten im THS-OFF-Status. Den geringsten prozentualen Reaktionszeitunterschied zwischen Hoch- und Niedrigkonfliktbedingung zeigen die Parkinsonpatienten im ON-THS-Status. Das spricht dafür, dass die Tiefe Hirnstimulation im STN zu einer Abnahme der Konfliktwahrnehmung führt (Green *et al.*, 2013).

Der beschriebene Effekt zeigt sich leider nur als Trend, es besteht jedoch keine statistische Signifikanz.

4.5 Limitationen und Ausblick

Um bei den ermittelten Effekten herauszufinden, ob diese spezifisch für Parkinsonpatienten sind, ist es üblich eine Kontrollgruppe gesunder Probanden zu untersuchen. Die Merkmale der Teilnehmer der Patienten- und Probandengruppe sollten sich in möglichst vielen Punkten ähneln, wie zum Beispiel Alter und Geschlecht, um eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen herzustellen. Wie unter Punkt 3.1 bzw. 3.2 zu erläutern, ist in der Patientengruppe das zahlenmäßige Verhältnis von Frauen zu Männern 4 zu 15 (entspricht 26,66%) und in der Probandengruppe 8 zu 15 (entspricht 53,33%). Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, könnte also eine noch gezieltere Probandenauswahl bzgl. des Anteils von Männern und Frauen angestrebt werden.

Um auch im THS-OFF eine für die Messung ausreichende und für den Patienten tolerable Symptomkontrolle zu erlangen, wurden die Patienten aufgefordert, die orale Medikation wie gewohnt einzunehmen. Der Vorteil dieses Vorgehens ist, dass die Beweglichkeit nicht so massiv abnimmt, dass die Teilnahme nicht mehr möglich ist. In unserem Fall musste nur ein Patient wegen zu starken Tremors im THS-OFF von der Untersuchung ausgeschlossen werden. Andererseits ergeben sich hierdurch schwer kalkulierbare Einflüsse der Medikation, da die Patienten verschiedene Präparate und Dosierungen zu sich nehmen.

Vor Durchführung des Computerelements wurden die Patienten einer Reihe von Tests (MoCA[®]; BDI, Farbsehtest, siehe 2.3.3) unterzogen. Beim MoCA[®]-Test gab es zwei Fälle von Patienten, deren Punktwert knapp die Grenze zur milden kognitiven Einschränkung überschritt. Laut MoCA[®]-Test Website (<https://www.mocatest.org>) liegt bei 25-18 Punkten im Test eine milde kognitive Einschränkung vor. Dies trifft formal auf Patient 14 mit 24 Punkten sowie Patient 6 mit 25 Punkten zu. Da beide Patienten jedoch die Hauptvoraussetzung für die Teilnahme am Computerparadigma, nämlich das Erreichen des Lerneffekts, erfüllten, wurden sie nicht von der Auswertung ausgeschlossen.

Die einzige gemessene Größe in diesem Versuch ist die Reaktionszeit. Sie ist ein subjektiver Wert, der durch Ablenkung, Motivation, motorischen Status und viele weitere Faktoren beeinflusst wird. Durch Herstellung einer ruhigen Untersuchungsumgebung und Gewinnung möglichst vieler Stichproben haben wir versucht den Einfluss dieser Effekte zu minimieren. Für Fragestellungen, in denen

ein großer Effekt auf die Reaktionszeit erwartet wird, erscheint dieses Studiendesign gut geeignet. Vermutet man allerdings eher kleine Effekte, könnte eine Ergänzung der erhobenen Daten durch parallele objektive Untersuchungen wie ein EEG oder funktionelle zerebrale Bildgebung erwogen werden.

Einige Patienten mussten wegen Nichtauftretens des Lerneffekts von der Betrachtung ausgeschlossen werden, obwohl sie sonst gut geeignet erschienen. Für zukünftige Untersuchungen wäre ein vereinfachter und intuitiverer Aufbau der Aufgabe sicherlich von Vorteil. Dies könnte auch dazu führen, dass die verhältnismäßig lange Dauer der Lernphase verkürzt wird und so mehr Daten erhoben werden können, die in die Auswertung miteinfließen.

Wie unter 2.3.4 beschrieben fand hier die Erhebung mit zwei gespiegelten Versionen des Paradigmas statt, deren Resultate dann über die gesamte Gruppe gemittelt wurden. Für die Vereinfachung der Durchführung und Reduktion eventueller Störgrößen empfiehlt es sich, nur eine Version zu verwenden, innerhalb der die farbigen Stimuli jeder Valenz randomisiert auf beiden Seiten des Bildschirms präsentiert werden.

Zur Auswertung der erhaltenen Daten wurden die Reaktionszeiten nach Absolvieren der Lernphase (Selektion wie unter 2.4.1 beschrieben) miteinbezogen und dann dem Thompson Tau Test zur Elimination von Ausreißern unterzogen. Dies ist ein validiertes Verfahren (Anbarasi *et al.*, 2011). Jedoch wurden trotz allem besonders Reaktionszeiten einer bestimmten Stimuluskategorie herausgefiltert, nämlich der Verlustbedingung. Basierend darauf könnte erwogen werden die Ausreißerkontrolle entweder nach dem gleichen Verfahren durchzuführen, aber für jede Stimuluskategorie einzeln oder ein anderes Verfahren zu wählen.

Bezüglich der unter 4.4 beschriebenen Unterschiede in der Konfliktwahrnehmung zwischen den gesunden Kontrollen und Parkinsonpatienten mit ein- und ausgeschalteter Tiefer Hirnstimulation könnte der Einschluss von mehr Studienteilnehmern sowie auch das Absolvieren einer größeren Zahl von Stimuli pro Person die statistische Signifikanz des Effektes erhöhen.

5 Zusammenfassung

In diesem behavioralen Experiment mit der Reaktionszeit als einzige Messgröße sollte die Konfliktwahrnehmung in einem emotionalen Lernparadigma, das sowohl die assoziative als auch die limbische Basalganglienschleife anspricht, untersucht werden. Dabei wurden Parkinsonpatienten unter ihrer normalen Medikation mit sowohl ein- als auch ausgeschalteter Stimulation untersucht und ihre Ergebnisse zu einer gesunden Kontrollgruppe ins Verhältnis gesetzt.

Ein Teil der Fragestellung bezog sich auf die Durchführbarkeit des Paradigmas bei Parkinsonpatienten, diese ist grundsätzlich gegeben. Mögliche Anpassungen und Vereinfachungen, die zukünftig berücksichtigt werden könnten, werden unter 4.6 diskutiert.

Weiterhin zeigte sich, dass die Parkinsonpatienten mit eingeschalteter THS erwartungsgemäß schneller reagieren als die Patienten mit ausgeschalteter THS. Die Reaktionszeiten der Patienten sind insgesamt länger als die in der gesunden Kontrollgruppe. Bezüglich der Dauer der Lernphase ließ sich kein Unterschied zwischen den Gruppen feststellen.

Die emotionalen Valenzen der Wörter scheinen der während des Experimentes erlernten Gewinn- und Verlustkonsequenz untergeordnet zu sein. Der durch Gewinn- oder Verlustfolgen entstehende Konflikt ist bei allen Teilnehmern in Form von Reaktionszeitverlängerungen zu beobachten. Diese konfliktbedingte Reaktionszeitverlängerung ist am stärksten bei den gesunden Probanden zu beobachten, etwas weniger stark bei den Parkinsonpatienten im OFF-THS und am wenigsten stark im ON-THS. Dieser Effekt könnte die verringerte Konfliktwahrnehmung im ON-THS widerspiegeln und unterstützt somit die Eingangshypothese, es besteht jedoch keine statistische Signifikanz.

Literaturverzeichnis

Aarsland D, Kramberger MG. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2015; 5(3): 659-67.

Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12(10): 366-75.

Anbarasi MS, Ghaayathri S, Kamaleswari R, Abirami I. Outlier Detection for Multidimensional Medical Data. *International Journal of Computer Science and Information Technologies* 2011; 2 (1): 512-6.

Aron AR. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry* 2011; 69(12): e55-68.

Arsalidou M, Duerden EG, Taylor MJ. The centre of the brain: topographical model of motor, cognitive, affective, and somatosensory functions of the basal ganglia. *Hum Brain Mapp* 2013; 34(11): 3031-54.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.

Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50(1-6): 344-6.

Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, *et al.* Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000; 15(3): 503-10.

Briesemeister BB, Kuchinke L, Jacobs AM. Discrete emotion norms for nouns: Berlin affective word list (DENN-BAWL). *Behav Res Methods* 2011; 43(2): 441-8.

Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(4): 357-63.

Brown P, Chen CC, Wang SY, Kuhn AA, Doyle L, Yarrow K, *et al.* Involvement of human basal ganglia in offline feedback control of voluntary movement. *Current Biology* 2006; 16(21): 2129-34.

Chiken S, Nambu A. Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *Neuroscientist* 2016; 22(3): 313-22.

Curtis L, Lees AJ, Stern GM, Marmot MG. Effect of L-dopa on course of Parkinson's disease. *Lancet* 1984; 2(8396): 211-2.

- Dain SJ. Clinical colour vision tests. *Clin Exp Optom* 2004; 87(4-5): 276-93.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, *et al.* A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355(9): 896-908.
- Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, *et al.* Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009; 8(12): 1150-7.
- Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology* 2008; 70(16 Pt 2): 1423-30.
- Eggert K. OW, *et al.* S2 Leitlinien:
Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie. AWMF online 2012.
- Eggert K. OW, *et al.* S3 Leitlinie. 2016.
- Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(11): 1561-70.
- Foerde K, Braun EK, Higgins ET, Shohamy D. Motivational modes and learning in Parkinson's disease. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015; 10(8): 1066-73.
- Frank MJ. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 2006; 19(8): 1120-36.
- Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician* 2013; 87(4): 267-73.
- Gerfen CR. Dopamine-Receptor Function in the Basal Ganglia. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: S162-S77.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(6): 745-52.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, *et al.* Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23(15): 2129-70.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 1988; 111 (Pt 2): 299-321.
- Green N, Bogacz R, Huebl J, Beyer AK, Kuhn AA, Heekeren HR. Reduction of

influence of task difficulty on perceptual decision making by STN deep brain stimulation. *Curr Biol* 2013; 23(17): 1681-4.

Harris LJ, Almerigi JB. Probing the human brain with stimulating electrodes: the story of Roberts Bartholow's (1874) experiment on Mary Rafferty. *Brain Cogn* 2009; 70(1): 92-115.

Hilker R. [Functional imaging of deep brain stimulation in idiopathic Parkinson's disease]. *Nervenarzt* 2010; 81(10): 1204-7.

Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42(6): 1142-6.

Jahanshahi M, Obeso I, Baunez C, Alegre M, Krack P. Parkinson's disease, the subthalamic nucleus, inhibition, and impulsivity. *Mov Disord* 2015; 30(2): 128-40.

Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4): 368-76.

Kuhn AA, Brucke C, Hubl J, Schneider GH, Kupsch A, Eusebio A, *et al.* Motivation modulates motor-related feedback activity in the human basal ganglia. *Current Biology* 2008; 18(15): R648-R50.

Kuhn AA, Doyle L, Pogosyan A, Yarrow K, Kupsch A, Schneider GH, *et al.* Modulation of beta oscillations in the subthalamic area during motor imagery in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 695-706.

Kühner CBCK, F.; Hautzinger, M. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressions-inventars (BDI-II). *Der Nervenarzt* 2007; 78: 651-6.

Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, *et al.* Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage* 2012; 60(1): 83-94.

Lepow B, Sepke M, Schonfeld R, Pohl J, Oelsner H, Latzko L, *et al.* Impaired learning of punishments in Parkinson's disease with and without impulse control disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 2017; 124(2): 217-25.

Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, *et al.* Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345(8942): 91-5.

Lozano CS, Tam J, Lozano AM. The changing landscape of surgery for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2018; 33(1): 36-47.

Melzack R, Wall PD. On the nature of cutaneous sensory mechanisms. *Brain* 1962;

85: 331-56.

Narabayashi H, Okuma T. Procaine-Oil Blocking of the Globus Pallidus the Treatment of Rigidity and Tremor of Parkinsonism (Preliminary Report). Proceedings of the Japan Academy 1953; 29(3): 134-7.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005; 53(4): 695-9.

Neumann WJ, Schroll H, de Almeida Marcelino AL, Horn A, Ewert S, Irmen F, *et al.* Functional segregation of basal ganglia pathways in Parkinson's disease. Brain 2018; 141(9): 2655-69.

Neumann WJ, Staub-Bartelt F, Horn A, Schanda J, Schneider GH, Brown P, *et al.* Long term correlation of subthalamic beta band activity with motor impairment in patients with Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 2017; 128(11): 2286-91.

Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, *et al.* Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. Mov Disord 2017; 32(9): 1264-310.

Oertel WD, G; Poewe, W. Klinische Differentialdiagnosen der Parkinson-Krankheit. Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen: Thieme Verlag; 2012. p. 52.

Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2012; 367(16): 1529-38.

Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). Neurology 2009; 72(21 Suppl 4): S1-136.

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002; 14(2): 223-36; discussion 2.

Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man studied by electrical stimulation. Brain 1937; 60(4): 389-443.

Peters E. Demografischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten. Bundesgesundheitsblatt 2010; 53: 417-26.

Preuss UW, Rujescu D, Giegling I, Watzke S, Koller G, Zetzsche T, *et al.* [Psychometric evaluation of the German version of the Barratt Impulsiveness Scale]. Nervenarzt 2008; 79(3): 305-19.

Reich MM, Kuhn AA, Volkmann J. [Deep brain stimulation. New target areas and new indications]. Nervenarzt 2013; 84(8): 927-36.

Siebert S, Herrojo Ruiz M, Brucke C, Huebl J, Schneider GH, Ullsperger M, *et al.* Error signals in the subthalamic nucleus are related to post-error slowing in patients with Parkinson's disease. *Cortex* 2014.

Sironi VA. Origin and evolution of deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci* 2011; 5: 42.

Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science* 1947; 106(2754): 349-50.

Squire LR. The legacy of patient H.M. for neuroscience. *Neuron* 2009; 61(1): 6-9.

Subramaniam RM, Frey KA, Hunt CH, Mercier GA, Solnes LB, Colletti PM, *et al.* ACR-ACNM Practice Parameter for the Performance of Dopamine Transporter (DaT) Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Imaging for Movement Disorders. *Clinical Nuclear Medicine* 2017; 42(11): 847-52.

Tanner CM, Aston DA. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2000; 13(4): 427-30.

Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, *et al.* Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157(11): 1015-22.

Van der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, Jolles J. The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment* 2006; 13(1): 62-79.

Vo ML, Conrad M, Kuchinke L, Urton K, Hofmann MJ, Jacobs AM. The Berlin Affective Word List Reloaded (BAWL-R). *Behav Res Methods* 2009; 41(2): 534-8.

Vo ML, Jacobs AM, Conrad M. Cross-validating the Berlin Affective Word List. *Behav Res Methods* 2006; 38(4): 606-9.

Volkman J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(9): 487-98.

Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., *et al.* Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(1): 63-73.

WHO. Neurological disorders: public health challenges. available at: http://www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/ 2006.

WHO. WHO Model list of essential medicines. available at: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15pdf 2015.

Wichmann T, DeLong MR. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6(6): 751-8.

Williams D, Kuhn A, Kupsch A, Tijssen M, van Bruggen G, Speelman H, *et al.* Behavioural cues are associated with modulations of synchronous oscillations in the human subthalamic nucleus. *Brain* 2003; 126(Pt 9): 1975-85.

Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, *et al.* Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; 7(7): 605-14.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexandra Diepold, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Einfluss der Tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus auf emotionale Inhalte der Entscheidungsfindung bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom“/
„Influence of deep brain stimulation in subthalamic nucleus on emotional contents of decision making in patients with Parkinson's disease“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Es bestehen keine Publikationen zu dieser Dissertation.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 12.08.2020

Alexandra Diepold

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich möchte mich bedanken bei allen Menschen, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit auf verschiedenste Art und Weise unterstützt haben.

Allen voran, Frau Prof. Dr. med. Andrea Kühn, die als meine Betreuerin unterstützend an meiner Seite stand, mich mit Denkanstößen, konstruktiver Kritik und Motivation über lange Zeit begleitet hat.

Für die Grundidee des Paradigmas sowie die konstruktive Zusammenarbeit im Verlauf möchte ich mich bedanken bei Univ.-Prof. Dr. Arthur M. Jacobs und Team vom Arbeitsbereich für Allgemeine und Neurokognitive Psychologie der Freien Universität Berlin.

Für gegenseitige Motivation, Unterstützung bei Computerproblemen, gemeinsames Kaffeetrinken sowie hilfreiche Tipps möchte ich mich bei den Mitgliedern der Sektion Bewegungsstörungen und Neuromodulation bedanken, besonders Dr. Wolf-Julian Neumann, Friederike Irmen, Dr. Henning Schroll, Ana Luísa A. Marcelino, Eva Röck, Dr. Dorothee Kübler, Dr. Julius Hübl und Dr. Daniel Kroneberg.

Im Rahmen der Rekrutierung sowie der Messung von Patienten möchte ich mich beim Team der Ambulanz, der Station für Bewegungsstörungen, Charité Virchow Klinikum, sowie bei den teilnehmenden Patienten bedanken.

Und ganz herzlicher Dank geht bei meine Familie und meine Freunde, die mir Kraft und Motivation gegeben haben und stets für mich da waren.

DANKESCHÖN.