

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik  
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

Psychopathologische und psychometrische Untersuchungen  
zum Langzeitverlauf nach Tiefer Hirnstimulation



INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2010

von Johanna-Maria Regener

geboren in Nürnberg

Dekan	Prof. Dr. med. Christoph Peters
1. Gutachter	Prof. Dr. med. Ludger Tebartz van Elst
2. Gutachter	PD Dr. med. Marcus Pinsker
Jahr der Promotion	2010

---

## INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	6
1 EINLEITUNG.....	7
1.1 Historische Entwicklungen der Tiefen Hirnstimulation .....	7
1.1.1 Von der Psychochirurgie zur Tiefen Hirnstimulation.....	7
1.1.2 Von der läSIONalen zur reversiblen funktionellen Neurochirurgie .....	9
1.2 Funktionsprinzip der Tiefen Hirnstimulation.....	11
1.2.1 Technische Durchführung der Tiefen Hirnstimulation.....	11
1.2.2 Modell zur Erklärung der Funktionsweise der Tiefen Hirnstimulation...	12
1.2.3 Modell zur motorischen Informationsverarbeitung der Basalganglienschleife.....	13
1.2.4 Modell zur Erklärung der Pathophysiologie des Morbus Parkinson .....	15
1.3 Aktuelle Indikationen der Tiefen Hirnstimulation in der Neurologie .....	16
1.4 Mögliche Anwendungsgebiete der Tiefen Hirnstimulation in der Psychiatrie	19
1.5 Nebenwirkungen der Tiefen Hirnstimulation .....	23
1.6 Fragestellung der Dissertation .....	25
2 PATIENTEN UND METHODEN .....	26
2.1 Stichprobendefinition .....	26
2.2 Durchführung der Studie .....	26
2.3 Psychometrische Erfassung psychiatrischer Symptome .....	27
2.3.1 Auswahl der psychometrischen Tests .....	27
2.3.2 State-Trait-Angstinventar .....	27
2.3.3 State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar .....	29
2.3.4 Beck-Depressions-Inventar .....	30
2.3.5 Barratt-Impulsivitätsskala.....	31

2.3.6	Symptom-Checkliste .....	32
2.3.7	Fragen zur Lebenszufriedenheit – Module .....	33
2.4	Klinische Daten.....	36
2.5	Statistische Auswertung .....	36
3	ERGEBNISSE .....	38
3.1	Stichprobenbeschreibung .....	38
3.2	Strukturelle Gruppenunterschiede bei Studienbeginn .....	43
3.3	Ergebnisse psychometrischer Tests .....	48
3.3.1	Auswertung des Beck-Depressions-Inventars .....	48
3.3.1.1	Betrachtung der Gesamtpopulation .....	48
3.3.1.2	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson .....	50
3.3.1.3	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe Hirnstimulation .....	53
3.3.2	Auswertung des State-Trait-Angstinventars.....	53
3.3.2.1	Betrachtung der Gesamtpopulation .....	53
3.3.2.2	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson .....	56
3.3.2.3	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe Hirnstimulation .....	58
3.3.3	Auswertung des State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventars.....	58
3.3.3.1	Betrachtung der Gesamtpopulation .....	58
3.3.3.2	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson .....	63
3.3.3.3	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe Hirnstimulation .....	66
3.3.4	Auswertung der Barratt-Impulsivitätsskala .....	66
3.3.4.1	Betrachtung der Gesamtpopulation .....	66
3.3.4.2	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson .....	70
3.3.4.3	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe Hirnstimulation .....	72
3.3.5	Auswertung der Symptom-Checkliste .....	72

3.3.5.1	Betrachtung der Gesamtpopulation .....	72
3.3.5.2	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson .....	77
3.3.5.3	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe Hirnstimulation .....	79
3.3.6	Auswertung der Fragen zur Lebenszufriedenheit-Module .....	80
3.3.6.1	Betrachtung der Gesamtpopulation .....	80
3.3.6.2	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson .....	80
3.3.6.3	Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe Hirnstimulation .....	81
4	DISKUSSION .....	82
4.1	Zusammenfassung der Hauptbefunde .....	82
4.1.1	Tiefe Hirnstimulation und Depressivität.....	82
4.1.2	Tiefe Hirnstimulation und Suizidalität.....	87
4.1.3	Tiefe Hirnstimulation und Ängstlichkeit .....	88
4.1.4	Rolle der Tiefen Hirnstimulation bei Ärgerausdruck und Ärgerkontrolle.....	92
4.1.5	Tiefe Hirnstimulation und Impulsivität .....	93
4.1.6	Tiefe Hirnstimulation und globale Belastung.....	95
4.1.7	Tiefe Hirnstimulation und Lebensqualität .....	98
4.2	Methodische Limitationen der Arbeit.....	100
4.3	Zusammenfassende Bewertung und Gewichtung der Studie .....	101
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	102
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	103
	DANKSAGUNGEN .....	112
	LEBENS LAUF.....	113

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BAI	Beck Anxiety Inventar
BIS	Barratt-Impulsivitätsskala
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BRMES	Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala
Cg25	subgenualer cingulärer Cortex
CI	Konfidenzintervall
df	Freiheitsgrade
Diff.	Differenz
DSM-IV	Diagnostisches- und statistisches Manual mentaler Erkrankungen
ET	essenzieller Tremor
FLZ-M	Fragen-zur-Lebenszufriedenheit-Module
GPe	Globus pallidus externus
GPI	Globus pallidus internus
GSI	Global Severity Index
GTS	Gilles-de-la-Tourette-Syndrom
HARS	Hamilton Anxiety Rating Skala
M	Mittelwert
Op	Operation
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire
PSDI	Positive Symptom Distress Index
PST	Positive Symptom Total Index
SCL-90-R	Symptom-Checkliste
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SPSS	Statistikprogramm
STAI	State-Trait-Angstinventar
STAXI	State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
V	Veränderung
VIM	Nucleus ventralis intermedius
Vo-CM-Pfc	Nucleus ventralis oralis thalami
wZ	gewichtete Zufriedenheit

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Historische Entwicklungen der Tiefen Hirnstimulation

### 1.1.1 Von der Psychochirurgie zur Tiefen Hirnstimulation

Ein erster Wegbereiter der modernen „Psychochirurgie“ war 1891 der Schweizer Gottlieb Burckhardt, der bei psychotischen Patienten kortikale Areale chirurgisch entfernte. Eine Heilung der psychiatrischen Erkrankung blieb aus, ein Teil der psychotischen Patienten zeigte sich jedoch weniger agitiert. Ein weiterer Pionier auf dem Gebiet war der estnische Neurochirurg Ludwig Puusepp, der im Jahre 1910 bei einem manisch-depressiven Patienten einseitig die Verbindungsfasern zwischen dem frontalen und dem parietalen Kortex durchtrennte. Der gewünschte Operationserfolg blieb aus (Donald & Black, 1982). Der eigentliche Beginn der Leukotomie-Ära war das Jahr 1935, mit dem zweiten Internationalen Neurologischen Kongress in London und der dort vorgestellten Forschungsergebnisse des Neurophysiologen John Fulton und dessen Kollegen Charles Jacobsen von der Universität Yale (Crawford, 1948). Sie hatten an Schimpansen eine bilaterale Ablation des frontalen Assoziationskortex vorgenommen und konnten zeigen, dass sich die Tiere nach dem Eingriff deutlich friedlicher verhielten und weniger Zeichen von Frustration aufwiesen. Der Neurologe Egas Moniz aus Lissabon griff ihre Ergebnisse auf und führte schon Ende 1935 mit Hilfe seines Kollegen Almeida Lima die erste präfrontale Leukotomie am Menschen durch. Zunächst setzte er die Läsionen mittels Alkoholinjektion in die weiße Substanz des anterioren Lobus frontalis und entwickelte ein Jahr später das Leukotom, das ihm ein präziseres Vorgehen ermöglichte. Aus dem ersten Patientenkollektiv von 20 psychiatrischen Patienten, die sich der Operation unterzogen, genasen sieben Patienten vollständig, sieben wiesen Verbesserungen hinsichtlich Angstproblematik oder Depressivität auf und bei sechs Patienten war keine Veränderung festzustellen. Bezüglich psychotischer Symptome zeigte die Operation kaum Erfolg (Moniz, 1937). 1949 erhielt Egas Moniz den Nobelpreis der Medizin für seine Arbeit. In den USA wurde die Leukotomie 1936 durch den Neurologen Walter Freeman und den Neurochirurgen James Watts aus Washington DC etabliert. Sie modifizierten Moniz Technik der präfrontalen Leukotomie, indem sie die Läsionen

weiter anterior setzten. So konnten sie zwar das Verhalten weniger beeinflussen, reduzierten jedoch das Risiko von Nebenwirkungen wie Krampfanfällen oder größeren Persönlichkeitsveränderungen (Enthemmung, Antriebslosigkeit). Es ist anzunehmen, dass etwa 50000 Operationen dieser Art in Nordamerika durchgeführt wurden (Black, 1982). Moniz' Vermutungen vom Beginn der Ära wurden im Verlauf bestätigt, die Leukotomie wirkte bei Depressionen am effektivsten. Ungeachtet dieser Erkenntnis wurde sie vorwiegend in der Schizophrenietherapie eingesetzt, da ihr Ausmaß für Patienten und Angehörige oft dramatisch und die Therapieoptionen zu dieser Zeit begrenzt waren.

Der Mangel an therapeutischen Möglichkeiten in der Psychiatrie dieser Jahre, besonders bei schweren, aussichtslos erscheinenden Fällen, sowie die Überforderung mit den psychischen Folgen des zweiten Weltkriegs, die bei den heimkehrenden Veteranen zu Tage traten, erklären vielleicht den Enthusiasmus und die oft freizügige Indikationsstellung mit der die Leukotomie bei Erkrankungen, deren Neurophysiologie bis dahin wenig erforscht war, in umfangreichem Ausmaße durchgeführt wurde.

Das Hoch der Psychochirurgie endete jäh 1950, als die ersten Psychopharmaka, zunächst Chlorpromazin und Reserpin, auf den Markt kamen. 1954 nahmen in den USA bereits zwei Millionen Menschen Chlorpromazin ein. Die Effektivität und das geringere Risiko dieser neuen Psychopharmaka ebneten den Weg für weitere antipsychotische Substanzen wie Lithium und Haloperidol (Bridges & Bartlett, 1977). Trotzdem wurden die psychochirurgischen Techniken weiter elaboriert: Von der Einführung der Stereotaxie durch Spiegel und Wycis (1947) zur Behandlung chronischer Schmerzen, motorischer Erkrankungen wie Morbus Parkinson, wie auch zum Einsatz auf dem Gebiet der Psychochirurgie, über die limbische Leukotomie, subcaudatische Traktotomie, anteriore interne Kapsulotomie bis hin zur Cingulotomie (Wind & Anderson, 2008). In den 70er Jahren geriet die Psychochirurgie infolge ihrer teilweise unkritischen Anwendung immer schärfer in die Diskussion und wurde schließlich aufgegeben. Mit der Einführung von Levodopa in der Anti-Parkinsontherapie 1960 reduzierte sich auch auf diesem Gebiet der Einsatz stereotaktischer Operationen. Erst durch die Erkenntnis, dass der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson Grenzen gesetzt sind und sich in der Langzeitbehandlung Therapieresistenz und belastende Komplikationen wie unwillkürliche Bewegungen, motorische Fluktuationen, Hallu-



zinationen und psychotische Symptome häufen, wurde die stereotaktische Ausschaltung regulierender Kerngebiete, besonders die Thalamo- und Pallidotomie, in ausgewählten Fällen wieder als Behandlungsoption in Betracht gezogen (Wichmann & DeLong, 2006). Seit den 80er Jahren hat eine neue Methode in der funktionellen Neurochirurgie Einzug gehalten, die Tiefe Hirnstimulation (THS). Hier macht die Stereotaxie einen Wandel durch von der läSIONalen zur reversiblen Ausschaltung umschriebener Hirnareale durch ein elektrisches Feld (Rezai et al., 2007). Besonders bei der Behandlung therapieresistenter motorischer Erkrankungen wie dem essenziellen Tremor (ET) und dem Morbus Parkinson hat sie an Bedeutung gewonnen, seit 1995 ist sie in Europa zur Tremorbehandlung zugelassen (Alesch & Mullett, 2004). Das Indikationsspektrum für THS wuchs weiter, auch bei der Behandlung chronischer Schmerzen und Dystonien fand sie Anwendung. Diese Entwicklung ermöglichte neue Zielsetzungen und Diskussionen über weitere Einsatzgebiete für die THS, beispielsweise auf dem Gebiet der affektiven Erkrankungen wie Depressionen oder bipolaren Störungen (Kringelbach et al., 2007).

### 1.1.2 Von der läSIONalen zur reversiblen funktionellen Neurochirurgie

Fortschritte auf den Gebieten der Neurophysiologie, Stereotaxie und Elektrotherapie ebneten den Weg für die Entwicklung der THS. Die Pionierarbeit im Bereich der Implantattechnik fand in der Kardiologie auf dem Gebiet der Herzschrittmachertechnik statt. 1967 wurde die erste Implantation eines Neurostimulators durchgeführt, die Elektrode wurde zur Hinterstrangstimulation im Rückenmark platziert um die Fortleitung peripherer Schmerzreize nach zentral zu unterbrechen. Die Ergebnisse waren vielversprechend, 1976 erfolgte die offizielle Zulassung der Rückenmarkstimulation (Alesch & Mullett, 2004).

Von den Erfahrungen der Stereotaxie in der Schmerztherapie, der Behandlung von Bewegungsstörungen und psychiatrischen Leiden ließen sich für die THS wichtige Informationen ableiten. Die Stereotaxie nutzte schon bald hochfrequente elektrische Teststimuli bei der Zielpunktbestimmung für die Lokalisation der endgültigen Läsion, um gewünschte und unerwünschte Wirkungen abzuschätzen. Hierbei konnte der Effekt von Elektrostimulation auf strategische Kerngebiete des Thalamus und Pallidums beobachtet werden (Tronnier et al., 2002). Hochfrequente Stimulation (>

100 Hz) im Nucleus ventralis intermedius des Thalamus reduzierte das Zittern bei Tremorpatienten, niederfrequente Stimulation (< 50 Hz) hingegen verstärkte den Tremor sogar. Erst die technische Möglichkeit einer Dauerstimulation sorgte für einen Durchbruch auf dem Gebiet der THS. 1969 implantierten Adams und Hosobuchi erfolgreich das erste System zur Dauerstimulation des Thalamus bei chronischem Schmerzsyndrom. 1976 erschienen erste Ergebnisse einer von dem Medizintechnikhersteller Medtronic veranlassten Studie, die Aufschluss über die hohen Komplikationsraten gab. 11 von 56 Patienten mussten wegen Elektrodendislokation revidiert werden, in zehn Fällen kam es zu Materialversagen und bei vier Patienten zu Infektionen.

Innovationen des verwendeten Materials und verfeinerte Operationstechniken folgten. Benabid und Pollak aus Grenoble kombinierten 1986 bei einem Patienten mit beidseitigem Tremor eine einseitige Thalamotomie mit einer kontralateralen Stimulation des Nucleus ventralis intermedius thalami und erzielten so ein beeindruckendes Ergebnis. Das Ausmaß, in dem die hochfrequente Stimulation den Tremor unmittelbar, wirkungsvoll und reversibel unterdrückte, überraschte die beiden Forscher. Doch erst 1991, nach Veröffentlichung einer Studie im Lancet, fand die Methode internationale Aufmerksamkeit. In Folgestudien gelang es die Wirksamkeit der thalamischen Stimulation bei Parkinson und ET zu bestätigen. 1995 erfolgte ihre Zulassung zur Tremorbehandlung.

Nun begann die Suche nach anderen Lokalisationen für die Elektrodenimplantation, um nicht nur den Parkinson Tremor, sondern auch die sich im Verlauf manifestierenden, invalidisierenden Symptome wie Rigor, Akinese oder durch Pharmakotherapie induzierte Dyskinesien und Wirkfluktuationen auszugleichen. Aufmerksamkeit fanden die 1992 von Laitinen veröffentlichten Ergebnisse zur Pallidotomie. Es war ihm gelungen durch Läsion des Globus pallidus internus (GPI) Levodopa induzierte Dyskinesien günstig zu beeinflussen. Den theoretischen Hintergrund für die Wahl des Pallidums als Angriffspunkt lieferte das von Alexander und DeLong beschriebene Modell über das Verschaltungsprinzip der Basalganglien von 1986. Dem Modell zufolge eignete sich auch ein weiterer Kern für eine potentielle Elektrodenlokalisierung, der Nucleus subthalamicus (STN). Die Möglichkeit den STN zu stimulieren hatte man bis dahin nicht in Betracht gezogen, da man befürchtete durch dessen Läsion

Hemiballismus auszulösen. Versuche am Tiermodell 1990 durch Bergmann und Kollegen stimmten jedoch positiv, dass durch STN-Stimulation Parkinsonsymptome reduziert werden könnten. 1993 fanden erste STN-Stimulationen am Menschen durch Pollak et al. und Benabid et al. Anwendung. Es ließen sich günstige Effekte der Dauerstimulation auf Rigor, Akinese, Tremor, Pharmakotherapie induzierte Dyskinesien und Wirkfluktuationen nachweisen (Rezai et al., 2007). 1994 veröffentlichte Siegfried eine Serie von GPi-Stimulationen. Im Jahr 1998 erfolgte europaweit die Zulassung der bilateralen STN- und GPi-Stimulation bei Morbus Parkinson (Alesch & Mullett, 2004).

Eine neue Lokalisation für eine potentielle Elektrodenplatzierung und niederfrequente Stimulation ist derzeit am Nucleus pedunculopontinus des Hirnstamms in der Erforschung. Die bisherigen Ergebnisse lassen Hoffnung für den Einsatz bei Patienten mit therapieresistentem Parkinson aufkeimen (Kringelbach et al., 2007).

## 1.2 Funktionsprinzip der Tiefen Hirnstimulation

### 1.2.1 Technische Durchführung der Tiefen Hirnstimulation

Um eine Vorstellung von der Tiefen Hirnstimulation zu erhalten, soll das Prinzip der Operationstechnik kurz erläutert werden. Der Eingriff basiert auf den Grundlagen der Stereotaxie. Teilkomponenten der Operation sind die anatomische Zielpunktbestimmung, die physiologische Zielpunktbestätigung sowie die Implantation der THS-Elektroden und des Impulsgenerators. Die Elektrodenimplantation findet in Lokalanästhesie am wachen Patienten statt. Goldstandard zur Gewinnung stereotaktischer Koordinaten ist das auf einem Kopffrahmen basierende stereotaktische System. Davon ausgehend erfolgt die Zielpunktbestimmung entweder indirekt anhand eines stereotaktischen Atlas oder zunehmend häufiger durch direkte Visualisierung mittels Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) oder einem Fusionsbild aus beidem, wobei anatomische Varianten deutlich besser berücksichtigt werden können. Um ein optimales klinisches Ergebnis zu erzielen und stimulationsbedingte Nebenwirkungen zu minimieren, sind physiologische Techniken zur Zielortbestätigung unverzichtbar. Bei der Mikroelektrodenableitung werden für die Zielgebiete typische Entladungsmuster abgeleitet und somit Kerngrenzen identifiziert. Mit-

tels Makrostimulation im Kerngebiet lässt sich der Effekt auf die Zielsymptome (Rigor, Tremor etc.) bzw. unerwünschte Nebeneffekte wie Parästhesien oder Störungen der Okulomotorik abschätzen. Nach Implantation der THS-Elektrode wird sie in der Schädelkalotte verankert. Durch die mechanische Gewebsdestruktion beim Einführen der Elektrode kann es vorübergehend zu ersten Symptombesserungen kommen. Darauf folgt die subkutane infraklavikuläre Implantation des Impulsgenerators und die Konnektierung mit dem Verlängerungskabel. Die Programmierung des Impulsgenerators erfolgt mittels Hochfrequenzinduktion durch den Arzt, ein Handprogrammiergerät ermöglicht dem Patienten Stimulationsparameter innerhalb vorgegebener Grenzen selbst zu variieren (Rezai et al., 2008; Schrader & Mehdorn, 2004).

### 1.2.2 Modell zur Erklärung der Funktionsweise der Tiefen Hirnstimulation

Bis heute ist das Funktionsprinzip direkter elektrischer Stimulation strategischer Hirnregionen zur Modulation cerebraler Aktivität nicht vollständig verstanden. Basierend auf neurophysiologischen Beobachtungen am Tiermodell und am Menschen, auf Daten über Neurotransmitter Freisetzung und Ergebnissen funktioneller Bildgebung hat die Wissenschaft versucht, Erklärungsmodelle zu etablieren.

Die Wirkung ist einerseits abhängig von Stimulationsparametern (Impulsamplitude, -dauer und -frequenz) und andererseits von Beschaffenheit und Geometrie des Stimulationsortes. Die Antwort auf die Stimulation nimmt mit zunehmender Entfernung zur Stimulationselektrode ab, jedoch entspricht das stimulierte Volumen auf Grund der Inhomogenität des Hirngewebes mit unterschiedlichen Gewebswiderständen keinesfalls einer fixen Sphäre um die Elektrode. Es ist anzunehmen, dass das stimulierte Volumen bei klinischen Anwendungen der THS beispielsweise zur STN-Stimulation über die Zielstruktur hinausgeht und ungewollt Teile des Limbischen Systems mitstimuliert werden, was Nebenwirkungen wie postoperative Depression, Manie, Angst und Apathie erklären würde (Wichmann & DeLong, 2006).

THS beeinflusst verschiedene neuronale Strukturen unterschiedlich stark. Besonders empfindlich sind Axone mit einer dicken Myelinschicht, ihre Chronaxie, d.h. die

minimale Zeit in der bei doppelter Schwellenstromintensität gerade noch ein Aktionspotential ausgelöst werden kann, ist deutlich geringer als die der Zellkörper.

Die vergleichbaren Effekte durch THS und nach chirurgischer Läsion führten zu der Entwicklung von vier konkurrierenden Modellen über die Wirkweise von THS in der Zielregion: Mechanismen synaptischer Hemmung (Dostrovsky et al., 2000), Entstehung eines Depolarisationsblocks (Beurrier et al., 2001), synaptische Depression (Urbano et al., 2002) oder stimulationsbedingte Modulation pathologischer neuronaler Aktivierungsmuster (Montgomery & Baker, 2000).

In-vivo-Experimente lassen vermuten, dass es stimulationsbedingt zur Modulation pathologischer cerebraler Aktivitätsmuster kommt und dass die ähnlichen Therapieergebnisse bei THS und läsionaler Operation am ehesten auf unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen sind. Wahrscheinlich beruht die Modulation auf dem lokalen Effekt in der Zielregion. Durch Aktivierung afferenter und efferenter myelinisierter Axone von Projektionsneuronen wird die Erregung über mono- und polysynaptische Verbindungen an nachgeschaltete Strukturen weitergeleitet.

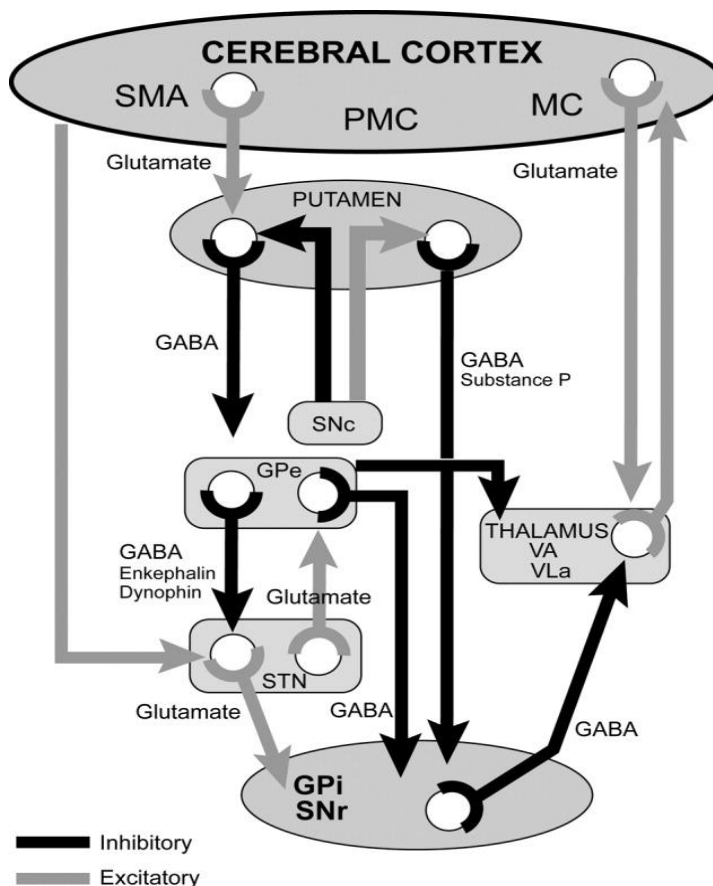
Versuchsanordnungen konnten beweisen, dass hochfrequente STN-Stimulation alle neuronalen Aktivitäten des GPi mit Frequenzen unter 40 Hz supprimierten (Kringelbach et al., 2007).

### 1.2.3 Modell zur motorischen Informationsverarbeitung der Basalganglienschleife

Voraussetzung für ein grundlegendes Verständnis der Funktionsweise der THS ist die Kenntnis von Anatomie und Physiologie der Basalganglienschleife und ihres Verschaltungsprinzips.

Funktionell zählen zu den Basalganglien die im Marklager des Großhirns gelegenen Kerne des Striatums (Nucleus caudatus und Putamen) sowie das Pallidum, der dem Diencephalon zugeordnete Nucleus subthalamicus sowie die mesencephal gelegene Substantia nigra. In ihrer Interaktion kommt den Basalganglien eine wichtige Rolle bei der Bahnung und Unterdrückung von Motorik sowie der Steuerung von Kraft, Richtung, Ausmaß und Geschwindigkeit einer Bewegung zu (Abb. 1.1). Exitatorische glutamaterge Fasern ziehen vom primär motorischen Kortex, dem sen-

sorischen Kortex, sowie Teilen des Assoziationskortex zum Striatum und hier insbesondere zum dorsalen Anteil des Putamens. Das Putamen sendet GABAerge, hemmende Efferenzen, zum Pallidum. Eine Untereinheit des Putamens projiziert direkt zum medialen Pallidumsegment (Globus pallidus internus) und zur Pars reticulata der Substantia nigra. Ihr drosselnder Effekt auf die Motorik wird somit unterdrückt (direkte Verbindung). Die andere Untereinheit projiziert zum lateralen Pallidumsegment (Globus pallidus externus), dessen vorwiegend motorikfördernde Funktion hierdurch gehemmt wird und welcher erst über den Nucleus subthalamicus mit dem Globus pallidus internus und der Substantia nigra pars reticulata in Verbindung steht (indirekte Verbindung). Das mediale Pallidum hemmt wiederum den Nucleus ventralis anterolateralis des Thalamus. Zusätzlich erhält das mediale Pallidum glutamaterge, aktivierende Afferenzen durch den Nucleus subthalamicus, der somit den motorikinhibierenden Bereich des Pallidums unterstützt, sowie inhibitorische GABAerge Afferenzen vom lateralen Pallidumsegment, die durch Inhibition des Globus pallidus internus motorikfördernd wirken (Trepel, 2004).



**Abb. 1.1:** Modell zum direkten und indirekten Verschaltungsprinzip der Basalganglien (nach Kopell et al., 2006). GPe, Globus pallidus pars externa; GPi, Globus pallidus pars interna; MC, motorischer Kortex; PMA, prämotorisches Areal; SMA, supplementär motorisches Areal; SNc, substantia nigra pars compacta; SNr, substantia nigra pars reticulata; STN, Nucleus subthalamicus; VA, ventroanteriorer Nucleus thalamicus; VL, anteriorer Anteil des Nucleus ventro-lateralis thalami

Eine weitere regulierende Rolle kommt der Substantia nigra in diesem Verschaltungsprinzip zu. Die Pars reticulata gilt zusammen mit dem Globus pallidus als vorwiegend GABAerge Ausgangsstation der Basalganglienschleife zum Thalamus. Die Pars compacta hingegen setzt sich primär aus dopaminergen Neuronen zusammen, deren Efferenzen zum Putamen ziehen. Der Transmitter Dopamin wirkt über D1-Rezeptoren, die überwiegend in striatalen Neuronen des direkten Systems exprimiert werden, aktivierend. Er stimuliert somit die GABAerge Hemmung auf die Ausgangsstationen Globus pallidus internus und Substantia nigra pars reticulata und lockert dadurch deren bewegungsbremsende Wirkung. Das indirekte Projektionssystem exprimiert im Gegensatz hierzu vorwiegend D2-Rezeptoren, die unter Dopamineinfluss neuronale Aktivitäten im Putamen supprimieren. Zusammenfassend führt sowohl die Inhibition von D2- als auch die Aktivierung von D1-Rezeptoren durch Dopamin zu einer verminderten Aktivität im Globus pallidus internus und in der Substantia nigra pars reticulata, den Ausgangsstationen der Basalganglien zum Thalamus. Folge ist eine Desinhibition des Nucleus ventralis anterolateralis des Thalamus, der über excitatorische Projektionen in den supplementär motorischen Cortex den Regelkreis vollendet. Folglich wird der pars compacta der Substantia nigra eine motorikfördernde Funktion zugeschrieben (Ceballos-Baumann, 2004).

#### 1.2.4 Modell zur Erklärung der Pathophysiologie des Morbus Parkinson

Nach Klärung der Interaktionsweise der Basalganglien zur Modulation von Bewegungen anhand eines wissenschaftlich anerkannten Modells, ist nun von Interesse, wie sich der Mechanismus bei Störung dieses Funktionsprinzips erklären lässt. Dies soll beispielhaft am Modell des Morbus Parkinson dargelegt werden. Im Rahmen des idiopathischen Morbus Parkinson kommt es zu einer progredienten Degeneration dopaminergener Neurone der pars compacta der Substantia nigra (Lang & Lozano, 1998). Es wird angenommen, dass der verminderte dopaminerge Input zu einem Überwiegen des indirekten Informationsflusses des striatopallidalen Systems führt und hieraus eine Überaktivierung der motorikinhibierenden Ausgangsstrukturen der Basalganglienschleife, Globus pallidus internus und pars reticulata der Substantia nigra, resultiert. Durch Verlust der inhibitorischen dopaminergen Wirkung der

Substantia nigra pars compacta kommt es zu einer verminderten Hemmung über D2-Rezeptoren, was die Aktivität des Untersegmentes des Putamens steigert, dessen Funktion die Inhibition des Globus pallidus externus ist. Dies führt zu einer Desinhibition des Nucleus subthalamicus, der die motorikinhibierenden Ausgangsstrukturen zum Thalamus, Globus pallidus internus und die pars reticulata der Substantia nigra stimuliert. Dadurch kommt es zu verminderter Aktivität in den Bewegung induzierenden Cortexarealen, womit sich das Phänomen der Akinese erklären ließe. Dieses Modell wird auch zur Klärung Levodopa induzierter Dyskinesien, Dystonien und Chorea herangezogen (Ceballos-Baumann, 2004).

### 1.3 Aktuelle Indikationen der THS in der Neurologie

Die THS wurde primär zur Behandlung von Bewegungsstörungen entwickelt. Zunächst galt die einzige Indikation der Behandlung des therapierefraktären, invalidisierenden Tremors, besonders des ET, aber auch des Parkinson-, cerebellären und posttraumatischen Tremores (Tronnier et al., 2002). Die Stimulation des Nucleus ventralis intermedius (VIM) stellte eine effiziente Therapie für die gesamte Bandbreite pharmakotherapieresistenter Tremorformen dar, unabhängig ihrer Ätiologie. Es gibt zahlreiche Studien, die eine positive Langzeitwirkung von THS bei ET nachweisen konnten (Kumar et al., 2003, Ondo et al., 1998). Patienten mit schwerem ET, die einer pausenlosen Stimulation bedürfen, zeigen jedoch über die Zeit eine gewisse Toleranzentwicklung, ähnlich der medikamentösen Therapie. Sie müssen die Intensität des Stimulus sukzessive steigern, um einen gleichbleibenden Effekt zu erlangen, was negative Begleiterscheinungen wie periphere Dystonie und Dysarthrie mit sich bringt. Um dies zu verhindern werden Patienten geschult, geringere Spannungen zu gebrauchen und den Impulsgenerator bei Nacht auszuschalten (Benabid, 2007). Rebound-Phänomene, d. h. eine überproportionale Zunahme des Tremors nach Abschalten des Impulsgenerators, werden nicht selten etwa drei bis sechs Monate nach Implantation beobachtet (Tronnier et al., 2002).

Eine ebenfalls häufige Indikation für THS ist der idiopathische Morbus Parkinson, dessen Symptome wie Tremor, Rigidität und Hypokinese nicht ausreichend auf Pharmakotherapie ansprechen oder bei dem sich Pharmakotherapie bedingte Komplikationen wie motorische Fluktuation und Dyskinesien manifestieren. Für einen



sinnvollen und verantwortungsvollen Einsatz der THS bedarf es einer sorgfältigen Patientenselektion. Geeignet sind Patienten mit levodoparesponsivem Parkinson, ohne demenzielle oder psychiatrische Begleiterkrankungen. Etablierte Zielstrukturen sind der STN und der GPi. Hochfrequente Stimulation dieser Areale reduziert die für Parkinson typischen motorischen Symptome sowie Dyskinesien, Dystonie und motorische Fluktuationen, die den Patienten besonders in den „off“-Phasen, wenn sich die medikamentöse Wirkung verliert, einschränken und führt zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur bestmöglichen medikamentösen Therapie (Deuschel et al., 2006). Im Rahmen der STN-Stimulation kann die Medikation in den meisten Fällen deutlich reduziert werden, was bei der GPi-Stimulation nicht der Fall ist (Weaver et al., 2005). Deshalb wird der STN von vielen Chirurgen bevorzugt. Es gibt jedoch Studien, die darauf hinweisen, dass es bei dieser Lokalisation eher zu kognitiven (Anderson et al., 2005; Parson et al., 2006; Troster et al., 1997) und affektiven Nebenwirkungen kommt (Temel et al., 2006; Weaver et al., 2005). Verlässliche Studien, die eine Aussage darüber treffen, welche Zielregion in der Behandlung von Parkinson tatsächlich wirksamer ist, stehen noch aus (Wichmann & DeLong, 2006).

Dystonie ist charakterisiert durch unwillkürliche schraubende oder überschießende Bewegungen, Fehlhaltungen sowie Verkrampfungen agonistischer und antagonistischer Muskelpartien. Sie kann primär ohne erkennbare strukturelle Läsion oder sekundär im Rahmen von anderen motorischen Erkrankungen, durch Hirnschäden oder in Folge bestimmter Medikationen auftreten. Generalisierte Dystonien beginnen meist bereits im Kindesalter, die fokalen Formen treten eher bei Erwachsenen auf. Während sich die fokalen Dystonien teilweise durch lokale Injektionen von Botulinumtoxin wirksam reduzieren lassen, stellt die Behandlung generalisierter Formen eine größere Herausforderung dar. Hier hat die THS an Bedeutung gewonnen, bevorzugte Zielregion ist der GPi. Der Effekt tritt in der Regel verzögert ein, dabei kann es sich um Wochen aber auch einige Monate handeln und nimmt mit Stimulationsdauer zu (Tronnier et al., 2002). Es wird angenommen, dass die THS hier über Remodelingvorgänge im Rahmen der neuronalen Plastizität wirksam wird. Positronenemissionstomographie (PET) Studien konnten nachweisen, dass die dystonietypische Überaktivierung in Arealen des Motokortex unter GPi-Stimulation

rückläufig war (Detante et al., 2004). In einer randomisierten, doppelt verblindeten Studie mit Kontrollgruppe konnten Kupsch und Kollegen (2006) eine 39%ige Zunahme des Motorskores bei generalisierten und segmentalen Dystonien, eine um 38% reduzierte Behinderung und eine Verbesserung körperlicher Aspekte von Lebensqualität um 30% durch THS nachweisen. Die Hälfte der Patienten mit THS hatte eine mehr als 50%ige Symptomreduktion und signifikant bessere Ergebnisse, als die unstimulierte Gruppe. Häufigste Komplikationen waren Infekte, Dysarthrien und Dysästhesien, die beiden letzteren waren durch Anpassung der Stimulationsparameter in den überwiegenden Fällen zu eliminieren. Auch bei sekundären Dystonien und Torticollis konnte durch THS eine Besserung der motorischen Funktion nachgewiesen werden, wobei die Studienpopulationen oft sehr klein sind und häufig die Verblindung fehlt (Pretto et al., 2008).

Auch in der Epilepsitherapie besteht Interesse THS einzusetzen. Etwa ein Drittel aller Epilepsiepatienten sind mit antikonvulsiver Medikation nicht ausreichend einstellbar. Resektion des epileptogenen Fokus führt zwar in etwa 70% zu Anfallsfreiheit, geht jedoch mit einem erheblichen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko einher. Rund 4% der Patienten sterben oder erleiden bleibende neurologische Defizite. Deshalb ist die THS gerade für pharmakoresistente oder inoperable Epilepsien so interessant. Zu Behandlungszwecken wurden bereits mehrere Nuclei als Zielregion ausgetestet: Cerebelläre-, VIM-, Nucleus anterioris thalami-, Hippocampus- und STN-Stimulation. Momentan fehlt es jedoch an aktuellen Studien, die definitiv eine Zielstruktur als besonders geeignet herausstellen (Ellis & Stevens, 2008).

Clusterkopfschmerz ist charakterisiert durch akuten, strikt einseitig auftretenden, starken Kopfschmerz, begleitet von autonomen okulofacialen Phänomenen. Die Schmerzdauer kann zwischen 15 Minuten und drei Stunden liegen und sowohl Lebensqualität als auch Arbeitsfähigkeit der Betroffenen stark einschränken. PET-Studien konnten bei Clusterkopfschmerz eine typische Aktivierung in der inferioren hypothalamischen grauen Substanz ausmachen. Diese Beobachtung führte zu der Vermutung, dass das Steuerzentrum des Kopfschmerzes hier lokalisiert sei. Leone et al. konnten 2006 in einer Studie den positiven Effekt von THS in diesem Bereich nachweisen. Von 18 implantierten Elektroden führten 83,3% zu einer deutlichen Schmerzreduktion bis hin zur Schmerzfreiheit bei therapieresistentem Clusterkopf-

schmerz. Das Abschalten des Stimulators führte wieder zu deutlicher Zunahme der Kopfschmerzsymptomatik unabhängig von der Dauer der vorangegangenen Stimulation. In Folge der Stimulation kam es bei einem Großteil der Patienten zu einer Normalisierung des Alltags und zu einer Rückkehr in das Berufsleben. Jedoch birgt der Eingriff ein Risiko für zerebrale Hämorrhagien zwischen 1-5%, was zu einer strengen Indikationsstellung führt (Leone et al., 2006).

## 1.4 Mögliche Anwendungsgebiete der Tiefen Hirnstimulation in der Psychiatrie

Das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (GTS) zählt zu den Tic-Störungen. Diagnosekriterien sind das Vorliegen von mindestens einem vokalen (Räuspern, Husten, unpassende Äußerungen etc.) und multiplen motorischen Tics (schnelle, stereotype Bewegungen) über den Zeitraum von mindestens einem Jahr. Häufig werden Komorbiditäten wie das Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom, Zwangs- oder Verhaltensstörungen, Depressionen und Angststörungen beobachtet, ihre Prävalenzen variieren je nach Studie und werden zum Teil auf bis zu 90% geschätzt (Servello et al., 2008; Cavanna et al., 2009). Oft verstärken sich die Tics in Anspannungssituationen und sistieren im Schlaf. Das maximale Ausmaß manifestiert sich in der Regel vor der Pubertät und wächst sich in der Adoleszenz weitgehend aus, in einigen Fällen persistiert die Erkrankung jedoch im Erwachsenenalter und belastet die Betroffenen stark (Wichmann & DeLong, 2006). Modelle zur Pathophysiologie der Erkrankung legen nahe, dass die Pathologie im Bereich der Basalganglien liegen muss. Behandlungsoptionen bieten einerseits die Pharmakotherapie, andererseits die Verhaltenstherapie (Robert et al., 2007). In therapierefraktären Fällen findet die experimentelle Behandlung mittels THS zunehmend Anwendung. Unterschiedliche Zielstrukturen (GPi, Thalamus, anteriorer Schenkel der Capsula interna, zentromedianer parafaszikulärer Komplex, Nucleus accumbens) wurden bereits in Einzelfällen oder an kleinen Patientenkollektiven getestet. Servello et al. veröffentlichten 2008 eine Therapiestudie, in der 18 Patienten mit schwerem, therapierefraktärem GTS eine bilaterale THS mit Elektrodenlokalisation am Übergang des zentromedianen parafaszikulären Komplexes zum Nucleus ventralis oralis thalami

(Vo-CM-Pfc) erhielten. Die postoperative Auswertung ergab eine signifikante Verbesserung der motorischen und verbalen Tics, sowie der sozialen Beeinträchtigung, erhoben anhand der Yale-Globale-Tic-Schweregrad-Skala. Keiner der Patienten war vollkommen störungsfrei, drei Patienten konnten jedoch vollständig auf ihre Medikation verzichten. Auch zeichneten sich Besserungen der Komorbiditäten ab. Die Einstellung der Stimulationsparameter gestaltete sich schwierig, es bedurfte einer wiederholten Adjustierung, da die Symptome teilweise wiederkehrten. Vorübergehend traten bei einigen Patienten Schwindel und abdominelles Unwohlsein auf, chirurgische Komplikationen waren in dem relativ jungen Patientenkollektiv nur in zwei Fällen festzustellen. Momentan ist die THS nur für schwer betroffene, streng selektierte Patienten vorgesehen, ein Konsensus bezüglich der Anwendung von THS bei Tourette-Syndrom steht noch aus.

Zwangserkrankungen sind gekennzeichnet durch sich aufdrängende Gedanken sowie Verhaltensweisen und Rituale, die als imperativ empfunden werden. Schwere, chronische und behandlungsresistente Zwangsformen führen zu einem enormen Leidensdruck und starker Beeinträchtigung bei Ausbildung, Berufstätigkeit und im sozialen Umgang. Bei etwa 10% der Schwerstbetroffenen bleibt ein zufriedenstellender Effekt durch Pharmakotherapie und Verhaltenstherapie aus. In diesen Fällen galt die ablative Behandlung (anteriore Capsulotomie und anteriore Cingulotomie) 40 Jahre lang als einzige Therapieoption (Greenberg et al., 2006). Einzelfallberichte und kleinere Fallstudien lassen vermuten, dass THS bei schweren, therapieresistenten Zwangserkrankungen eine Therapiealternative darstellen könnte. Vorherrschende Zielstruktur ist die Grenzzone zwischen ventraler Capsula interna und ventralem Striatum (VC/VS). Vier Forschergruppen aus Europa (Leuven/Antwerp) und den USA (Butler Hospital/Brown Medical School, Cleveland Clinic und University of Florida) haben in enger Zusammenarbeit ihre Forschungsergebnisse der letzten acht Jahre bezüglich hochfrequenter VC/VS-Stimulation bei Zwangserkrankungen veröffentlicht. Von insgesamt 26 Patienten zeigten etwa zwei Drittel eine signifikante Reduktion klinischer Symptome, gemessen anhand der Yale-Brown-Obsessive-Compulsive-Skala, was vergleichbar mit den Ergebnissen der läsionalen Therapie ist. Auch funktionelle Verbesserungen waren zu beobachten: mindestens 16 von 25 Patienten waren in ihrem Alltag unabhängiger und 20 von ihnen verbesserten sich hin-

sichtlich ihrer beruflichen oder schulischen Perspektive. Auffällig waren besonders Stimmungsschwankungen, die akut bei Anpassung von Stimulationsparametern oder bei Ausschalten des Stimulators auftraten. Mit zunehmender Operationserfahrung verbesserten sich die funktionellen Ergebnisse, die Rate an schweren Komplikationen konnte reduziert werden. Allgemein wurde die THS gut toleriert, die überwiegenden Nebenwirkungen traten meist vorübergehend auf und konnten durch Anpassung der Stimulationsparameter beseitigt werden. Die Tatsache, dass die Patienten bei chronischer Stimulation eine Stimmungsaufhellung von durchschnittlich 40%, gemessen anhand der Hamilton Depression Rating Skala (HDRS) und eine Reduktion des Angstgefühls von 52% beurteilt nach der Hamilton Anxiety Rating Skala (HARS) erfuhren, ist wegweisend auch für die Behandlung von Depressionen und Angsterkrankungen mittels THS (Greenberg et al., 2008).

Patienten mit klinischer Depression leiden häufig unter lähmenden Stimmungstiefs und kognitiven Einbußen, nicht selten geht dies mit sozialem und ökonomischem Abstieg einher. Es scheinen Fehlregulationen im präfrontalen und im subgenualen cingulären Cortex (Cg25), die mit dem Erleben und der Aufarbeitung von Emotionen in Verbindung gebracht werden, sowie in Hippocampus und Amygdala, die an emotionalem Gedächtnis und dem Abrufen emotionaler Gedächtnisinhalte beteiligt sind, vorzuliegen. Für die anhedonische Komponente bei Depression werden Fehlregulierungen von Strukturen des Belohnungssystems wie dem Nucleus accumbens verantwortlich gemacht (Ressler & Mayberg, 2007).

Wirksame Medikamente (z.B. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI) sind zwar zugelassen und erhältlich, trotzdem sprechen etwa 20-30% der Patienten nicht auf die Standardtherapien mittels Psychopharmaka und Psychotherapie an. Diesen austherapierten Patienten, die trotz Kombinationstherapie verschiedener Antidepressiva keine Remission erreichen, bleibt oft nur ein kleines Spektrum an Therapieoptionen. Weit verbreitet war in solchen Fällen seit den 30er Jahren die Elektrokrampftherapie (Lisanby et al., 2000). Hierbei handelt es sich um kurze elektrische Impulse, die, an die Kopfschwarte appliziert, eine Depolarisation kortikaler Neurone und somit einen zerebralen Anfall auslösen. In den vergangenen Jahren wurden mehrere invasive und nicht-invasive Techniken der Hirnstimulation zur Beeinflussung von zerebralen Funktionen erforscht. Bei der Behandlung therapieresistenter Depressio-

nen fand der Einsatz von repetitiver transkranieller Magnetstimulation (nicht-invasives Verfahren, bei dem extern ein starkes Magnetfeld an den Schädel angebracht wird, um elektrische Stimulation an kortikalem Gewebe zu induzieren), Nervus-vagus-Stimulation (ein Elektrodendraht, der um den linken Nervus vagus geschlungen, intermittierend elektrische Impulse an afferente vagale Verbindungen abgibt) sowie THS zunehmend Anwendung (Fitzgerald, 2008). Die THS ermöglicht im Vergleich zu den anderen Verfahren eine präzisere lokale Applikation des Stimulus. Unterschiedliche Zielstrukturen wurden bereits untersucht. Basierend auf Beobachtungen eines stimmungsaufhellenden Effektes im Rahmen der VC/VS-Stimulation bei Zwangserkrankungen durch Greenberg et al. (2006) und dessen Beteiligung am Belohnungssystem, wurde der eng benachbarte Nucleus accumbens für die THS interessant. Eine bilaterale Stimulation dieses Kerns führte bei drei von drei Patienten akut zu einer klinischen Besserung depressiver Symptome bzw. zu einer Verschlechterung bei Abschalten des Stimulus. Die kontinuierliche Stimulation reduzierte den HRDS-Score durchschnittlich von 33,7 ( $\pm 3,8$ ) auf 19,7 ( $\pm 6,7$ ) nach einer Woche. Negative Nebeneffekte wurden keine festgestellt (Schlaepfer et al., 2008). Malone et al. (2009) untersucht den antidepressiven Effekt von VC/VS-Stimulation bei 15 Patienten aus drei verschiedenen Zentren, auch hier zeigte sich während der THS eine signifikante Besserung der Depression. Der mittlere HRDS fiel von 33,1 zu Beginn der Studie auf 17,5 nach sechs und auf 14,3 bei der Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten. Die Responderrate betrug 53,3% und in 40% der Fälle kam es zu einer Remission. Der Eingriff wurde in dieser Gruppe gut toleriert. Lozano et al. (2008) untersuchten THS des subcallosalen Gyrus cinguli in einer Gruppe von 20 Patienten mit klinisch schwerer therapieresistenter Depression und konnten ebenfalls robuste Verbesserungen feststellen. Der maximale Effekt trat verspätet auf und erreichte nach sechs Monaten ein Plateau: 60% der Patienten sprachen auf die Therapie an (d. h. eine mindestens 50%ige Reduktion der erreichten Items auf der HRDS-17) und 35% kamen in Remission ( $\leq 7$  Items auf der HRDS-17). Im Follow-up nach zwölf Monaten zeigten sich die Ergebnisse beständig.

2005 demonstrierten Mayberg et al., dass hochfrequente Stimulation des Cg25 bemerkenswerte Verhaltensänderungen bei Patienten mit therapieresistenter Depression hervorruft. In der ersten Woche blieb das morgendliche Früherwachen bei vier von

sechs Patienten aus. Die gleichen Patienten zeigten bei der Testung nach sechs Monaten auf beidseitige Cg25-Stimulation eine deutliche Antwort (d.h. eine mindestens 50%ige Reduktion der erreichten Items auf der HRDS-17), davon kamen drei Patienten in Remission ( $\leq 7$  Items auf der HRDS-17) bzw. nahe an die Remissionsgrenze. Das gleiche Sample wurde vor Intervention, sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten neuropsychologischen Tests unterzogen, um kognitive Nebenwirkungen auszuschließen. Bis auf eine reduzierte Geschwindigkeit der manuellen Motorik ließen sich keine negativen kognitiven Effekte nachweisen (McNeely et al., 2008). In Anbetracht der Tatsache, dass nur schwer betroffene Patienten, die auf konventionelle Therapien keine Besserung erfuhren, sich der THS unterzogen, sind die Ergebnisse ermutigend. Es bedarf nun größerer Studien um die Wirksamkeit zu klären.

## 1.5 Nebenwirkungen der Tiefen Hirnstimulation

Zu Beginn der Ära der THS fokussierte sich das Interesse der Wissenschaft primär auf die Erforschung ihrer Wirkung auf die Motorik. Heute gilt die THS besonders bei Morbus Parkinson und Tremorerkrankungen als eine wirksame und relativ sichere Methode, die auch auf längere Sicht zu einer signifikanten Reduktion motorischer Symptome von über 50%, gemessen an der Unified Parkinson's Disease Rating Skala, führt (Deuschl et al., 2006; Obeso et al., 2001; Vingerhoets et al., 2002; Witt et al., 2008) und eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität mit sich bringt (Deuschl et al., 2006; Witt et al., 2008). Allerdings treten bei dieser invasiven Methode häufiger schwere Nebenwirkungen auf als bei der medikamentösen Therapie. Das Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien liegt bei 2-4%, wobei es in etwa 0,6% zu bleibenden Schäden kommt. Infektionen treten in 1,1-15,1% der Fälle und Funktionsstörungen der implantierten Technik (Hauterosion, Elektrodenbrüche, Elektroden-dislokation, Diskonnektion des Verbindungsdrahtes oder Funktionsstörungen des Impuls-generators) in 6,1% der Fälle auf (Benabid et al., 2009). Bei 28% aller Patienten wurden im Zusammenhang mit der Stimulation meist vorübergehende Nebenwirkungen wie Dysarthrien oder Parästhesien beobachtet, die sich in der Regel durch Anpassung der Stimulationsparameter beseitigen ließen (Kleiner-Fisman et al.,

2006). Dieses Komplikationsspektrum führt zu einer strengen Indikationsstellung und einer kritischen Nutzen-Risiko-Abwägung.

Über psychiatrische und kognitive Veränderungen, die mit der Operation und der Stimulation einhergehen, herrscht derzeit noch Uneinigkeit. In 15,6% der Fälle kommt es perioperativ zu vorübergehenden Verwirrheitszuständen (Benabid et al., 2009; Voon et al., 2006). Manche Studien berichten von postoperativ auftretender exekutiver Dysfunktion und einem verschlechterten Sprachfluss (Ianssek et al., 2002; Vingerhoets et al., 2002; Funkiewiez et al., 2004; Morrison et al., 2004; Castelli et al., 2008). Auch stimulationsabhängige akute Stimmungsschwankungen wie Hypomanie, Reduktion von Erschöpfungssymptomatik, verminderte Ängstlichkeit und Motivationssteigerung traten auf (Funkiewiez et al., 2004; Schneider et al., 2003). Einige Studien konnten eine signifikante Verbesserung depressiver Symptome nach einem Jahr (Castelli et al., 2006) bzw. drei Jahre postoperativ nachweisen (Funkiewiez et al., 2004). Neuere Studien hingegen beobachteten zwar kurzfristig eine Reduktion depressiver Symptome, die jedoch längerfristig das ursprüngliche Ausmaß wieder erreichten (Castelli et al., 2008). Eine kürzlich erschienene kontrollierte, randomisierte Studie konnte jedoch nach sechs Monaten THS neben einer Verschlechterung exekutiver Funktionen und des Wortflusses keinen globalen kognitiven Abbau feststellen. Außerdem zeigte sich eine signifikante Reduktion von Ängstlichkeit und eine geringgradige Verbesserung depressiver Symptome (Witt et al., 2008). Angaben über individuell auftretende postoperative depressive Episoden variieren in verschiedenen Studien zwischen 1,5% und 25% (Voon et al., 2006).

Andere Studien konnten wiederum keine psychiatrischen Veränderungen nach THS nachweisen (Obeso et al., 2001).

Es ist unklar, ob früh-postoperativ auftretende depressive und apathische Symptome der postoperativen Reduktion der Dopamindosis bei STN-Stimulation zugeschrieben werden können. Naheliegender scheint, dass Ladungsausbreitung über die motorischen Zielstrukturen des Nucleus subthalamicus hinaus zu Teilen des limbischen Systems für Stimmungsänderungen verantwortlich sein könnten (Funkiewiez et al., 2004). Ob die beobachteten psychiatrischen Veränderungen durch Modulation der L-DOPA-Therapie, durch den operativen Eingriff an sich, durch die Stimulation hervorgerufen oder auf den natürlichen Krankheitsverlauf zurückzuführen sind, steht zur Debatte.



## 1.6 Fragestellung der Dissertation

Aus dem vorangegangenen Kapitel ergibt sich eine überaus interessante und entscheidungsrelevante Fragestellung, die das Thema dieser Dissertation darstellt: „Kommt es im Rahmen der THS zu messbaren psychiatrischen Veränderungen?“. Es gilt herauszufinden, wie sicher (d. h. kein signifikant erhöhtes Neuauftreten psychiatrischer Veränderungen und Krankheitsbilder bei sorgfältiger Patientenauswahl) die THS bezüglich psychiatrischer Nebenwirkungen ist und ob es im Rahmen der Therapie zu syndromalen (definierter Symptomkomplex) und subsyndromalen (einzelne Symptome, die nicht alle Kriterien für ein definiertes Syndrom erfüllen) psychiatrischen Veränderungen kommt, wie diese geartet sind, mit welcher Häufigkeit sie auftreten und ob sich bereits präoperativ disponierende Faktoren identifizieren lassen. Diese Erkenntnisse sind auch für den Einsatz der THS im Bereich der Therapie primär psychiatrischer Erkrankungen, die derzeit Gegenstand der Forschung ist, von Bedeutung. Interessant wäre auch, ob präoperativ bestehende neuropsychiatrische Komorbiditäten eine Rolle bei der Auswahl der Zielstrukturen für die THS spielen sollten (Voon et al., 2006). Dies macht die Relevanz der geplanten Untersuchung deutlich.

## 2 PATIENTEN UND METHODEN

### 2.1 Stichprobendefinition

Das Studienkollektiv setzt sich aus allen Patienten mit unterschiedlichen neurologischen Hauptdiagnosen (Tremor, Dystonie, Morbus Parkinson und sonstige Erkrankungen) zusammen, die sich in dem Zeitraum zwischen Juni 2004 und April 2008 zur Therapieevaluation einer Behandlung mittels THS in der Abteilung Stereotaktische Neurochirurgie des Neurozentrums der Universitätsklinik Freiburg vorgestellt haben. Patienten, die nicht bereit waren, sich den dargebotenen psychometrischen Fragebogen zur Selbstbeurteilung zu unterziehen, oder diese ungenügend beantworteten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Da die Behandlung mit THS wegen allgemeiner körperlicher, neurologischer, psychologischer und psychiatrischer Kontraindikationen oder auf Grund persönlicher Entscheidungen nur für einen Teil der Patienten in Frage kam, bildeten sich zwei nicht-randomisierte Gruppen. Die eine Gruppe setzt sich aus 49 Patienten zusammen, die sich der Behandlung mit THS unterzogen, die übrigen 44 Patienten wurden nicht operiert, sie fungieren in dieser Studie als Kontrollgruppe.

### 2.2 Durchführung der Studie

Es handelt sich um eine prospektive Therapiestudie mit Vergleichsgruppe, in der untersucht werden soll, ob die Behandlung mittels THS bei unwillkürlichen Bewegungsstörungen, insbesondere bei Morbus Parkinson, mit psychiatrischen Nebenwirkungen einhergeht. Im Neurozentrum der Universität Freiburg wurden die Patienten durch Neurochirurgen, Neurologen, Neuropsychologen und Neuropsychiater bezüglich Indikation und Eignung zur THS getestet und klinisch untersucht. Im Zweifelsfall wurden die Patienten in der interdisziplinären Konferenz zur Behandlung von Bewegungsstörungen mit den benachbarten neuromedizinischen Fächern diskutiert. Die Ausgangsdatenerhebung fand präoperativ im Zeitraum von Juni 2004 bis April 2008 in Form einer klinischen Untersuchung durch einen erfahrenen Neuropsychiater sowie einer Erfassung psychiatrischer Symptome anhand von psychometrischen Tests statt. Zusätzliche klinische Daten konnten durch Sichtung sämtlicher Patien-

tenakten, die im Computersystem der Universitätsklinik Freiburg gespeichert sind, akquiriert werden. Die Abschlussuntersuchungen wurden im Zeitraum von September 2005 bis April 2008 mit den gleichen per Post zugesandten Fragebögen zur Selbstbeurteilung durchgeführt. Die Rücklaufquote betrug etwa 72%, ein Patient verstarb im Verlauf der Studie an einem anderen Grundleiden, ein anderer war aus gesundheitlichen Gründen nicht mehr in der Lage, die Testfragen zu beantworten.

## 2.3 Psychometrische Erfassung psychiatrischer Symptome

### 2.3.1 Auswahl der psychometrischen Tests

Die folgenden psychometrischen Verfahren zur standardisierten Erfassung psychiatrischer Symptome fanden prä- und postoperativ in dieser Studie Verwendung: State-Trait-Angstinventar (STAI), State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI), Beck-Depressions-Inventar (BDI), Barratt-Impulsivitätsskala (BIS), Symptom-Checkliste (SCL-90-R) sowie die Fragen-zur-Lebenszufriedenheit-Module (FLZ-M), die lediglich postoperativ erhoben wurden. Alle Messverfahren erfüllen die Gütekriterien für psychometrische Tests und sind im klinischen Alltag etabliert.

### 2.3.2 State-Trait-Angstinventar

Das STAI (Laux et al., 1981) ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung, um Angst als Persönlichkeitseigenschaft (Traitangst), d. h. die individuelle Neigung eine Situation als bedrohlich wahrzunehmen, sowie Angst als emotionaler Zustand (Stateangst), der aktuell in diesem Moment empfunden wird, psychometrisch zu erfassen.

Der Fragebogen setzt sich aus zwei Subskalen, der Stateangstskala (STAI-X1) und der Traitangstskala (STAI-X2) mit je 20 Items, zusammen und dauert knapp 20 Minuten.

Mit der Stateangstskala soll das Ausmaß, der in diesem Moment empfundenen Angst erfasst werden. In einer vierstufigen Antwortskala gibt der Proband an, inwiefern eine Aussage für ihn zutrifft: (1) überhaupt nicht, (2) ein wenig, (3) ziemlich, (4) sehr. Zehn Items sind in Richtung Ängstlichkeit (z. B. „Ich bin nervös“), die anderen zehn in Richtung Angstfreiheit (z. B. „Ich bin beruhigt“) formuliert.

Die Traitangstskala erfasst Ängstlichkeit als Persönlichkeitseigenschaft. Von den 20 Items sind dreizehn in Richtung Ängstlichkeit (z. B. „Ich mache mir zu viel Gedanken über unwichtige Dinge“) und die übrigen in Richtung Angstfreiheit (z. B. „Ich bin ausgeglichen“) formuliert. Mittels einer vierstufigen Antwortskala gibt der Proband die Häufigkeit an, mit der eine Antwortmöglichkeit bei ihm zutrifft: (1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer. Zur Errechnung der Rohwerte werden, nach Inversion der in Richtung Angstfreiheit formulierten Feststellungen, die Items der Subskalen separat zu Rohwerten addiert. Für die Testauswertung ist zu berücksichtigen, dass die Normwerte der Traitangst alters- und geschlechtsabhängig sind. Informationen zu Testwert-Statistiken der Eichstichprobe sind der Tabelle 2.1 zu entnehmen.

Bei mehr als zwei unbeantworteten Items pro Skala wird von einer Auswertung der Skala abgeraten. Bei maximal zwei Fehlwerten wird empfohlen, den Summenwert zu schätzen, indem der Mittelwert mit 20 multipliziert und zur nächsten ganzen Zahl aufgerundet wird.

**Tabelle 2.1:** Testwert-Statistiken der Eichstichprobe (nach Laux et al., 1981)

		Gesamt		15 - 29 Jahre		30 - 59 Jahre		ab 60 Jahre	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Traitangst									
N	1107	1278	244	342	740	748	123	188	
M	34.45	37.01	34.49	35.65	34.59	36.85	33.48	40.12	
SD	8.83	9.95	8.26	9.83	8.92	9.50	9.39	11.16	
Stateangst									
N	1107	1278	244	342	740	748	123	188	
M	36.83	38.08	36.55	36.95	37.33	38.07	34.41	40.16	
SD	9.82	10.29	9.47	10.29	9.83	10.12	10.13	10.71	

N = Anzahl der Probanden, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

### 2.3.3 State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar

Das STAXI (Schwenkmezger, 1992) ist ein Instrument zur Erfassung von Ärgerlichkeit anhand der Variablen Zustandsärger (Stateärger), individuelle Ärgerdisposition (Traitärger) sowie Formen des Ärgerausdrucks wie Ärger gegenüber anderen Personen oder Objekten (Anger Out), nach innen gerichteter oder unterdrückter Ärger (Anger In) und die individuelle Bemühung, den Ausdruck von Ärger zu kontrollieren (Anger Control).

Das Inventar beinhaltet fünf Skalen und zwei Zusatzskalen, die sich aus insgesamt 44 Items zusammensetzen. Die Beantwortung nimmt fünf bis zehn Minuten in Anspruch.

Im ersten Teil soll das Ausmaß des Zustandsärgers, der aktuell in diesem Augenblick empfunden wird, erfasst werden. Die Skala besteht aus zehn Items, die alle in Richtung Ärgerlichkeit (z. B. „Ich bin wütend“) ausgerichtet sind. Die Antwortskala beinhaltet vier Antwortmöglichkeiten: (1) überhaupt nicht, (2) wenig, (3) ziemlich, (4) sehr. Es handelt sich hierbei um einen vorwiegend situationsabhängigen Skalenwert.

Der zweite Abschnitt misst den Traitärger als allgemeine persönliche Disposition auf bestimmte Situationen mit Ärger zu reagieren. Auch er umfasst zehn Aussagen, die wiederum in zwei Zusatzskalen unterteilt werden können: Die Ärger-Temperament-Skala, die die allgemeine Neigung zu Ärgerlichkeit (z.B. „Ich rege mich leicht auf“) auch ohne besondere Provokation widerspiegelt, mit fünf Items und die Ärger-Reaktions-Skala, die die unterschiedliche Tendenz Ärger auf eine auslösende Situation zu äußern (z.B. „Wenn ich etwas vergeblich mache, könnte ich losschlagen“) in ebenfalls fünf Items erfasst. Anhand der vierstufigen Antwortskala soll der Proband die Häufigkeit, mit der die getroffenen Aussagen für ihn zutreffen, angeben: (1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft, (4) fast immer. Für die Vorliegende Untersuchung werden beiden Skalen zu einem Gesamtwert addiert und die Zusatzskalen nicht berücksichtigt.

Der dritte Teil des STAXI umfasst die drei Ärgerausdrucksskalen, zum einen die Anger-In-Skala, sie misst die Häufigkeit, mit der Ärger nach innen gerichtet wird (z.B. „Ich fresse Dinge in mich hinein“), zum anderen die Anger-Out-Skala, die Aufschluss über die Häufigkeit gibt, mit der Ärger an Personen oder Objekten nach außen abregiert wird (z.B. „Ich mache Dinge wie Türenzuschlagen“) sowie die Ärger-

Kontroll-Skala in der angegeben wird wie häufig die individuelle Bemühung ist, keinen Ärger aufkommen zu lassen (z.B. „Ich sag mir: Reg’ dich nicht auf“), mit je acht Items. Die vier Antwortmöglichkeiten reichen von (1) fast nie, (2) manchmal, (3) oft bis (4) fast immer.

Die Rohwerte ergeben sich, indem für jede Skala die Punktwerte der einzelnen Items addiert werden. Hohe Skalenwerte weisen auf eine größere Ärgerausprägung hin. Für den zweiten und dritten Teil des Inventars liegen Normwerte einer Eichstichprobe zum Vergleich vor (Tabelle 2.2). Für die Auswertung werden die Rohwerte in Stanine-Werte transformiert, für wissenschaftliche Fragestellungen bei Gruppenuntersuchungen können jedoch auch Rohwerte herangezogen werden. Als Interpretationshilfe kann auch die Tabelle 2.2 mit Angaben über Erwartungswerte der Eichstichprobe dienen.

Bei mehr als einem unbeantworteten Item innerhalb einer Skala wird von einer Auswertung dieser Skala abgeraten. Bei einem Fehlwert wird dieser durch den Mittelwert der beantworteten Items ersetzt.

**Tabelle 2.2:** Erwartungswerte der Eichstichprobe (nach Schwenkmezger, 1992)

Skala	M	SD	SE	CI
Traitärger	18.1	5.34	1.84	± 3.6
Anger In	16.0	4.04	1.85	± 3.6
Anger Out	13.0	4.02	1.50	± 3.0
Anger Control	22.4	5.29	1.83	± 3.5

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, CI = Konfidenzintervall

#### 2.3.4 Beck-Depressions-Inventar

Ein weit verbreitetes Selbstbeurteilungsinstrument zur Bestimmung des Schweregrades und zur Erfassung von Veränderungen einer depressiven Symptomatik durch eine Intervention ist das BDI (Hautzinger et al., 1994). Die Skala prüft mit ihren 21 Items in Form einer vierstufigen Aussagengruppe die häufigsten klinischen Symptome, die im Rahmen einer Depression beobachtet werden, wie z.B. Freudlosigkeit, Antriebsstörungen, Selbstmordgedanken oder morgendliches Früherwachen, in auf-

steigender Schwere ab. Auf einer vierstufigen Antwortskala von (0) nicht vorhanden bis (3) stark ausgeprägt wählt der Proband eine oder mehrere zutreffende Antworten von vier Aussagen und gibt so an, ob und mit welcher Intensität das jeweilige Symptom in der letzten Woche bis einschließlich heute aufgetreten ist. Zur vollständigen Beantwortung des Fragebogens bedarf es 15 Minuten.

Die Auswertung erfolgt durch Addition der höchsten Antwortwerte einer jeden Aussagengruppe. Summenwerte bis zehn gelten als unauffällig, Werte zwischen elf und 17 deuten auf eine milde bis mäßig schwere depressive Symptomatik hin. Bei Werten über 17 ist das Testergebnis als klinisch relevant zu betrachten.

### 2.3.5 Barratt-Impulsivitätsskala

Die zehnte Version der BIS (Barratt, 1994) ist ein 34 Items umfassendes Selbstbeurteilungsinstrument zur psychometrischen Erfassung von Impulsivität als Persönlichkeitseigenschaft. In dieser Version wird das Konstrukt Impulsivität in drei Komponenten untergliedert, die in Form von Subskalen erfasst werden: Die motorische Impulsivität als Tendenz vorschnell zu handeln ohne sich mögliche Konsequenzen bewusst zu machen (z.B. „Ich tue die meisten Dinge ohne groß nachzudenken“) anhand von elf Items, die kognitive Impulsivität, die sich in einer hohen kognitiven Geschwindigkeit und Spontaneität bei Entscheidungsfindungen äußert (z.B. „Ich entscheide mich zu schnell“) durch zwölf Items vertreten, sowie die nichtplanende Impulsivität, die in einer starken Gegenwartsbezogenheit und einem Mangel an zukunftsorientierten Problemlösestrategien ihren Ausdruck findet (z.B. „Ich interessiere mich mehr für die Gegenwart als für die Zukunft“), mit elf Items (Herpertz & Saß, 1997; Patton et al., 1995).

Die einzelnen Items werden auf einer vierstufigen Skala von (1) trifft überhaupt nicht zu bis (4) trifft voll zu, eingestuft. Die überwiegenden Aussagen sind in Richtung Impulsivität formuliert. Diejenigen, die in Richtung Nichtimpulsivität artikuliert sind, müssen vorher invertiert werden, um zu einem Gesamtwert für Impulsivität summiert oder in den drei Subskalen einzeln addiert werden zu können. Je höher der Summenwert aller Items ausfällt, desto höher ist das Level der Impulsivität. Da die verwendete übersetzte Version nicht normiert ist, liegen den Autoren keine Vergleichswerte einer Normalpopulation vor.

### 2.3.6 Symptom-Checkliste

Die SCL-90-R (Frank, 2002) ist ein 90 Items umfassender klinischer Fragebogen zur Beurteilung subjektiver körperlicher und psychischer Belastungen innerhalb der vergangenen sieben Tage. Die einzelnen Aussagen sind voneinander unabhängig und bauen nicht aufeinander auf. Das Ausmaß der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung wird anhand von neun Skalen erfasst: Somatisierung (12 Items), Zwanghaftigkeit (10), Ängstlichkeit (10), Unsicherheit im Sozialkontakt (9), Aggressivität (6), Phobische Angst (7), Paranoides Denken (6), Psychotizismus (10) und Depressivität (13). Darüber hinaus werden sieben Zusatzfragen erhoben. Drei globale Kennwerte lassen Rückschlüsse auf das Antwortverhalten zu. Der Global Severity Index (GSI) gibt Auskunft über die grundsätzlich empfundene Belastung eines Probanden, er ist ein guter Indikator für die psychische Belastung, der Positive Symptom Distress Index (PSDI) misst die Antwortintensitäten und der Positive Symptom Total Index (PST) gibt Auskunft über den Anteil der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt. Die Antwortskala bietet die Wahl zwischen fünf Ausprägungsstufen bezüglich der Belastung: (0) überhaupt nicht, (1) ein wenig, (2) ziemlich, (3) stark, (4) sehr stark. Die Beantwortung des Fragebogens nimmt zwischen 10 und 15 Minuten in Anspruch.

Um die Rohwerte zu ermitteln werden die Summenwerte durch Addition aller Itemwerte einer Skala berechnet, die Skalenwerte erhält man, indem der Summenwert durch die Anzahl der Items einer Skala geteilt wird, und die Belastungstendenz ergibt sich aus der Summe der Aussagen einer Skala mit einem Itemwert größer als null. Nach dem gleichen Prinzip ergeben sich die globalen Kennwerte. Der GSI berechnet sich aus dem Gesamtsummenwert aller Items durch 90 geteilt, der PST ist die Summe aller Belastungstendenzen und der PSDI ergibt sich aus dem Gesamtsummenwert geteilt durch den PST. Mittelwerte und Standardabweichungen der Skalenwerte sowie der globalen Kennwerte für die Eichstichprobe sind der Tabelle 2.3 zu entnehmen.

Grundsätzlich ist die Auswertung der SCL-90-R auch bei Vorliegen von Fehlwerten möglich, solange sie die vorgegebenen Maximalgrenzen pro Skala ( $< 20\%$ ) nicht überschreiten, hierbei wird der Divisor um die Anzahl der Fehlwerte reduziert.



Die SCL-90-R ist zur Verlaufsbeschreibung geeignet und wird in dieser Untersuchung zur Prä-Post-Messung eingesetzt. Bei der Auswertung beschränken sich die Autoren vorwiegend auf die Betrachtung der globalen Kennwerte.

**Tabelle 2.3:** Normwerte der SCL-90-Skalen und globalen Kennwerte einer repräsentativen Eichstichprobe (nach Hessel et al., 2001)

Skala	Männer		Frauen		Summe	
	M	SD	M	SD	M	SD
Somatisierung	.38	± .40	.55	± .51	.47	± .47
Zwanghaftigkeit	.38	± .42	.50	± .50	.45	± .47
Unsicherheit im Sozialkontakt	.34	± .42	.47	± .53	.41	± .49
Depressivität	.33	± .41	.52	± .55	.44	± .51
Angst	.25	± .36	.41	± .49	.34	± .45
Aggressivität	.28	± .39	.40	± .51	.35	± .47
Phobische Angst	.14	± .27	.28	± .44	.22	± .38
Paranoides Denken	.40	± .51	.48	± .55	.45	± .54
Psychotizismus	.18	± .33	.25	± .39	.22	± .36
GSI	.30	± .32	.45	± .42	.38	± .39
PSDI	1.24	± .49	1.36	± .45	1.31	± .47
PST	19.56	± .16.97	26.60	± 19.56	23.58	± 18.81

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

### 2.3.7 Fragen zur Lebenszufriedenheit – Module

Die FZL-M (Henrich & Herschbach, 2001) unterscheiden sich durch ihren modularen Aufbau und die individuelle Gewichtung der Items von anderen psychometrischen Verfahren zur Beurteilung von Lebensqualität. In der vorliegenden Studie verwenden wir insgesamt vier Module: „Allgemeine Lebenszufriedenheit“, „Gesundheitsspezifische Lebenszufriedenheit“, „Bewegungsstörungen“ und „Neurostimulation“.

Das Modul „Allgemeine Lebenszufriedenheit“ deckt mit seinen acht Items Bereiche des täglichen Lebens ab, die in einer westlich geprägten Gesellschaft bezüglich Lebensqualität allgemein relevant sind, z.B. Freunde, Familie, Partnerschaft, Hobbys,

Beruf, finanzielle Sicherheit, Gesundheit und Wohnsituation sowie eine Zusatzfrage nach der globalen Lebenszufriedenheit.

Das zweite allgemeine Modul „Gesundheitsspezifische Lebensqualität“ beinhaltet mit ebenfalls acht Items Dimensionen wie körperliche Leistungsfähigkeit, Fähigkeit zu entspannen, Mobilität, Angstfreiheit, Hör- und Sehvermögen, Freiheit von Beschwerden und Unabhängigkeit von fremder Hilfe (Henrich & Herschbach, 2000; Henrich & Herschbach, 2001).

Das Modul „Bewegungsstörungen“ (Kuehler et al., 2003) ist eine speziell für motorische Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Dystonie und ET entwickelte Skala mit 12 Items. Für die Lebensqualität dieser Patienten relevante krankheitsspezifische klinische Aspekte sind z.B. Kontrollierbarkeit der Bewegung, Fehlen von Schwindelgefühl, Geschicklichkeit der Hände, Artikulationsfähigkeit, problemloses Schlucken, Freiheit von Parästhesien, funktionierende Blasen- und Darmentleerung, sexuelle Erregbarkeit, ungestörter Schlaf, kognitive Fähigkeiten, Unabhängigkeit von fremder Hilfe sowie Unauffälligkeit der Erkrankung.

Für Patienten mit motorischen Erkrankungen, die ein System zur THS implantiert bekommen haben, gibt es zusätzlich das Modul „Neurostimulation“, das relevante Aspekte im Umgang mit dem Neurostimulator wie Zuverlässigkeit, Unauffälligkeit und Selbstständigkeit in der Handhabung des Stimulators, sowie Verfügbarkeit ärztlicher Betreuung und Freiheit von Nebenwirkungen abfragt.

Bei der Durchführung des Tests wird jede Aussage zweimal beurteilt, zum einen nach ihrer subjektiven Bedeutung für den Probanden von (0) nicht wichtig bis (4) sehr wichtig auf einer fünfstufigen Antwortskala, zum anderen nach dem Ausmaß dessen Zufriedenheit bezüglich dieser Aspekte, ebenfalls anhand einer fünfstufigen Skala von (0) unzufrieden bis (4) sehr zufrieden. Für jedes Item lässt sich die ordinalskalierte gewichtete Zufriedenheit (wZ) anhand der Formel  $wZ = (W - 1) \times (2 \times Z - 5)$  errechnen, die globale Zufriedenheit eines Moduls ergibt sich als Summe aller wZ-Werte einer Skala. Normdaten einer Eichstichprobe liegen lediglich für das Modul „Allgemeine Lebenszufriedenheit“ und „Gesundheitsbezogene Lebenszufriedenheit“ zum Vergleich vor und sind den Tabellen 2.4 und 2.5 zu entnehmen (Henrich & Herschbach, 2001).

**Tabelle 2.4:** Normwerte für Summenwerte der „Allgemeinen Lebenszufriedenheit“ (nach Henrich & Herschbach, 2001)

Alter in Jahren	Gesamt		Männer		Frauen	
	M	SD	M	SD	M	SD
≤ 25	64.70	36.24	62.37	37.29	67.57	34.91
26 – 35	65.29	35.65	66.44	33.84	64.15	37.42
36 – 45	66.26	39.14	63.41	40.47	68.71	37.92
46 – 55	62.91	35.98	61.37	34.67	64.22	37.14
56 – 65	66.48	40.50	68.37	41.88	64.56	39.09
> 65	53.57	37.49	59.05	38.80	50.44	36.37
Total	63.21	37.79	63.97	37.85	62.53	37.75

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

**Tabelle 2.5:** Normwerte für Summenwerte der „Gesundheitsspezifischen Lebenszufriedenheit“ (nach Henrich & Herschbach, 2001)

Alter in Jahren	Gesamt		Männer		Frauen	
	M	SD	M	SD	M	SD
≤ 25	93.99	38.74	92.70	37.93	95.74	40.07
26 – 35	90.03	42.56	95.60	45.67	38.78	38.78
36 – 45	83.83	39.22	78.78	37.92	40.04	40.04
46 – 55	70.07	33.70	74.24	34.16	33.09	33.09
56 – 65	64.07	36.86	62.27	41.16	32.39	32.39
> 65	53.35	42.97	56.92	42.28	43.39	43.39
Total	75.81	41.76	78.40	42.60	40.91	40.91

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

## 2.4 Klinische Daten

Durch Sichtung der Patientenakten konnten zusätzliche klinische Daten erhoben werden:

- Soziodemographische Daten (Alter, Geschlecht, Familienstand, Schulbildung und Berufsstand)
- Neurologische und neurochirurgische Daten (Operationsstatus und -Komplikationen, Lokalisation der THS-Elektrode, neurologische Hauptdiagnose, -Vorerkrankungen und -Medikation, Alter und Seitenbetonung bei Erkrankungsbeginn, Krankheitsdauer, Parkinsontyp)
- Psychiatrische und psychologische Befunde (psychiatrische Diagnosen, -Vorerkrankungen und -Medikation, kognitive Befunde bei neuropsychologischer Testung).

## 2.5 Statistische Auswertung

Mittels der erhobenen Daten wird ein statistischer Vergleich der psychiatrischen Unterschiede zwischen operierten und nicht operierten Patienten angestellt. Davon ausgehend sollen in einer Längsschnittanalyse Veränderungen psychiatrischer Befunde zwischen der Basisuntersuchung und der Abschlussuntersuchung erfasst werden. Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie, da aus ethischen Gründen keine Therapiemethode vorgeschrieben werden kann, deshalb müssen etwaige Gruppenunterschiede im Rahmen des statistischen Vergleichs berücksichtigt werden.

Die Auswertung der Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS 15.0 für Windows vorgenommen. Zur Beschreibung der Gesamtstichprobe wurden nominale und ordinale Merkmale mittels Prävalenzen und metrische Daten anhand von Mittelwerten beschrieben. Untersuchungen zur Strukturgleichheit der Gruppe wurden bei kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test nach Paerson und im Falle eines Erwartungswertes kleiner fünf anhand des exakten Testes nach Fisher berechnet. Bei intervallskalierten Daten wurde ein Mittelwertvergleich im Rahmen des T-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Der Haupteffekt der Testergebnisse und die Dynamik im Studienverlauf wurden als Differenz zwischen Ausgangsergebnis und Endergebnis erfasst und zwischen den Gruppen mittels T-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Des Weiteren wurden in separaten Tests die Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen bei Studienbeginn und bei Follow-up mit dem T-Test für unabhängige Stichproben auf Gleichheit der Ergebnisse untersucht, sowie innerhalb der jeweiligen Gruppe mittels T-Test für gepaarte Stichproben auf Ergebnisgleichheit zwischen Ausgangsmessung und Follow-up geprüft. Es wird von einer ungerichteten Hypothese ausgegangen. Die Effektgröße bei signifikanten Ergebnissen wurde mittels des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten  $r$  bestimmt, der zwischen 0 (kein Effekt) und 1 (voller Effekt) liegen kann:  $r < .30$  bedeutet einen kleinen Effekt,  $.30 \leq r < .50$  steht für einen Effekt mittlerer Größe und  $r \geq .50$  gibt einen großen Effekt an (Field, 2005).

Die oben beschriebenen Verfahren wurden im Folgenden auf Untergruppen der Studienpopulation angewandt, indem entweder nur Patienten mit der Hauptdiagnose Morbus Parkinson betrachtet wurden oder nur solche Patienten mit Hauptdiagnose Morbus Parkinson, die auch einer Empfehlung für THS erhalten hatten.

Bei den nur zum Studienendpunkt erhobenen Daten, wie die FLZ-M, wurden im Rahmen einer Querschnittsanalyse mittels T-Test für unabhängige Stichproben die Mittelwerte zwischen der Gruppe der nicht operierten Patienten und den operierten Probanden verglichen.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt haben sich 92 Probanden im Alter zwischen 19 und 77 Jahren an der Studie beteiligt. Das mittlere Alter bei Studienbeginn lag bei 61.35 Jahren, zu diesem Zeitpunkt litten die Patienten im Durchschnitt bereits 11.07 Jahre an ihrer neurologischen Grunderkrankung. Die Zeit zwischen primärer Datenerhebung und Follow-up betrug etwa 15.83 Monate, das postoperative Follow-up fand durchschnittlich nach 13.22 Monaten statt. Für weitere Angaben siehe auch Tabelle 3.1.

**Tabelle 3.1:** Angaben über Studiendauer und Patientenalter

Eigenschaften Stichprobe	N	M	SD	SE
Alter (in Jahren)	92	61.35	12.15	1.27
Alter bei Erkrankungsbeginn (in Jahren)	90	50.18	13.20	1.39
Dauer der Erkrankung (in Jahren)	90	11.07	6.41	.68
Alter bei Operation (in Jahren)	45	58.51	12.92	1.93
Zeitspanne Datenerhebung (in Monaten)	65	15.83	8.77	1.09
Zeitspanne THS bis Follow-up (in Monaten)	36	13.22	8.11	1.35

N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardmessfehler

Demographische Daten sowie Daten bezüglich der Krankengeschichte waren durch Sichtung der Krankenakten erhältlich. Der Anteil der männlichen Probanden an der Studienpopulation war mit 63% deutlich größer als der Frauenanteil. Die meisten Patienten gaben an verheiratet zu sein (71%) oder lebten in einer festen Partnerschaft (7%). 52% der Probanden hatten als höchste erreichte schulische Bildung den Hauptschulabschluss vorzuweisen, etwa 12% gaben an ein Fach- oder Hochschulstudium abgeschlossen zu haben. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung standen lediglich 14% im Berufsleben, die meisten Probanden (63%) waren berentet (Tabelle 3.2).

**Tabelle 3.2:** Prävalenzen demographischer Daten zur Deskription der Gesamtstichprobe

Demographische Daten		Prävalenz (%)
Geschlecht:	Männlich	62/92 (67)
	Weiblich	30/92 (33)
Schulbildung:	Haupt-/Volksschule	48/92 (52)
	Realschule	21/92 (23)
	Gymnasium	10/92 (11)
	Fach-/Hochschulstudium	11/92 (12)
Berufstätigkeit:	Aktuell berufstätig	13/92 (14)
	Rentner	58/92 (63)
	Krankgeschrieben	5/92 (5)
	Reduzierte Arbeitszeit	1/92 (1)
Familienstand:	Verheiratet	65/92 (71)
	Feste Partnerschaft	6/92 (7)
	Geschieden	2/92 (2)
	Verwitwet	5/92 (5)
	Allein stehend	9/92 (10)

Aus neurochirurgischer Sicht konnte für 57% der Patienten eine eindeutige Empfehlung für eine Behandlung mit THS ausgesprochen werden, 16% waren bedingt geeignet und für 17% der Erkrankten wurde eine solche Behandlung ausgeschlossen. Die psychiatrische Begutachtung ergab bei 61% der Patienten keine Einwände gegen eine Behandlung mit THS, bei 10% wurde wegen erhöhten psychiatrischen Risikos von einer THS abgeraten. Insgesamt unterzogen sich 49 der 92 Studienteilnehmer einer THS (Tabelle 3.3).

**Tabelle 3.3:** Prävalenzen THS-bezogener Daten zur Deskription der Gesamtstichprobe

THS-bezogene Parameter		Prävalenz (%)
THS-Empfehlung aus neurologischer Sicht:	THS-Empfehlung	52/92 (57)
	Bedingte THS-Empfehlung	15/92 (16)
	Keine THS-Empfehlung	25/92 (27)
THS-Empfehlung aus psychiatrischer Sicht:	THS-Empfehlung	56/92 (61)
	Bedingte THS-Empfehlung	27/92 (29)
	Keine THS-Empfehlung	9/92 (10)
Operation:	Elektrodenimplantation	49/92 (53)
	Keine Elektrodenimplantation	43/92 (47)
Elektrodenlokalisierung:	STN-Elektroden beidseitig	37/92 (40)
	GPI-Elektroden beidseitig	8/92 (9)
	VIM-Elektroden beidseitig	2/92 (2)
	VIM-Elektrode einseitig	2/92 (2)

Behandlungskomplikationen traten bei 49% der operierten Patienten auf, 35% der Probanden mit THS erlitten operationsbedingte Komplikationen wie Blutungen, Infektionen oder Elektrodenimplantationen, die übrigen 14% wiesen lediglich stimulationsbedingte Komplikationen wie Parästhesien, Schwindel oder Stimmungsschwankungen auf, die meist vorübergehend waren. Trotzdem gab die Mehrzahl der operierten Patienten (30) an, sie seien mit dem Ergebnis der Operation „zufrieden“ oder sogar „sehr zufrieden“ und 34 von ihnen würden sich, wenn sie noch einmal vor der Wahl stünden, wieder für die Operation entscheiden (Tabelle 3.4).



**Tabelle 3.4:** Prävalenzen operationsergebnisbezogener Daten in der Stichprobe der Operierten

Ergebnisbezogene Parameter		Prävalenz (%)
THS-Komplikationen:	Keine Komplikationen	25/49 (51)
	Operationsbedingte Komplikationen	13/49 (27)
	Stimulationsbedingte Komplikationen	7/49 (14)
	Operations- und stimulationsbedingte Komplikationen	4/49 (8)
Operationszufriedenheit	Sehr zufrieden	14/49 (29)
	Zufrieden	16/49 (33)
	Mäßig zufrieden	6/49 (12)
	Unzufrieden	1/49 (2)
Entscheidungszufriedenheit	Zufrieden	34/49 (69)
	Indifferent	3/49 (6)
	Unzufrieden	2/49 (4)

Die häufigste Hauptdiagnose in der Studienpopulation war Morbus Parkinson in 72 Fällen, 13 Patienten litten an Dystonie, fünf an ET, eine Frau mit rechtsseitiger Ataxie nach Schädelhirntrauma und ein Mann mit Cluster-Kopfschmerz wurden unter „Sonstige Krankheit“ kategorisiert. Bei 61 (66%) der Patienten bestanden anamnestisch psychiatrische Vorerkrankungen, insbesondere affektive Störungen bei 25 Patienten, sowie organisch bedingte psychiatrische Störungen bei neun Probanden (Tabelle 3.5).

**Tabelle 3.5:** Prävalenzen krankheitsbezogener Daten zur Deskription der Gesamtstichprobe

Krankheitsbezogene Parameter		Prävalenz (%)
Neurologische	Morbus Parkinson	72/92 (78)
Hauptdiagnosen:	Essenzieller Tremor	5/92 (5)
	Dystonie	13/92 (14)
	Sonstige Erkrankung	2/92 (2)
Psychiatrische	Keine Vorerkrankung	30/92 (33)
Vorerkrankungen:	Affektive Störung	25/92 (27)
	Psychose	9/92 (10)
	Organisches Psychosyndrom	13/92 (14)
	Suchterkrankung	2/92 (2)
	Kombinierte Störung	11/92 (12)
	Sonstige Erkrankung	1/92 (1)
Neurologische	Keine Medikation	4/92 (4)
Medikation:	L-Dopa-Therapie	2/92 (2)
	Anticholinergika	1/92 (1)
	GABA-Analoga	1/92 (1)
	Antikonvulsiva	1/92 (1)
	Spasmolytika	1/92 (1)
	Kombinationstherapie	76/92 (83)
Psychopharmaka:	Keine Medikation	43/92 (47)
	Antidepressiva	12/92 (13)
	Neuroleptika	14/92 (15)
	Sedativa/ Hypnotika	4/92 (4)
	Kombinationstherapie	6/92 (7)
	Antidementiva	3/92 (3)

### 3.2 Strukturelle Gruppenunterschiede bei Studienbeginn

Da die Gruppenzuteilung nicht-randomisiert erfolgte, wurde eruiert ob bereits zu Beginn der Studie signifikante Unterschiede in der Struktur der beiden Studienpopulationen vorlagen. Nominale und ordinale Daten wie Geschlecht, Familienstand, Schulbildung, aktuelle Berufstätigkeit, THS-Empfehlung aus psychiatrischer und neurochirurgischer Sicht, neurologische Haupterkrankung, Parkinson-Typ, psychiatrische Vorerkrankungen und Medikation wurden deshalb mittels Chi-Quadrat-Test auf Gleichheit geprüft. Bedeutsame Ergebnisse der Signifikanztestung sind den Kreuztabellen 6-9 zu entnehmen. Die Analyse ergab bezüglich der höchsten erreichten Schulbildung [ $\chi^2(3) = 9.10, p = .03$ ] einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der operierten Patienten und der Kontrollgruppe (Tabelle 3.6).

**Tabelle 3.6:** Gruppenvergleich der Schulbildung

		Schulbildung				
		Hauptschule	Realschule	Abitur	Hochschule	Gesamt
Operation	Keine Op	23	5	8	6	42
	Op	25	16	2	5	48
Gesamt		48	21	10	11	90
Exakter Test nach Fisher		$\chi^2=9.10$				
Signifikanztest		$p=.03$				

Die Datenlage bezüglich der Empfehlung für eine THS aus neurochirurgischer Sicht war hochsignifikant [ $\chi^2(2)= 32.53, p < .001$ ]. In der Gruppe der operierten Patienten lag der Anteil der Patienten mit einer THS-Empfehlung evaluierungsgemäß erheblich höher als in der Vergleichsgruppe. Allerdings unterzogen sich auch zwei Patienten, für die keine Empfehlung zur THS vorlag, der Prozedur (Tabelle 3.7). Bei dem einen sprachen allgemein medizinische Gründe gegen den Eingriff, der andere sollte wegen kognitiver Störungen nicht mit THS behandelt werden. Bei ersterem Patienten verlief die Operation ohne Komplikationen, er zeigte sich auch subjektiv sehr zufrieden mit dem Ergebnis des Eingriffs. Im zweiten Fall kam es postoperativ zu einem Durchgangssyndrom und in Abhängigkeit von der Stimulation zu einer Zunahme

dysarthrischer Beschwerden. Trotzdem wurde der Therapieerfolg von Seiten des Patienten als gut eingestuft.

**Tabelle 3.7:** Gruppenvergleich bezüglich THS-Empfehlung aus neurochirurgischer Sicht

		THS-Empfehlung aus neurochirurgischer Sicht			
		THS-Empfehlung	Bedingte THS-Empfehlung	Keine THS-Empfehlung	Gesamt
Operation	Keine Op	12	8	23	43
	Op	40	7	2	49
Gesamt		52	25	15	92
Chi-Quadrat nach Pearson		$\chi^2=32.53$			
Signifikanztest		$p < .001$			

Auch bezüglich der THS-Empfehlung aus psychiatrischer Sicht [ $\chi^2(2) = 6.10, p = .05$ ] bestand erwartungsgemäß ein signifikanter Gruppenunterschied. Sechs von neun Patienten, bei denen von psychiatrischer Seite keine THS empfohlen werden konnte, unterzogen sich trotzdem der Intervention (Tabelle 3.8). Bei drei dieser Patienten verlief die Operation komplikationslos, bei einem kam es stimulationsabhängig zu einer Lidapraxie, dystonen Beschwerden und zunehmender Müdigkeit, ein weiterer Patient zeigte sich postoperativ agitiert sowie antriebsgesteigert, und in einem Fall erlitt der Patient postoperativ ein Durchgangssyndrom sowie stimulationsabhängig eine Zunahme dysarthrischer Beschwerden.

**Tabelle 3.8:** Gruppenvergleich bezüglich THS-Empfehlung aus psychiatrischer Sicht

		THS-Empfehlung aus psychiatrischer Sicht			
		THS-Empfehlung	Bedingte THS-Empfehlung	Keine THS-Empfehlung	Gesamt
Operation	Keine Op	23	18	3	43
	Op	34	9	6	49
Gesamt		56	27	9	92
Exakter Test nach Fisher		$\chi^2=6.10$			
Signifikanztest		$p=.05$			

Ein deutlicher Gruppenunterschied lag bezüglich der Verteilung des Parkinson-Typs [ $\chi^2(29) = 11.70, p = .002$ ] vor (Tabelle 3.9). Unter den operierten Versuchspersonen befanden sich anteilmäßig mehr Patienten die an hypokinetisch-rigidem Parkinson litten, als in der Kontrollgruppe, die einen höheren Anteil an Parkinsonpatienten vom Äquivalenztyp aufwies. Der Vergleich bezüglich der übrigen oben genannten Merkmale ergab keine weiteren signifikanten Gruppenunterschiede.

**Tabelle 3.9:** Gruppenvergleich bezüglich verschiedener Parkinson-Subtypen

		Parkinson-Subtyp			
		Äquivalenz	Hypokinetisch-rigide	Tremordominanz	Gesamt
Operation	Keine Op	22	10	2	34
	Op	9	22	6	37
Gesamt		31	32	8	71
Exakter Test nach Fisher		$\chi^2=11.70$			
Signifikanztest		$p=.002$			

Mittelwertunterschiede nominaler Daten bezüglich des Alters bei Studieneintritt, Erkrankungsdauer und Alter bei Erkrankungsbeginn sowie der Testskores bei Beginn der Studie wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben untersucht (Tabelle 3.10). Es stellte sich heraus, dass die Gruppe der operierten Patienten [ $M = 58.57$ ,  $SE = 1.81$ ] im Durchschnitt signifikant jünger war als die Vergleichsgruppe [ $M = 64.40$ ,  $SE = 1.65$ ,  $t(90) = 2.35$ ,  $p = .02$ ,  $r = .24$ ]. Auch manifestierte sich die Erkrankung bei Ersteren wesentlich früher [ $M = 46.65$ ,  $SE = 1.99$ ] als in der Kontrollgruppe [ $M = 58.75$ ,  $SE = 1.81$ ,  $t(88) = 2.88$ ,  $p = .01$ ,  $r = .29$ ]. Die Erkrankungsdauer hingegen war in beiden Gruppen vergleichbar. Bezüglich des Merkmals Ängstlichkeit als Persönlichkeitseigenschaft (Traitangst), zeigte die nicht operierte Patientengruppe im Mittel deutlich höhere Werte [ $M = 44.79$ ,  $SE = 1.85$ ] als die für die Operation vorgesehenen Patienten [ $M = 39.12$ ,  $SE = 1.49$ ,  $t(74) = 2.41$ ,  $p = .02$ ,  $r = .27$ ]. Signifikante Gruppenunterschiede bei Studieneintritt lagen ebenfalls bei der globalen Belastungstendenz, erfasst mittels der SCL-90, vor. Die Patienten, die sich schließlich einer THS unterzogen, wiesen eine geringere globale Belastungstendenz [ $M = 1.46$ ,  $SE = .06$ ] auf als ihre Kontrollgruppe [ $M = 1.70$ ,  $SE = .07$ ,  $t(75) = 2.67$ ,  $p = .01$ ,  $r = .27$ ].

**Tabelle 3.10:** Gruppenvergleich der Mittelwerte bei Studienbeginn

		Operation	N	M	SE	SD	df	t	p	
Alter Studienpopulation (in Jahren)		Keine OP	43	64.40	1.65	10.84	90	2.35	.02	
		OP	49	58.57	1.81	12.65				
Alter Erkrankungsbeginn (in Jahren)		Keine OP	41	54.39	1.73	11.05	88	2.88	.01	
		OP	49	46.65	1.99	13.90				
Krankheitsdauer (in Jahren)		Keine OP	41	9.90	.93	5.94	88	-1.59	.12	
		OP	49	12.04	.95	6.68				
STAXI	Stateärger	Keine OP	40	13.75	.66	4.20	83	.84	.41	
		OP	45	13.02	.57	3.83				
	Traitärger	Keine OP	40	17.05	.78	4.98	65.57	1.57	.12	
		OP	45	15.60	.48	3.23				
	Anger Out	Keine OP	39	12.38	.69	4.34	67.61	1.43	.16	
		OP	46	11.20	.46	3.12				
	Anger In	Keine OP	40	16.28	.78	4.92	83	1.62	.11	
		OP	45	14.67	.63	4.23				
	Anger Control	Keine OP	39	24.85	.72	4.52	82	1.60	.11	
		OP	45	23.00	.87	5.84				
	STAI-G	Stateangst	Keine OP	40	45.95	1.66	10.49	82	.43	.67
			OP	44	44.89	1.84	12.21			
Traitangst		Keine OP	34	44.79	1.85	10.79	74	2.41	.02	
		OP	42	39.12	1.49	9.68				
BIS	Nichtplanende Impulsivität	Keine OP	40	21.00	.61	3.87	80	-.25	.80	
		OP	42	21.21	.58	3.75				
	Motorische Impulsivität	Keine OP	41	21.81	.56	3.61	81	.37	.71	
		OP	42	21.51	.57	3.72				
	Kognitive Impulsivität	Keine OP	40	25.22	.65	4.09	79	.53	.60	
		OP	41	24.74	.61	3.88				
SCL-90	GSI	Keine OP	35	.75	.10	0.59	60.95	1.12	.27	
		OP	42	.61	.07	0.43				
	PST	Keine OP	35	36.69	3.95	23.39	75	.38	.71	
		OP	42	34.86	2.94	19.06				
	PSDI	Keine OP	35	1.70	.07	.41	75	2.67	.01	
		OP	42	1.46	.06	.37				
BDI		Keine OP	43	13.35	1.30	8.53	89	1.52	.13	
		OP	48	10.85	1.03	7.13				

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

### 3.3 Ergebnisse psychometrischer Tests

#### 3.3.3 Auswertung des Beck-Depressions-Inventars

##### 3.3.1.1 Betrachtung der Gesamtpopulation

In der statistischen Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, von denen BDI-Werte zu beiden Messzeitpunkten vorlagen. Wie der Tabelle 3.11 zu entnehmen ist, ließ sich bei Studienbeginn kein bedeutender Unterschied im BDI-Mittelwert [ $t(63) = 0.90, p = .37$ ] zwischen den beiden Studiengruppen feststellen. Bei der Abschlussuntersuchung hingegen waren die Patienten, die sich einer Behandlung mit THS unterzogen im Mittel deutlich weniger depressiv [ $M = 8.73, SE = 1.34$ ] als ihre nicht operierte Kontrollgruppe [ $M = 13.03, SE = 1.48, t(63) = 2.13, p = .04, r = .26$ ].

**Tabelle 3.11:** BDI-Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen zu Studienbeginn und bei Follow-up

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
BDI zu Beginn	Keine Op	27	12.44	5.61	1.08	63	.90	.37
	Op	38	10.89	7.54	1.22			
BDI Follow-up	Keine Op	27	13.03	7.68	1.48	63	2.13	.04
	Op	38	8.73	8.23	1.34			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Die Veränderung, die über die Zeit zwischen der Eintrittsuntersuchung bis zum Studienendpunkt in der jeweiligen Gruppe stattfand, wurde durch den Mittelwertvergleich für gepaarte Stichproben untersucht. Im Falle der nicht operierten Gruppe ergab sich im Einzelvergleich der Mittelwerte keine signifikante Veränderung im BDI zwischen den beiden Messzeitpunkten [ $t(26) = -0.47, p = .64$ ]. In der Gruppe der operierten Probanden fiel hingegen eine signifikante Reduktion des BDI-Mittelwertes zwischen dem ersten [ $M = 10.89, SE = 1.22$ ] und dem letzten Messzeitpunkt [ $M = 8.74, SE = 1.34, t(37) = 2.26, p = .03, r = .35$ ] auf (Tabelle 3.12).



**Tabelle 3.12:** Dynamik des BDI-Mittelwertes innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

	Operation	Messzeitpunkt	N	M	SD	SE	df	t	p
BDI	Keine Op	Beginn	27	12.44	5.61	1.08	26	-.47	.64
		Follow-up		13.04	7.68	1.48			
	Op	Beginn	38	10.89	7.54	1.22	37	2.26	<b>.03</b>
		Follow-up		8.74	8.24	1.34			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

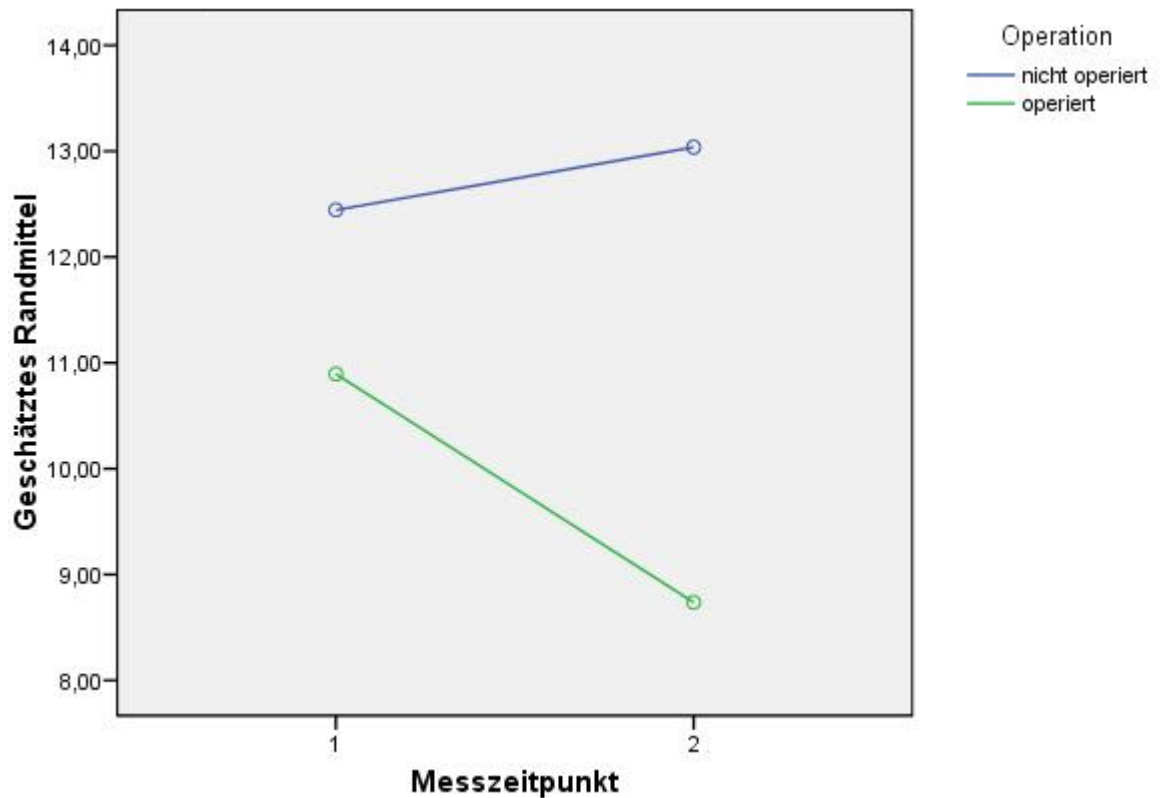
Die Dynamik des Outcomes im BDI wurde durch einen Mittelwertvergleich der BDI-Differenzen beschrieben, hierbei zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt zwischen der Studienpopulation, die ein System zur THS implantiert bekommen hat [M = 2.16, SE = 0.96] und der Kontrollgruppe [M = -0.60, SE = 1.25,  $t(63) = -1.77$ ,  $p = .08$ ,  $r = .22$ ], wobei sich die operierten Patienten tendenziell bei der Follow-up-Untersuchung im BDI verbesserten während die Vergleichsgruppe sich eher verschlechterte (Tabelle 3.13).

**Tabelle 3.13:** Dynamik des BDI-Outcomes durch Mittelwertvergleich der BDI-Differenzen (BDI Diff.) beider Gruppen

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
BDI	Keine Op	27	-.60	6.54	1.25	63	-1.77	.08
Diff.	Op	38	2.16	5.90	.96			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Zur Veranschaulichung der Entwicklung des mittleren BDI in beiden Studiengruppen zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt dient auch die Abb. 3.1.



**Abb. 3.1:** Mittelwerte des BDI zu Studienbeginn (Messzeitpunkt 1) und bei Follow-up (Messzeitpunkt 2) zum Vergleich der beiden Studiengruppen

### 3.3.1.2 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson

In diesem Teil der statistischen Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, die an Morbus Parkinson litten und von denen BDI-Werte zu beiden Messzeitpunkten vorlagen. Ähnlich dem Ergebnis der Analyse der Gesamtstichprobe ließ sich bei Studienbeginn kein bedeutender Unterschied im BDI-Mittelwert [ $t(50) = 0.84, p = .41$ ] zwischen den beiden Studiengruppen feststellen (Tabelle 3.14). Auch die Follow-up-Untersuchung bestätigte das Ergebnis der Gesamtstichprobe, die Parkinsonpatienten, die sich einer Behandlung mit THS unterzogen waren im Mittel deutlich weniger depressiv [ $M = 8.23, SE = 1.49$ ] als ihre nicht operierte Kontrollgruppe [ $M = 12.82, SE = 1.56, t(50) = 2.09, p = .04, r = .28$ ].

**Tabelle 3.14:** BDI-Mittelwertvergleich zwischen den Parkinsonpatienten beider Gruppen zu Studienbeginn und bei Follow-up

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
BDI zu Beginn	Keine Op	22	12.32	4.98	1.06	50	.84	.41
	Op	30	10.83	7.13	1.30			
BDI Follow-up	Keine Op	22	12.82	7.31	1.56	50	2.09	.04
	Op	30	8.23	8.16	1.49			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Auch die Veränderung des BDI-Mittelwertes der Parkinsonpatienten über die Zeit innerhalb ihrer jeweiligen Gruppe steht im Einklang mit den Ergebnissen der Gesamtstichprobe. Der Mittelwertvergleich für gepaarte Stichproben ergab im Falle der nicht operierten Gruppe keine signifikante Veränderung im BDI zwischen den beiden Messzeitpunkten [ $t(21) = -0.38, p = .71$ ]. In der Gruppe der operierten Parkinsonpatienten fiel wie bei der Gesamtstichprobe eine signifikante Reduktion des BDI-Mittelwertes zwischen dem ersten [ $M = 10.83, SE = 1.30$ ] und dem letzten Messzeitpunkt [ $M = 8.23, SE = 1.49, t(29) = 2.53, p = .02, r = .34$ ] auf (Tabelle 3.15).

**Tabelle 3.15:** Dynamik des BDI-Mittelwertes der Parkinsonpatienten innerhalb ihrer Gruppen von Studienbeginn bis Follow-up

	Operation	Messzeitpunkt	N	M	SD	SE	df	t	p
BDI	Keine Op	Beginn	22	12.32	4.98	1.06	21	-.38	.71
		Follow-up		12.82	7.31	1.56			
	Op	Beginn	30	10.83	7.13	1.30	29	2.53	.02
		Follow-up		8.23	8.16	1.49			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Die Dynamik des Outcomes im BDI der Patienten mit Morbus Parkinson durch Mittelwertvergleich der BDI-Differenzen zeigt, im Einklang mit der Analyse der Gesamtstichprobe, keinen signifikanten Unterschied zwischen der Studienpopulation, die ein System zur THS implantiert bekommen hat [ $M = 2.60, SE = 1.03$ ] und der

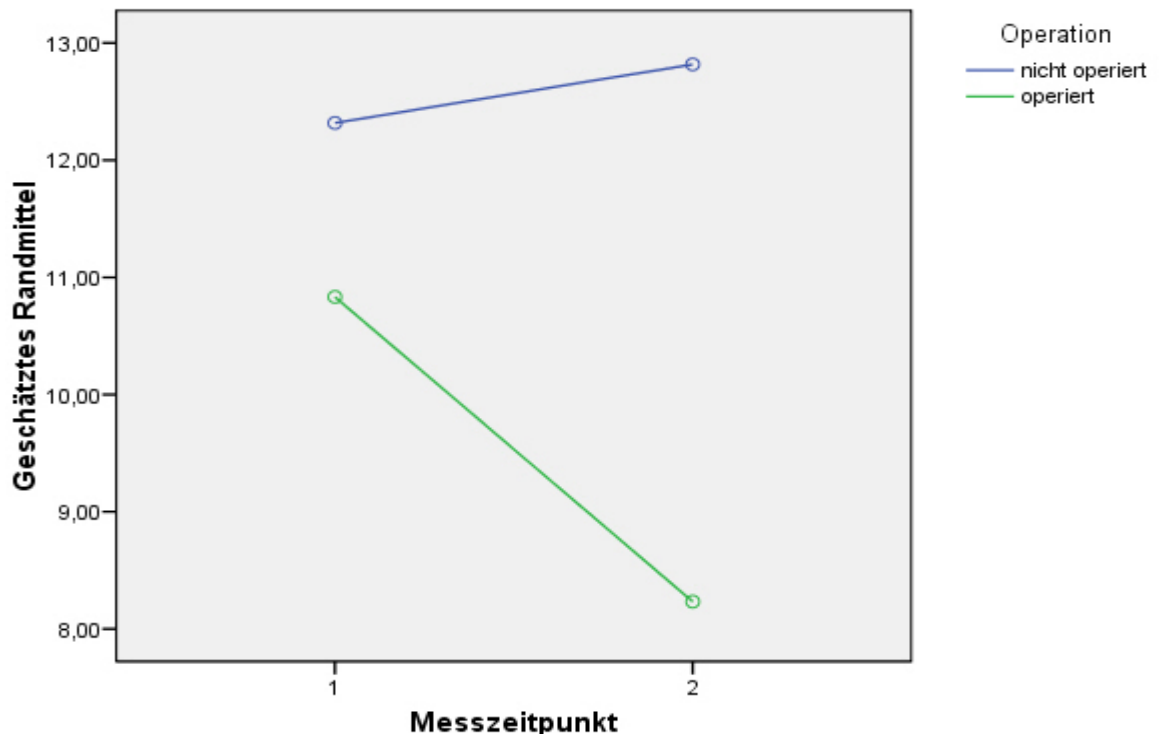
Kontrollgruppe [ $M = -0.50$ ,  $SE = 1.31$ ,  $t(50) = -1.89$ ,  $p = .07$ ,  $r = .26$ ]. Tendenziell verbesserten sich die operierten Parkinsonpatienten bei der Follow-up-Untersuchung im BDI, während sich die Vergleichsgruppe eher verschlechterte (Tabelle 3.16).

**Tabelle 3.16:** Dynamik des BDI-Outcomes durch Mittelwertvergleich der BDI-Differenzen (BDI-Diff.) der Parkinsonpatienten beider Gruppen

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
BDI Dif-ferenz	Keine Op	22	-.50	6.12	1.31	50	-1.89	.07
	Op	30	2.60	5.64	1.03			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Zur Veranschaulichung der Entwicklung des mittleren BDI zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt für operierte und nicht operierte Patienten innerhalb der Subgruppe der Patienten mit Morbus Parkinson siehe auch Abb. 3.2.



**Abb. 3.2:** Mittelwerte des BDI zu Studienbeginn (Messzeitpunkt 1) und bei Follow-up (Messzeitpunkt 2) zum Vergleich der beiden Studiengruppen, bei Betrachtung aller Parkinsonpatienten

### 3.3.1.3 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe Hirnstimulation

Zusätzlich wurde eine Auswahl der Parkinsonpatienten mit Empfehlung für THS mittels T-Test für unabhängige Stichproben zu beiden Messzeitpunkten, T-Test für gepaarte Stichproben zum Mittelwertvergleich von Prä- und Post-Messung und T-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwertdifferenzen der operierten Patienten mit der Kontrollgruppe analysiert. Da sich im Vergleich zur Betrachtung der Gesamtstichprobe und der Stichprobe der Parkinsonpatienten keine nennenswerten Veränderungen ergaben, wird nicht näher auf die Einzelergebnisse eingegangen.

## 3.3.2 Auswertung des State-Trait-Angstinventars

### 3.3.2.1 Betrachtung der Gesamtpopulation

In der statistischen Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, von denen zu beiden Messzeitpunkten ein auswertbares Exemplar des STAI vorlag. Der Mittelwertvergleich zum jeweiligen Messzeitpunkt durch T-Test für unabhängige Stichproben ergab, dass bezüglich der Variable Traitangst bereits zu Studienbeginn signifikante Gruppenunterschiede bestanden. Die Gruppe der operierten Patienten war im Mittel deutlich weniger ängstlich [ $M = 39.59$ ,  $SE = 1.74$ ] als ihre Vergleichsgruppe [ $M = 46.26$ ,  $SE = 2.70$ ,  $t(51) = 2.17$ ,  $p = .04$ ,  $r = .29$ ]. Dieser signifikante Unterschied ließ sich auch beim Follow-up beobachten, wobei sich der Effekt auf mittlere Größe verstärkte, obwohl sich sowohl die nicht operierten Patienten [ $M = 45.00$ ,  $SE = 3.14$ ], als auch die Patienten, die sich einer THS unterzogen [ $M = 35.18$ ,  $SE = 1.90$ ,  $t(51) = 2.84$ ,  $p = .01$ ,  $r = .37$ ], im STAI tendenziell verbesserten (Tabelle 3.17). Bezüglich der Stateangst lagen zu Studienbeginn keine bedeutenden Gruppenunterschiede vor [ $t(58) = 0.66$ ,  $p = .51$ ], nach dem Eingriff waren die operierten Patienten deutlich weniger ängstlich [ $M = 36.80$ ,  $SE = 1.84$ ] als die Patienten in der Kontrollgruppe [ $M = 46.44$ ,  $SE = 2.41$ ,  $t(58) = 3.24$ ,  $p = .002$ ,  $r = .39$ ].

**Tabelle 3.17:** Mittelwertvergleich der Ängstlichkeit zwischen den Gruppen zu Studienbeginn und bei Follow-up

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
Traitangst zu Beginn	Keine Op	19	46.26	11.77	2.70	51	2.17	.04
	Op	34	39.59	10.16	1.74			
Traitangst Follow-up	Keine Op	19	45.00	13.71	3.14	51	2.84	.01
	Op	34	35.18	11.06	1.90			
Stateangst zu Beginn	Keine Op	25	46.60	10.76	2.15	58	.66	.51
	Op	35	44.57	12.31	2.08			
Stateangst Follow-up	Keine Op	25	46.44	12.03	2.41	58	3.24	.002
	Op	35	36.80	10.86	1.84			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Betrachtet man die beiden Gruppen getrennt im Verlauf von Studienbeginn bis Follow-up, so lässt sich in der Gruppe der operierten Patienten für die Traitangst [ $t(33) = 2.91, p = .01, r = .45$ ] eine signifikante und im Falle der Stateangst sogar eine hochsignifikante Reduktion [ $t(43) = 4.1, p < .001, r = .58$ ] des mittleren Punktwertes zum postoperativen Zeitpunkt erkennen. In der Kontrollgruppe ist weder in der Stateangst- noch in der Traitangstskala eine signifikante Veränderung im Studienverlauf auszumachen (Tabelle 3.18).

**Tabelle 3.18:** Dynamik der mittleren Ängstlichkeit innerhalb der jeweiligen Gruppe von Studienbeginn bis Follow-up

	Operation	Messzeitpunkt	N	M	SD	SE	df	t	P
Traitangst	Keine Op	Beginn	19	46.26	11.77	2.70	18	.80	.43
		Follow-up		45.00	13.71	3.14			
	Op	Beginn	34	39.59	10.16	1.74	33	2.91	.01
		Follow-up		35.18	11.06	1.90			
Stateangst	Keine Op	Beginn	25	46.60	10.76	2.15	24	.10	.92
		Follow-up		46.55	12.03	2.41			
	Op	Beginn	35	44.57	12.31	2.08	34	4.1	.000
		Follow-up		36.80	10.86	1.84			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

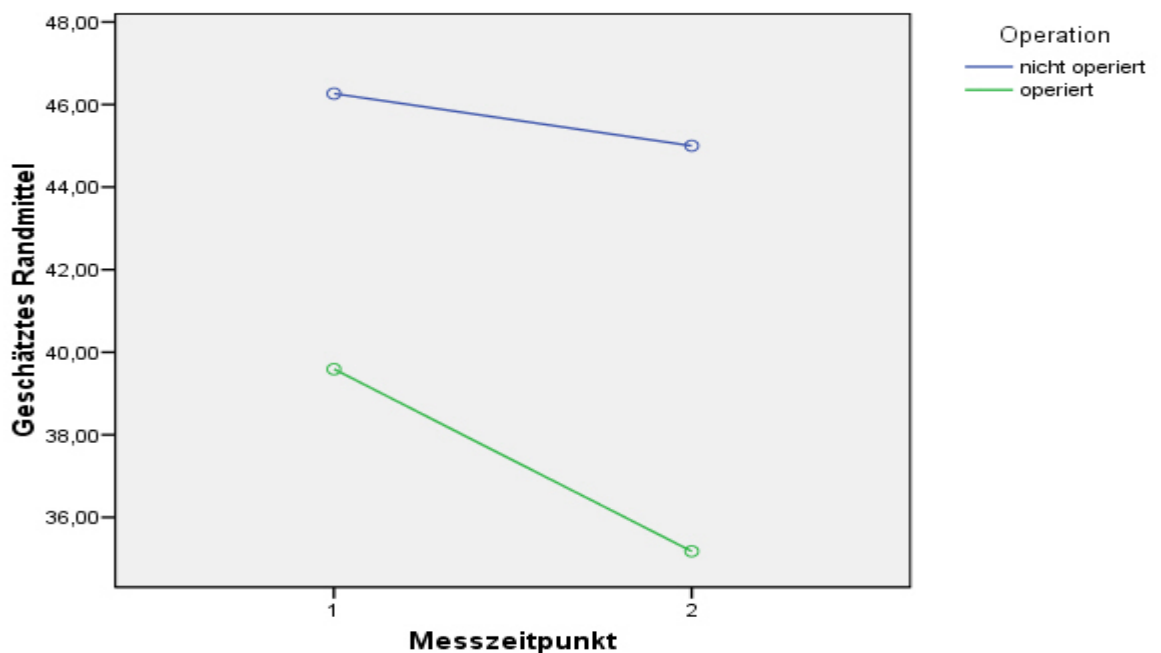
Im Mittelwertvergleich der STAI-Differenzen (Tabelle 3.19) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienpopulationen in Bezug auf die Stateangst. Die Patienten, die ein System zur THS implantiert bekommen hatten [M = 7.77, SE = 1.90], wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe [M = .16, SE = 1.55] eine deutliche Reduktion des mittleren Punktwertes [ $t(58) = -2.93, p = .01, r = .36$ ] auf.

**Tabelle 3.19:** Dynamik des Ängstlichkeits-Outcomes im STAI durch Mittelwertvergleich der Differenzen (Diff.) beider Gruppen

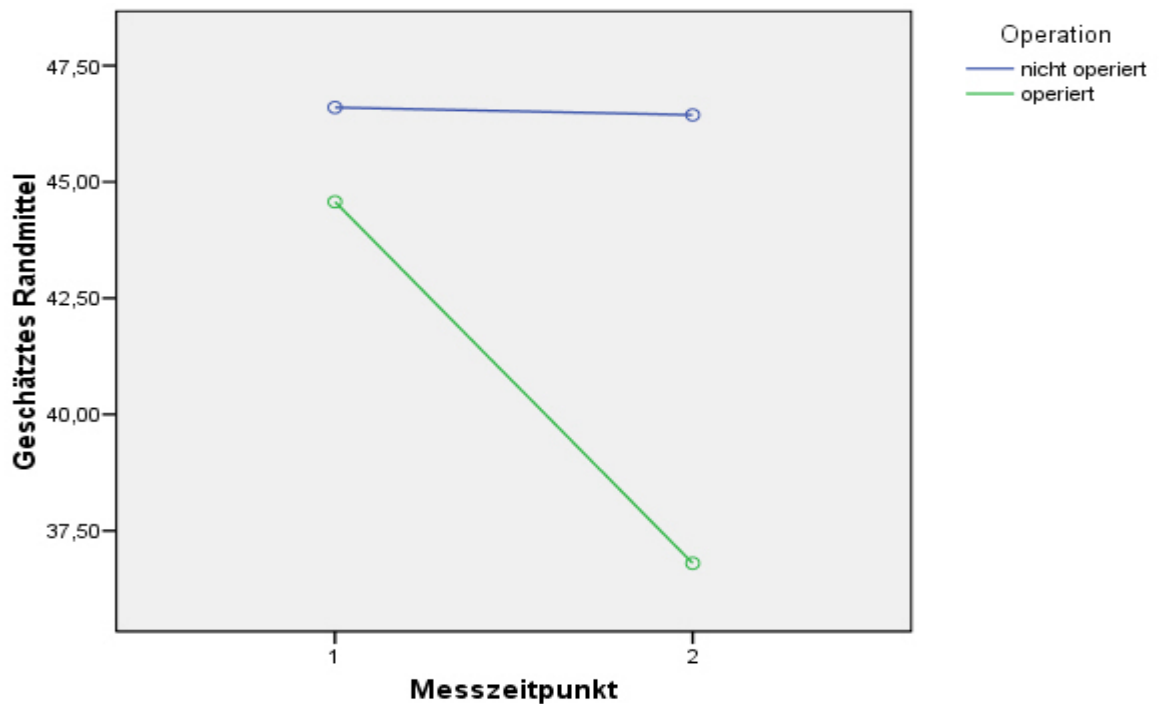
	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
Traitangst Diff.	Keine Op	19	1.26	6.85	1.57	51	-1.34	.19
	Op	34	4.41	8.84	1.52			
Stateangst Diff.	Keine Op	25	.16	7.76	1.55	58	-2.93	.01
	Op	35	7.77	11.21	1.90			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Zur Veranschaulichung der Entwicklung der mittleren Trait- und Stateangst in beiden Studiengruppen zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt dienen auch Abb. 3.3 und 3.4.



**Abb. 3.3:** Mittelwerte der Traitangst zu Studienbeginn (Messzeitpunkt 1) und bei Follow-up (Messzeitpunkt 2) zum Vergleich der beiden Studiengruppen



**Abb. 3.4:** Mittelwerte der Stateangst zu Studienbeginn (Messzeitpunkt 1) und bei Follow-up (Messzeitpunkt 2) zum Vergleich der beiden Studiengruppen

### 3.3.2.2 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson

Bei Auswertung des STAI für eine Untergruppe der Probanden mit Hauptdiagnose „Morbus Parkinson“ waren im Wesentlichen die gleichen Effekte wie in der Gesamtstichprobe zu beobachten. Die für die Operation vorgesehenen Patienten mit Morbus Parkinson schnitten bereits bei Studienbeginn im Mittel deutlich besser auf der Traitangstskala ab [ $M = 39.15$ ,  $SE = 1.91$ ] als ihre Vergleichsgruppe [ $M = 47.21$ ,  $SE = 3.30$ ,  $t(39) = 2.17$ ,  $p = .03$ ,  $r = .34$ ]. Dieser signifikante Unterschied blieb bis zum Follow-up bestehen. Tendenziell verbesserten sich sowohl die nicht operierten Patienten [ $M = 45.43$ ,  $SE = 3.45$ ] als auch die Patienten, die sich einer THS unterzogen [ $M = 35.89$ ,  $SE = 2.29$ ,  $t(46) = 2.37$ ,  $p = .02$ ,  $r = .35$ ], im Studienverlauf bezüglich ihrer Traitangst (Tabelle 3.20). Hinsichtlich der Stateangst lagen zu Studienbeginn keine bedeutenden Gruppenunterschiede vor [ $t(46) = 0.61$ ,  $p = .55$ ], nach dem Eingriff waren die operierten Patienten signifikant weniger ängstlich [ $M = 36.57$ ,  $SE = 2.59$ ] als die Patienten in der Kontrollgruppe [ $M = 46.30$ ,  $SE = 2.59$ ,  $t(46) = 2.88$ ,  $p = .01$ ,  $r = .39$ ].



**Tabelle 3.20:** Mittelwertvergleich der Ängstlichkeit von Parkinsonpatienten zwischen den Gruppen zu Studienbeginn und bei Follow-up

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
Traitangst Zu Beginn	Keine Op	14	47.21	12.34	3.30	39	2.27	.03
	Op	27	39.15	9.91	1.91			
Traitangst Follow-up	Keine Op	14	45.43	12.91	3.45	39	2.37	.02
	Op	27	35.89	11.89	2.29			
Stateangst zu Beginn	Keine Op	20	46.50	11.07	2.47	46	.61	.55
	Op	28	44.36	12.72	2.40			
Stateangst Follow-up	Keine Op	20	46.30	11.58	2.59	46	2.88	.01
	Op	28	36.57	11.52	2.18			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Der Mittelwertvergleich in den Einzelgruppen zu beiden Messzeitpunkten (Tabelle 3.21) ergab für die Kontrollgruppe weder im Bereich der Traitangst noch im Bereich der Stateangst signifikante Veränderungen. Bezüglich der Traitangst war die Verbesserung in der Gruppe der operierten Patienten gerade nicht mehr signifikant [ $t(26) = 2.01, p = .06, r = .37$ ]. Das Outcome der Stateangst in dieser Gruppe verbesserte sich hingegen postoperativ [ $M = 36.57, SE = 2.18, t(27) = 3.43, p = .002, r = .55$ ] signifikant im Vergleich zum Studienbeginn [ $M = 44.36, SE = 2.40$ ].

**Tabelle 3.21:** Dynamik der mittleren Ängstlichkeit von Parkinsonpatienten innerhalb der jeweiligen Gruppe von Studienbeginn bis Follow-up

	Operation	Messzeitpunkt	N	M	SD	SE	df	t	p
Traitangst	Keine Op	Beginn	14	47.21	12.34	3.30	13	1.07	.30
		Follow-up		45.43	12.91	3.45			
	Op	Beginn	27	39.15	9.91	1.91	26	2.01	.06
		Follow-up		35.89	11.90	2.29			
Stateangst	Keine Op	Beginn	20	46.50	11.07	2.47	19	.11	.92
		Follow-up		46.30	11.58	2.59			
	Op	Beginn	28	44.36	12.72	2.40	27	3.43	.002
		Follow-up		36.57	11.52	2.18			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Der Haupteffekt wird im Mittelwertvergleich der Differenzen zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 3.22) nur für die Stateangst signifikant. Die operierten Patienten [M = 7.79, SE = 2.27] verbesserten sich bezüglich der Stateangst bis zum Follow-up deutlich stärker als ihre Vergleichsgruppe [M = .20, SE = 1.85,  $t(46) = -2.44$ ,  $p = .02$ ,  $r = .34$ ].

**Tabelle 3.22:** Dynamik des Ängstlichkeits-Outcomes von Parkinsonpatienten im STAI durch Mittelwertvergleich der Differenzen (Diff.) beider Gruppen

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
Traitangst Diff.	Keine Op	14	1.79	6.23	1.66	39	-.58	.57
	Op	27	3.26	8.42	1.62			
Stateangst Diff.	Keine Op	20	0.20	8.28	1.85	46	-2.44	.02
	Op	28	7.79	12.00	2.27			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

### 3.3.2.3 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe Hirnstimulation

In dieser Subpopulation der Studie fiel eine hoch signifikante Verbesserung in der Kontrollgruppe bezüglich der Traitangst von Studienbeginn [M = 44.20, SE = 5.44] bis Follow-up [M = 38.80, SE = 5.63,  $t(4) = 13.50$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = .99$ ] auf. Ansonsten ergab die Analyse keine weiteren signifikanten Ergebnisse bzw. keine Abweichung der bereits in der Gesamtpopulation beobachteten Effekte.

## 3.3.3 Auswertung des State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventars

### 3.3.3.1 Betrachtung der Gesamtpopulation

Bei der Auswertung des STAXI wurden alle Patienten berücksichtigt, von denen zu beiden Messzeitpunkten Ergebnisse der Subskalen vorlagen. Der Mittelwertvergleich zum jeweiligen Messzeitpunkt durch T-Test für unabhängige Stichproben ergab, dass bei Studienbeginn keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der einzelnen Subskalen des STAXI vorlagen. Bei Follow-up schnitt die Gruppe der operierten

Probanden [ $M = 13.14$ ,  $SE = 0.60$ ] im Bereich des nach innen gerichteten Ärgers signifikant besser ab als ihre Vergleichsgruppe [ $M = 16.64$ ,  $SE = 1.02$ ,  $t(36.18) = 2.64$ ,  $p = .01$ ,  $r = .40$ ] und im Bereich des Stateärgers war die Verbesserung [ $M = 11.32$ ,  $SE = 0.35$ ] gegenüber den nicht operierten Probanden [ $M = 14.87$ ,  $SE = 0.97$ ,  $t(27.86) = 0.55$ ,  $p = .002$ ,  $r = .55$ ] sogar noch deutlicher (Tabelle 3.23).

**Tabelle 3.23:** Mittelwertvergleich der Anger-Werte zwischen beiden Gruppen zu Studienbeginn und bei Follow-up

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
Traitärger zu Beginn	Keine Op	24	17.00	5.00	1.02	35.95	1.28	.21
	Op	38	15.23	3.33	.54			
Traitärger Follow-up	Keine Op	24	16.92	4.92	1.01	60	1.81	.08
	Op	38	14.63	4.77	.77			
Anger In zu Beginn	Keine Op	25	16.60	4.99	1.00	60	1.52	.12
	Op	37	14.70	4.43	.73			
Anger In Follow-up	Keine Op	25	16.64	5.92	1.18	36.18	2.64	.01
	Op	27	13.14	3.63	.60			
Anger Out zu Beginn	Keine Op	24	12.54	4.10	.84	59	1.58	.12
	Op	37	11.03	3.33	.55			
Anger Out Follow-up	Keine Op	24	12.04	3.50	.71	59	1.62	.11
	Op	37	10.68	3.03	.50			
Anger Control zu Beginn	Keine Op	24	24.96	4.60	.94	59	1.03	.31
	Op	37	23.46	6.05	.99			
Anger Control Follow-up	Keine Op	24	25.25	5.46	1.12	59	.84	.41
	Op	37	24.00	5.86	.96			
Stateärger zu Beginn	Keine Op	23	13.00	3.23	.67	59	.35	.73
	Op	38	12.68	3.58	.58			
Stateärger Follow-up	Keine Op	23	14.87	4.65	.97	27.68	3.45	.002
	Op	38	11.32	2.13	.35			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Betrachtet man die beiden Gruppen getrennt im Verlauf von Studienbeginn bis Follow-up (Tabelle 3.24), so lässt sich in der Gruppe der operierten Patienten für den nach innen gerichteten Ärger eine signifikante Reduktion des mittleren Punktwertes zwischen dem prä- [M = 14.70, SE = 0.73] und postoperativen Zeitpunkt [M = 13.14, SE = 0.60,  $t(37) = 2.22$ ,  $p = .03$ ,  $r = .35$ ] erkennen. Auch das Outcome des Stateärgers in dieser Gruppe verbesserte sich postoperativ signifikant [M = 11.32, SE = 0.35,  $t(37) = 2.17$ ,  $p = .04$ ,  $r = .34$ ] im Vergleich zum Studienbeginn [M = 12.68, SE = 0.58]. Bei Betrachtung der Kontrollgruppe ließen sich im Studienverlauf keine signifikanten Mittelwertveränderungen in den Subskalen ausmachen.

**Tabelle 3.24:** Dynamik der Anger-Mittelwerte innerhalb der jeweiligen Gruppe von Studienbeginn bis Follow-up

	Operation	Messzeitpunkt	N	M	SD	SE	df	t	p
Traitärger	Keine Op	Beginn	24	17.00	5.00	1.02	23	.15	.88
		Follow-up		16.92	4.94	1.01			
	Op	Beginn	38	15.53	3.33	.54	37	1.24	.22
		Follow-up		14.63	4.77	.77			
Anger In	Keine Op	Beginn	25	16.60	4.99	1.00	24	-.04	.97
		Follow-up		16.64	5.92	1.18			
	Op	Beginn	37	14.70	4.43	.73	36	2.22	.03
		Follow-up		13.14	3.63	.60			
Anger Out	Keine Op	Beginn	24	12.54	4.10	.84	23	.75	.46
		Follow-up		12.04	3.50	.71			
	Op	Beginn	37	11.03	3.33	.55	36	.63	.53
		Follow-up		10.68	3.03	.50			
Anger Control	Keine Op	Beginn	24	24.96	4.60	.94	23	-.43	.67
		Follow-up		25.25	5.46	1.12			
	Op	Beginn	37	23.46	6.05	.99	36	-.61	.54
		Follow-up		24.00	5.86	.96			
Stateärger	Keine Op	Beginn	23	13.00	3.23	.67	22	-1.85	.08
		Follow-up		14.87	4.65	.97			
	Op	Beginn	38	12.68	3.58	.58	37	2.17	.04
		Follow-up		11.32	2.13	.35			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

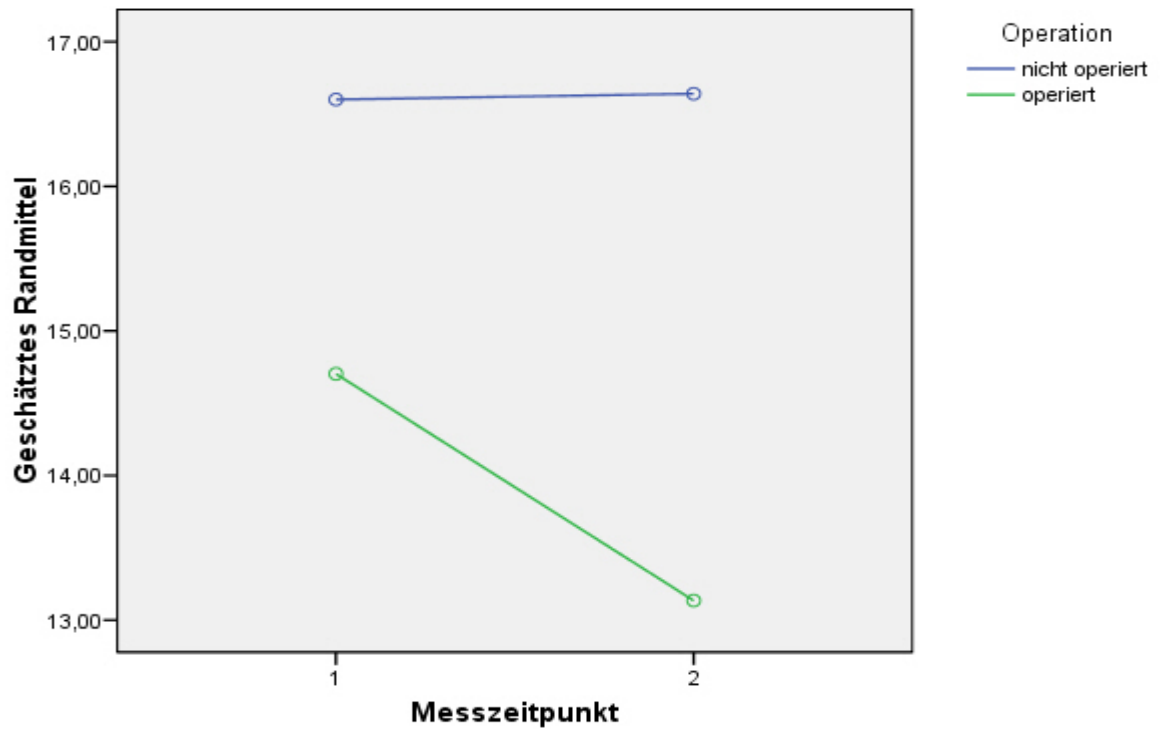
Im Mittelwertvergleich der STAXI-Differenzen (Tabelle 3.25) beider Studiengruppen zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt in Bezug auf den Zustandsärger. Die Patienten, die ein System zur THS implantiert bekommen hatten [ $M = 1.37$ ,  $SE = 0.63$ ], wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe [ $M = -1.87$ ,  $SE = 1.02$ ] eine deutliche Reduktion des mittleren Punktwertes [ $t(59) = -2.86$ ,  $p = .01$ ,  $r = .35$ ] auf der Stateärgerskala auf.

**Tabelle 3.25:** Dynamik des Anger-Outcomes durch Mittelwertvergleich der Differenz (Diff.) aus prä- und postoperativen Anger-Werten beider Gruppen

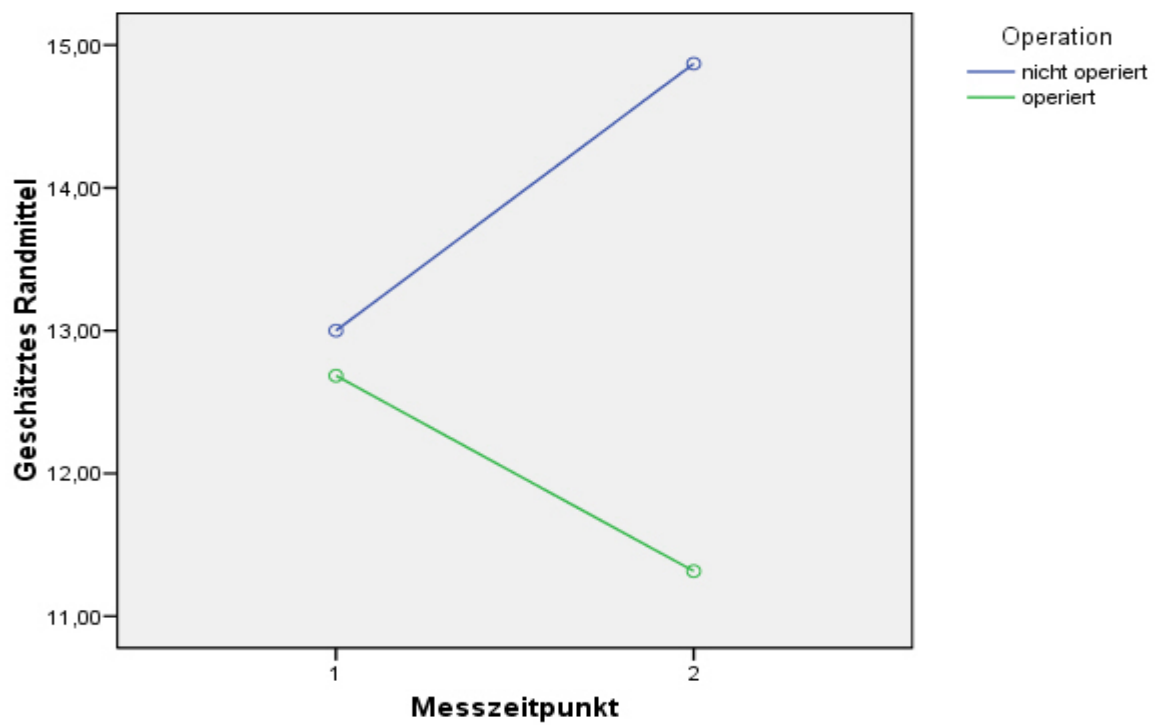
	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
Traitärger Diff.	Keine Op	24	.08	2.67	.54	60	-.81	.42
	Op	38	.89	4.45	.72			
Anger In Diff.	Keine Op	25	-.40	5.24	1.05	60	-1.32	.19
	Op	37	1.57	4.29	.71			
Anger Out Diff.	Keine Op	24	.50	3.27	.67	59	.17	.87
	Op	37	.35	3.40	.56			
Anger Control Diff.	Keine Op	24	-.29	3.34	.68	59	.20	.84
	Op	37	-.54	5.36	.88			
Stateärger Diff.	Keine Op	23	-1.87	4.88	1.02	59	-2.86	.01
	Op	38	1.37	3.88	.63			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Zur Veranschaulichung der Entwicklung des mittleren Stateärgers und des nach innen gerichteten Ärgers in beiden Studiengruppen zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt dienen auch Abb. 3.5 und 3.6.



**Abb. 3.5:** Mittelwerte des nach innen gerichteten Ärgers zu Studienbeginn (Messzeitpunkt 1) und bei Follow-up (Messzeitpunkt 2) zum Vergleich der beiden Studiengruppen



**Abb. 3.6:** Mittelwerte des Stateärgers zu Studienbeginn (Messzeitpunkt 1) und bei Follow-up (Messzeitpunkt 2) zum Vergleich der beiden Studiengruppen

### 3.3.3.2 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson

Bei Auswertung des STAXI für eine Untergruppe der Probanden mit Hauptdiagnose „Morbus Parkinson“, waren im Wesentlichen die gleichen Effekte wie in der Gesamtstichprobe zu beobachten. Der Mittelwertvergleich zwischen den beiden Gruppen zum jeweiligen Messzeitpunkt durch T-Test für unabhängige Stichproben ergab, dass bei Studienbeginn keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der einzelnen Subskalen des STAXI vorlagen. Bei Follow-up schnitt die Gruppe der operierten Probanden [ $M = 13.20$ ,  $SE = 0.61$ ] im Bereich des „nach innen gerichteten Ärgers“ signifikant besser ab als ihre Vergleichsgruppe [ $M = 16.76$ ,  $SE = 1.37$ ,  $t(28.03) = 2.38$ ,  $p = .02$ ,  $r = .41$ ]. Im Bereich des „Stateärgers“ war die Verbesserung [ $M = 11.42$ ,  $SE = 0.41$ ] gegenüber dem Ergebnis der nicht operierten Probanden [ $M = 15.22$ ,  $SE = 1.15$ ,  $t(21.43) = 3.11$ ,  $p = .01$ ,  $r = .56$ ] sogar noch etwas deutlicher (Tabelle 3.26).

**Tabelle 3.26:** Mittelwertvergleich der Anger-Werte zwischen den Parkinsonpatienten beider Gruppen zu Studienbeginn und bei Follow-up

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
Traitärger zu Beginn	Keine Op	19	17.26	4.59	1.05	48	1.65	.11
	Op	31	15.39	3.40	.61			
Traitärger Follow-up	Keine Op	19	17.26	4.72	1.08	48	1.52	.14
	Op	31	15.06	5.12	.92			
Anger In zu Beginn	Keine Op	21	16.38	5.15	1.12	49	1.56	.13
	Op	30	14.27	4.49	.82			
Anger In Follow-up	Keine Op	21	16.76	6.26	1.37	28.03	2.38	.02
	Op	30	13.20	3.35	.61			
Anger Out zu Beginn	Keine Op	20	12.45	3.99	.89	48	1.80	.08
	Op	30	10.73	3.75	.50			
Anger Out Follow-up	Keine Op	20	11.95	3.36	.75	48	1.13	.27
	Op	30	10.93	2.96	.54			
Anger Control zu Beginn	Keine Op	20	24.40	4.59	1.03	48	.51	.61
	Op	30	23.60	5.93	1.08			
Anger Control Follow-up	Keine Op	20	24.45	5.52	1.23	48	-.30	.76
	Op	30	24.93	5.50	1.00			
Stateärger zu Beginn	Keine Op	18	13.22	2.96	.70	47	.52	.61
	Op	31	12.71	3.53	.63			
Stateärger Follow-up	Keine Op	18	15.22	4.88	1.15	21.43	3.11	.01
	Op	31	11.42	2.29	.41			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Der Mittelwertvergleich innerhalb der jeweiligen Studiengruppe zu beiden Messzeitpunkten (Tabelle 3.27) ergab sowohl für die Parkinsonpatienten, die mit THS behandelt wurden, als auch für die Kontrollgruppe der Patienten mit Morbus Parkinson keine signifikanten Veränderungen der Skalenmittelwerte des STAXI im Verlauf.



**Tabelle 3.27:** Dynamik der Anger-Mittelwerte aller Parkinsonpatienten innerhalb der jeweiligen Gruppe von Studienbeginn bis Follow-up

	Operation	Messzeitpunkt	N	M	SD	SE	df	t	p
Traitärger	Keine Op	Beginn	19	17.26	4.59	1.05	18	.00	1.00
		Follow-up		17.26	4.72	1.08			
	Op	Beginn	31	15.39	3.40	.61	30	.39	.70
		Follow-up		15.06	5.12	.92			
Anger In	Keine Op	Beginn	21	16.38	5.15	1.12	20	-.33	.74
		Follow-up		16.76	6.26	1.37			
	Op	Beginn	30	14.27	4.49	.82	29	1.34	.19
		Follow-up		13.20	3.35	.61			
Anger Out	Keine Op	Beginn	20	12.45	3.99	.89	19	.63	.53
		Follow-up		11.95	3.36	.75			
	Op	Beginn	30	10.73	2.75	.50	29	-.33	.75
		Follow-up		10.93	2.96	.54			
Anger Control	Keine Op	Beginn	20	24.40	4.59	1.03	19	-.06	.95
		Follow-up		24.45	5.52	1.23			
	Op	Beginn	30	23.60	5.93	1.08	29	-	1.39
		Follow-up		24.93	5.50	1.00			
Stateärger	Keine Op	Beginn	18	13.22	2.96	.70	17	-	1.78
		Follow-up		15.22	4.88	1.15			
	Op	Beginn	31	12.71	3.53	.63	30	1.82	.08
		Follow-up		11.42	2.29	.41			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Im Mittelwertvergleich der STAXI-Differenzen der Parkinsonpatienten beider Studiengruppen (Tabelle 3.28) zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt in Bezug auf den „Zustandsärger“. Die Patienten, die ein System zur THS implantiert bekommen hatten [M = 1.29, SE = 0.71] wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe [M = -2.00, SE = 1.12] eine deutliche Reduktion des mittleren Skalenwertes [ $t(47) = -2.60$ ,  $p = .01$ ,  $r = .35$ ] des „Stateärgers“ auf.

**Tabelle 3.28:** Dynamik des Anger-Outcomes aller Parkinsonpatienten durch Mittelwertvergleich der Differenz (Diff.) aus prä- und postoperativen Anger-Werten beider Gruppen

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
Traitärger Diff.	Keine Op	19	.00	2.83	.65	48	-.27	.79
	Op	31	.32	4.62	.83			
Anger In Diff.	Keine Op	21	-.38	5.25	1.15	49	-1.07	.29
	Op	30	1.07	4.35	.79			
Anger Out Diff.	Keine Op	20	.50	3.53	.79	48	.71	.48
	Op	30	-.20	3.34	.61			
Anger Control Diff.	Keine Op	20	-.05	3.53	.79	48	.96	.34
	Op	30	-1.33	5.25	.96			
Stateärger Diff.	Keine Op	18	-2.00	4.77	1.12	47	-2.60	<b>.01</b>
	Op	31	1.29	3.95	.71			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

### 3.3.3.3 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe Hirnstimulation

Die Analyse des Outcomes im STAXI für beide Studiengruppen innerhalb der Subpopulation aller Parkinsonpatienten mit THS-Empfehlung ergab keine signifikanten Ergebnisse bzw. keine bedeutenden Abweichung von den bereits in der Gesamtpopulation beobachteten Effekten.

### 3.3.4 Auswertung der Barratt-Impulsivitätsskala

#### 3.3.4.1 Betrachtung der Gesamtpopulation

In der statistischen Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, von denen BIS-Werte zu beiden Messzeitpunkten vorlagen. Wie der Tabelle 3.29 zu entnehmen ist, ließen sich sowohl bei Studienbeginn als auch bei Follow-up keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen in den Mittelwerten der Skalen der BIS feststellen, wobei in der Follow-up Untersuchung die Gruppe der operierten Patienten bezüglich der kognitiven Impulsivität mit mittlerem Effekt knapp nicht signi-

fikant bessere Ergebnisse [ $t(56) = 1.79, p = .08, r = .23$ ] erzielte als ihre Vergleichsgruppe.

**Tabelle 3.29:** Mittelwertvergleich der Impulsivität zwischen den Gruppen zu Studienbeginn und bei Follow-up

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
Nichtplanende Impulsivität zu Beginn	Keine Op	24	20.67	3.27	.67	56	-.29	.77
	Op	34	20.95	3.77	.65			
Nichtplanende Impulsivität Follow-up	Keine Op	24	20.95	3.67	.75	56	.44	.66
	Op	34	20.47	4.28	.73			
Motorische Impulsivität zu Beginn	Keine Op	25	21.68	3.15	.63	57	.62	.54
	Op	34	21.14	3.43	.59			
Motorische Impulsivität Follow-up	Keine Op	25	22.43	3.57	.71	57	1.40	.17
	Op	34	20.88	4.62	.79			
Kognitive Impulsivität zu Beginn	Keine Op	25	25.07	4.34	.87	56	.47	.64
	Op	33	24.55	4.02	.70			
Kognitive Impulsivität Follow-up	Keine Op	25	25.32	4.20	.84	56	1.79	.08
	Op	33	23.39	3.95	.69			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Die Veränderung, die über die Zeit zwischen der Eintrittsuntersuchung bis zum Studienendpunkt in der jeweiligen Gruppe stattfand, wurde durch den Mittelwertvergleich für gepaarte Stichproben untersucht. Im Falle der nicht operierten Gruppe ergaben sich im Einzelvergleich der Mittelwerte keine signifikanten Veränderungen in der BIS zwischen den beiden Messzeitpunkten. In der Gruppe der operierten Probanden fiel hingegen eine signifikante Reduktion des BIS-Mittelwertes zwischen dem ersten [ $M = 24.55, SE = .70$ ] und dem letzten Messzeitpunkt [ $M = 23.39, SE = .69, t(32) = 2.23, p = .03, r = .37$ ] auf (Tabelle 3.30).

**Tabelle 3.30:** Dynamik der mittleren Impulsivität innerhalb der jeweiligen Gruppe von Studienbeginn bis Follow-up

	Operation	Messzeitpunkt	N	M	SD	SE	df	t	p
Nichtplanende Impulsivität	Keine Op	Beginn	24	20.67	3.27	.67	23	-.53	.60
		Follow-up		20.95	3.67	.75			
	Op	Beginn	34	20.95	3.77	.65	33	.65	.52
		Follow-up		20.47	4.28	.73			
Motorische Impulsivität	Keine Op	Beginn	25	21.68	3.15	.63	24	-	.30
		Follow-up		22.43	3.57	.71			
	Op	Beginn	34	21.14	3.43	.59	33	.39	.70
		Follow-up		20.88	4.62	.79			
Kognitive Impulsivität	Keine Op	Beginn	25	25.07	4.34	.87	24	-.45	.66
		Follow-up		25.32	4.20	.84			
	Op	Beginn	33	24.55	4.02	.70	32	2.23	<b>.03</b>
		Follow-up		23.39	3.95	.69			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

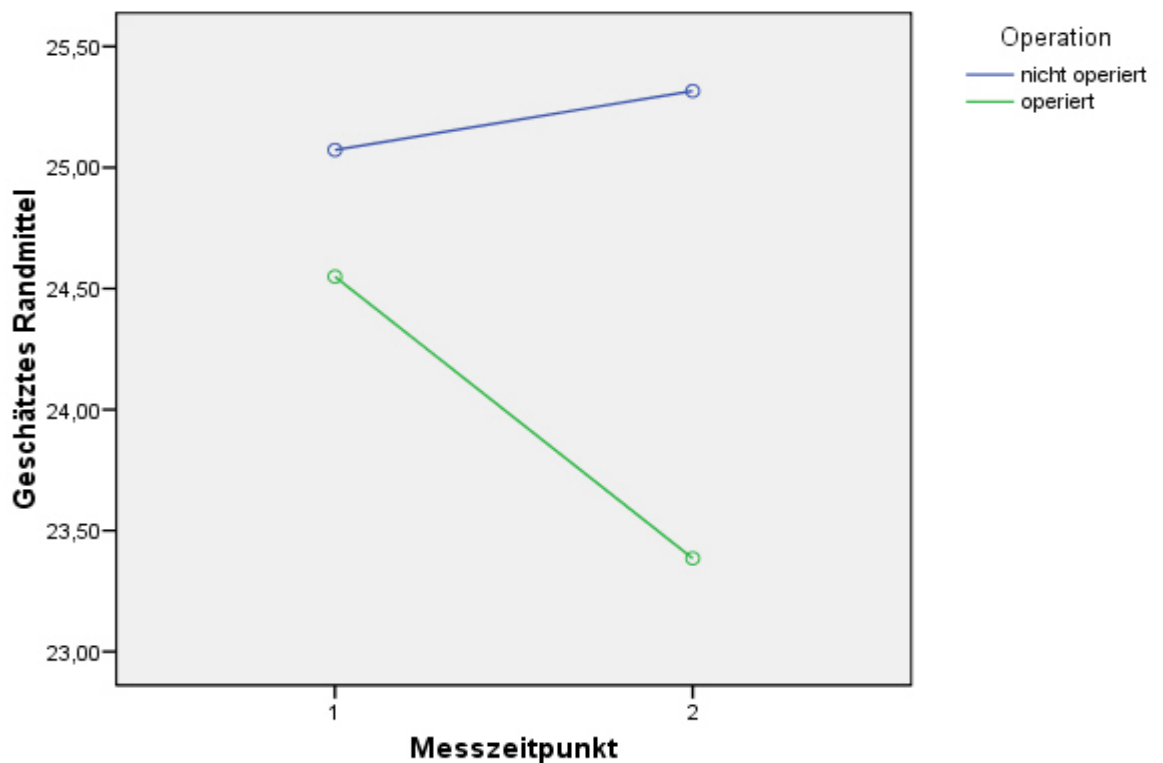
Die Dynamik des Outcomes in der BIS wurde durch einen Mittelwertvergleich der BIS-Differenzen zwischen prä- und postoperativem Messzeitpunkt beschrieben (Tabelle 3.31). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Studienpopulation, die ein System zur THS implantiert bekommen hat und der Kontrollgruppe. Tendenziell verbesserten sich die operierten Patienten bei der Follow-up-Untersuchung bezüglich der kognitiven Impulsivität [M = 1.16, SE = 0.52], die Vergleichsgruppe verschlechterte sich eher [M = -0.24, SE = 0.54,  $t(56) = -1.85$ ,  $p = .07$ ,  $r = .24$ ].

**Tabelle 3.31:** Dynamik des Impulsivitäts-Outcomes der BIS durch Mittelwertvergleich der Differenzen (Diff.) beider Gruppen

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
Nichtplanende Impulsivität Diff.	Keine Op	24	-.28	2.53	.52	54.63	-.84	.41
	Op	34	.48	4.27	.73			
Motorische Impulsivität Diff.	Keine Op	25	-.75	3.52	.70	57	-1.03	.31
	Op	34	.26	3.87	.66			
Kognitive Impulsivität Diff.	Keine Op	25	-.24	2.69	.54	56	-1.85	.07
	Op	33	1.16	2.99	.52			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Zur Veranschaulichung der Entwicklung der mittleren kognitiven Impulsivität in beiden Studiengruppen zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt dient auch die Abb. 3.7.



**Abb. 3.7:** Mittelwerte der kognitiven Impulsivität zu Studienbeginn (Messzeitpunkt 1) und bei Follow-up (Messzeitpunkt 2) zum Vergleich der beiden Studiengruppen

### 3.3.4.2 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson

Bei Auswertung der BIS für eine Untergruppe der Probanden mit Hauptdiagnose „Morbus Parkinson“ waren im Wesentlichen die gleichen Effekte wie in der Gesamtstichprobe zu beobachten. Der Mittelwertvergleich zwischen den beiden Gruppen zum jeweiligen Messzeitpunkt durch T-Test für unabhängige Stichproben (Tabelle 3.32) ergab, dass bei Studienbeginn keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der einzelnen Subskalen der BIS vorlagen. Im Bereich der kognitiven Impulsivität schnitt die Gruppe der operierten Probanden [ $M = 23.62$ ,  $SE = 0.80$ ] im Follow-up signifikant besser ab als ihre Vergleichsgruppe [ $M = 25.95$ ,  $SE = 0.81$ ,  $t(45) = 2.00$ ,  $p = .05$ ,  $r = .29$ ]. Dieser Effekt war zwar bei der Untersuchung der Gesamtstichprobe bereits zu beobachten, blieb jedoch knapp unter dem Signifikanzniveau.

**Tabelle 3.32:** Mittelwertvergleich der Impulsivität zwischen den Parkinsonpatienten beider Gruppen zu Studienbeginn und bei Follow-up

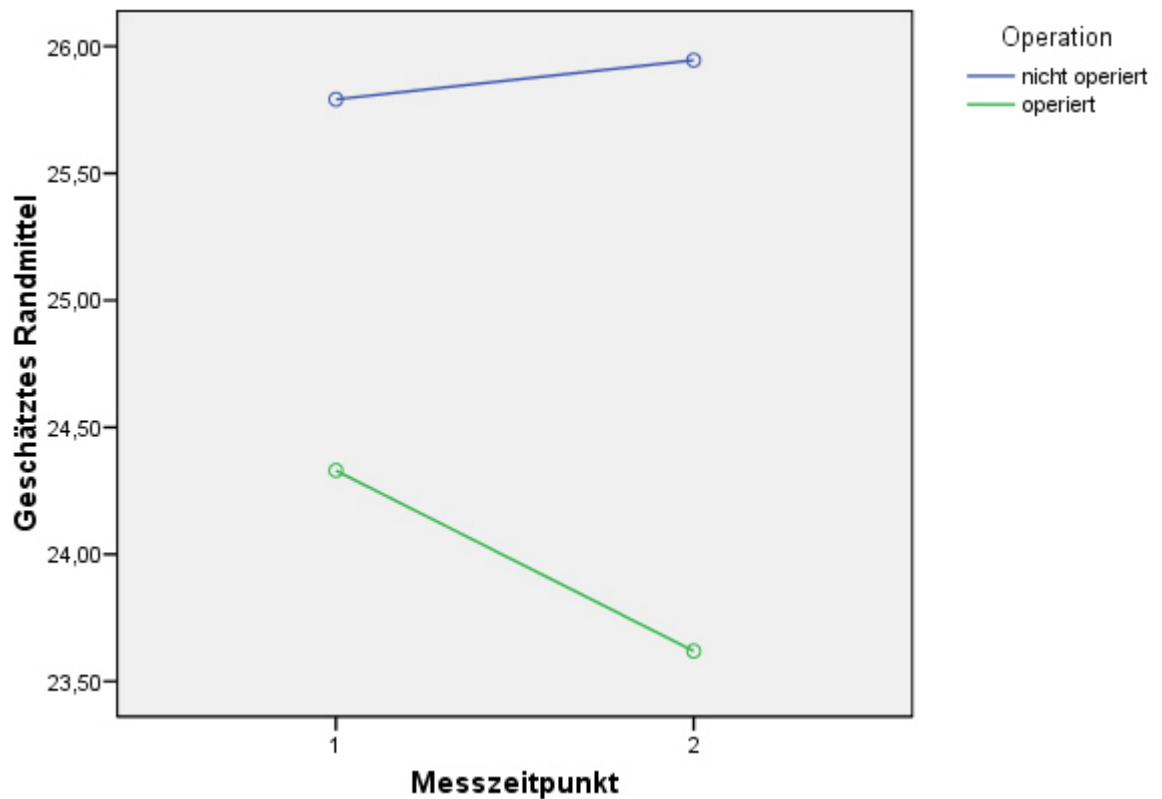
	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
Nichtplanende Impulsivität zu Beginn	Keine Op	20	21.16	2.96	.66	46	.48	.63
	Op	28	20.66	3.85	.73			
Nichtplanende Impulsivität Follow-up	Keine Op	20	21.34	3.33	.75	46	.81	.42
	Op	28	20.36	4.61	.87			
Motorische Impulsivität zu Beginn	Keine Op	20	22.20	3.07	.69	46	1.63	.12
	Op	28	20.66	3.32	.63			
Motorische Impulsivität Follow-up	Keine Op	20	23.15	3.37	.75	46	1.75	.09
	Op	28	20.93	4.88	.92			
Kognitive Impulsivität zu Beginn	Keine Op	20	25.79	3.91	.87	45	1.19	.24
	Op	27	24.33	4.34	.84			
Kognitive Impulsivität Follow-up	Keine Op	20	25.95	3.62	.81	45	2.00	.05
	Op	27	23.62	4.15	.80			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Der Mittelwertvergleich innerhalb der jeweiligen Studiengruppe zu beiden Messzeitpunkten mittels T-Test für gepaarte Stichproben ergab sowohl für die Parkinsonpatienten, die mit THS behandelt wurden, als auch für die Kontrollgruppe der Patienten mit Morbus Parkinson keine signifikanten Veränderungen der Skalenmittelwerte der BIS im Verlauf.

Auch im Vergleich der mittleren Differenzen zwischen prä- und postoperativen BIS Ergebnissen mittels T-Test für unabhängige Stichproben zeigten sich keine signifikanten Haupteffekte für die Untergruppe der Parkinsonpatienten.

Abb. 3.8 gibt Aufschluss über den Mittelwertverlauf der kognitiven Impulsivität operierter und nicht operierter Parkinsonpatienten über die Zeit.



**Abb. 3.8:** Mittelwerte der kognitiven Impulsivität zu Studienbeginn (Messzeitpunkt 1) und bei Follow-up (Messzeitpunkt 2) zum Vergleich der Parkinsonpatienten beider Studiengruppen

### 3.3.4.3 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe Hirnstimulation

Die Analyse des Outcomes in der BIS für beide Studiengruppen innerhalb der Subpopulation aller Parkinsonpatienten mit THS-Empfehlung ergab keine signifikanten Ergebnisse bzw. keine Abweichung von den bereits in der Gesamtpopulation beobachteten Effekten.

## 3.3.5 Auswertung der Symptom-Checkliste

### 3.3.5.1 Betrachtung der Gesamtpopulation

In der statistischen Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, von denen bei Studienbeginn und bei Abschlussuntersuchung auswertbare SCL-90 Subskalen vorlagen. Da ein Großteil der psychiatrischen Bereiche, die in den Subskalen erhoben werden in dieser Untersuchung bereits mittels spezieller Tests abgedeckt wurde, betrachten wir vorwiegend die globalen Kennwerte der SCL-90. Wie der Tabelle 3.33 zu entnehmen ist, ließ sich bereits bei Studienbeginn ein bedeutender Gruppenunterschied im PSDI-Mittelwert feststellen. Die operierten Patienten wiesen von vornherein eine geringere Antwortintensität [ $M = 1.44$ ,  $SE = 0.07$ ] als die Kontrollgruppe [ $M = 1.77$ ,  $SE = 0.10$ ,  $t(50) = 2.89$ ,  $p = .01$ ,  $r = .38$ ] auf, beim Follow-up ging dieser signifikante Unterschied verloren. Zu Studienabschluss lag bei den Patienten, die sich einer Behandlung mit THS unterzogen, im Mittel eine deutlich geringere globale Belastungstendenz [ $M = 0.25$ ,  $SE = 0.08$ ] als bei ihrer nicht operierten Kontrollgruppe [ $M = 0.79$ ,  $SE = 0.11$ ,  $t(51) = 2.09$ ,  $p = .04$ ,  $r = .28$ ] vor. Ebenso verhielt es sich mit dem PST-Outcome. Am Studienendpunkt war der Anteil der Symptome, bei denen eine Belastung vorlag, bei den operierten Patienten deutlich geringer [ $M = 29.27$ ,  $SE = 3.53$ ], als in der Kontrollgruppe [ $M = 42.60$ ,  $SE = 4.74$ ,  $t(51) = 2.28$ ,  $p = .03$ ,  $t = .30$ ].

Zu Beginn der Studie lagen bezüglich der neun Skalenwerte keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Studiengruppen vor. Bei der Abschlussuntersuchung erreichte die Gruppe der operierten Probanden eine deutliche Verbesserung bezüglich der Skalen „Unsicherheit im Sozialkontakt“ [ $t(26.26) = 2.08$ ,  $p = .05$ ,  $r = .38$ ] und „Ängstlichkeit“ [ $t(50) = 2.64$ ,  $p = .01$ ,  $r = .35$ ]. Auch eine knapp nicht



mehr signifikante Reduktion im Outcome der Skala „Paranoides Denken“ [ $t(49) = 1.86, p = .07, r = .26$ ] fiel auf. Durch Differenzbildung zwischen den Skalenwerten der beiden Messzeitpunkte ließ sich in keiner der Unterskalen ein signifikanter Haupteffekt nachweisen.

**Tabelle 3.33:** Mittelwertvergleich der globalen Kennwerte der SCL-90 zwischen den Gruppen zu Studienbeginn und bei Follow-up

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
GSI zu Beginn	Keine Op	20	.71	.63	.14	51	.94	.35
	Op	33	.58	.42	.07			
GSI Follow-up	Keine Op	20	.79	.48	.11	51	2.09	.04
	Op	33	.52	.43	.08			
PSDI zu Beginn	Keine Op	20	1.77	.47	.10	50	2.89	.01
	Op	32	1.44	.37	.07			
PSDI Follow-up	Keine Op	20	1.55	.34	.08	50	.99	.33
	Op	32	1.46	.33	.06			
PST zu Beginn	Keine Op	20	32.90	21.85	4.89	51	-.03	.97
	Op	33	33.09	19.19	3.34			
PST Follow-up	Keine Op	20	42.60	21.18	4.74	51	2.28	.03
	Op	33	29.27	20.30	3.53			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Die Veränderungen, die über die Zeit zwischen der Eintrittsuntersuchung bis zum Studienendpunkt in der jeweiligen Gruppe stattfanden, wurden durch einen Mittelwertvergleich für gepaarte Stichproben untersucht. Im Falle der nicht operierten Gruppe ergab sich im Einzelvergleich der Mittelwerte eine signifikante Reduktion des PSDI von Studienbeginn [ $M = 1.77, SE = 0.10$ ] bis zur Abschlussuntersuchung [ $M = 1.55, SE = 0.08, t(19) = 3.28, p = .004, r = .60$ ], sowie eine signifikante Zunahme des PST-Mittelwertes von Eintrittsuntersuchung [ $M = 32.90, SE = 4.89$ ] bis Follow-up [ $M = 42.60, SE = 4.74, t(19) = -3.04, p = .01, r = .57$ ]. Beide Veränderungen beruhen auf einem Effekt großer Stärke, da  $r$  in beiden Situationen größer als .50

ist. In der Gruppe der operierten Probanden fielen hingegen keine signifikanten Veränderungen im Studienverlauf auf (Tabelle 3.34).

**Tabelle 3.34:** Dynamik der mittleren globalen Kennwerte der SCL-90 innerhalb der jeweiligen Gruppe von Studienbeginn bis Follow-up

	Operation	Messzeitpunkt	N	M	SD	SE	df	t	p
GSI	Keine Op	Beginn	20	.71	.63	.14	19	-.93	.36
		Follow-up		.79	.48	.11			
	Op	Beginn	33	.58	.42	.07	32	.86	.40
		Follow-up		.52	.43	.08			
PSDI	Keine Op	Beginn	20	1.77	.47	.10	19	3.28	.004
		Follow-up		1.55	.34	.08			
	Op	Beginn	32	1.44	.37	.07	31	-.25	.81
		Follow-up		1.46	.33	.06			
PST	Keine Op	Beginn	20	32.90	21.85	4.89	19	-3.04	.01
		Follow-up		42.60	21.18	4.74			
	Op	Beginn	33	33.09	19.19	3.34	32	1.48	.15
		Follow-up		29.27	20.30	3.54			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

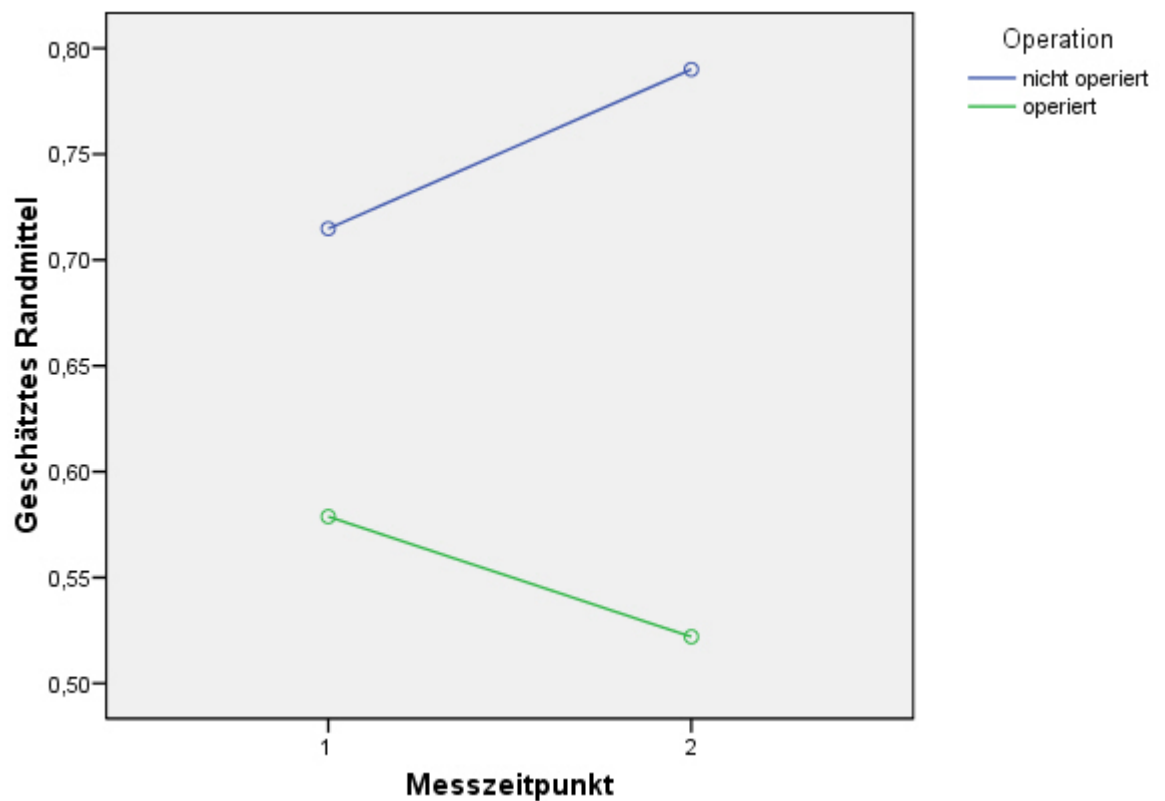
Die Dynamik des Outcomes in der SCL-90 durch einen Mittelwertvergleich der Differenzen von prä- und postoperativen Ergebnissen der globalen Kennwerte ergab signifikante Haupteffekte bezüglich des PSDI sowie des PST (Tabelle 3.35). Der Unterschied in der Antwortintensität zwischen den Studienpopulationen war signifikant. Während sich die Patienten, die ein System zur THS implantiert bekommen hatten, im PSDI eher verschlechterten [M = -0.20, SE = 0.08], konnte sich die Kontrollgruppe tendenziell verbessern [M = 0.06, SE = 0.07,  $t(51) = 2.11$ ,  $p = .04$ ,  $r = .29$ ]. Andersherum verhielt es sich mit dem Anteil der Symptome, bei denen eine Belastung vorlag. Während sich die operierten Probanden im PST tendenziell verbesserten [M = 3.82, SE = 2.57], verschlechterte sich die Kontrollgruppe in diesem Bereich deutlich [M = -9.70, SE = 3.19,  $t(51) = -3.27$ ,  $p = .002$ ,  $r = .42$ ].

**Tabelle 3.35:** Dynamik des Outcomes globaler Kennwerte der SCL-90 durch Mittelwertvergleich der Differenzen (Diff.) beider Gruppen

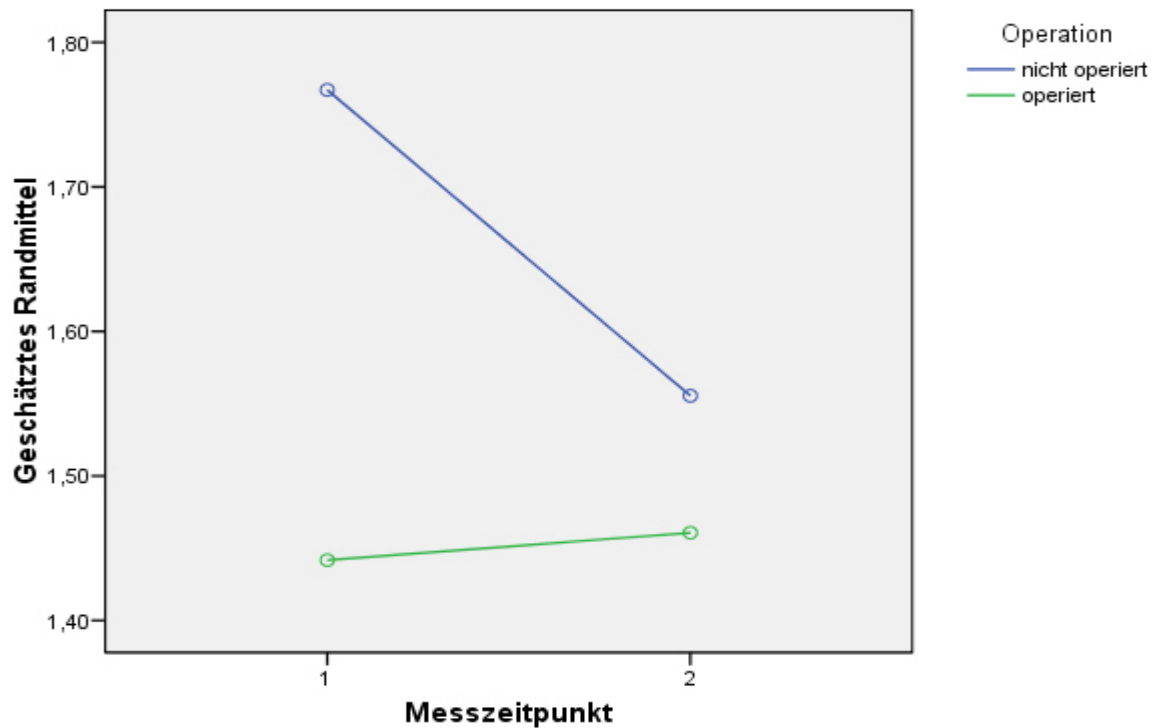
	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
GSI Diff.	Keine Op	20	-.08	.36	.08	51	-1.25	.22
	Op	33	.06	.38	.07			
PSDI Diff.	Keine Op	20	.21	.29	.06	50	2.11	.04
	Op	32	-.02	.43	.08			
PST Diff.	Keine Op	20	-9.70	14.27	3.19	51	-3.27	.002
	Op	33	3.82	14.78	2.57			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

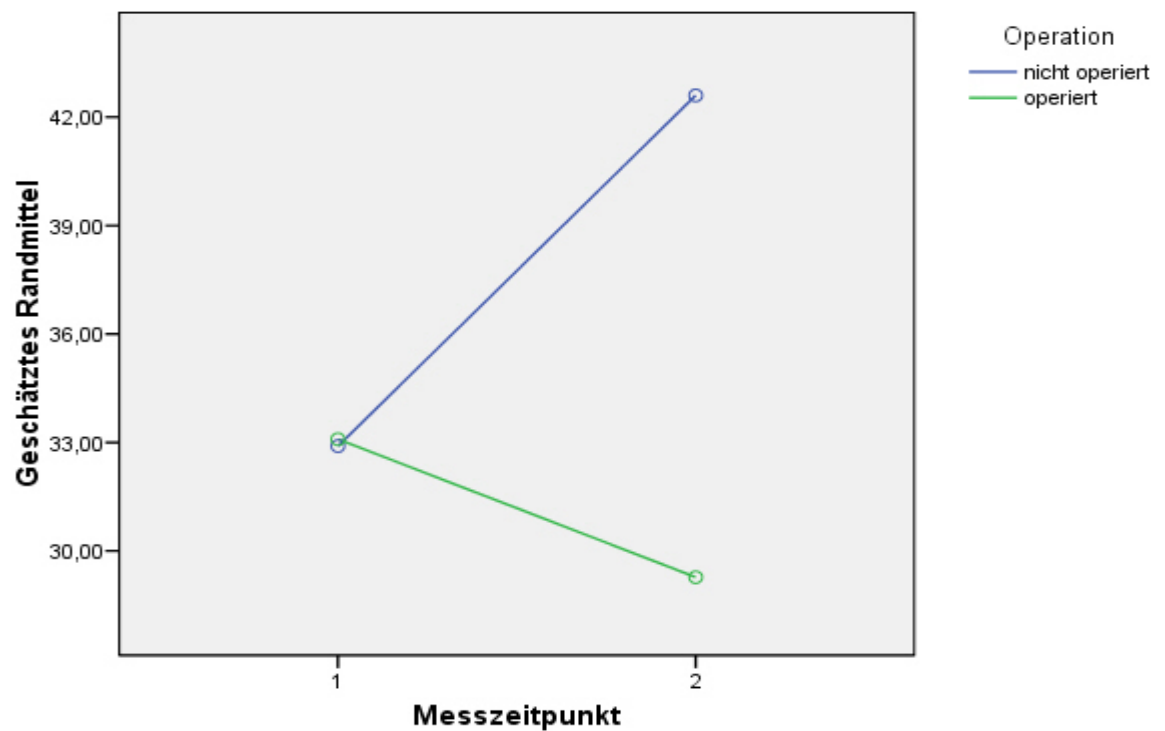
Zur Veranschaulichung der Entwicklung des mittleren GSI, PSDI, sowie PST in beiden Studiengruppen zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt dienen auch die Abb. 3.9 - 3.11.



**Abb. 3.9:** Mittelwerte des Gesamtmittelwertes (GSI) zu Studienbeginn (Messzeitpunkt 1) und bei Follow-up (Messzeitpunkt 2) zum Vergleich der beiden Studiengruppen



**Abb. 3.10:** Mittelwerte der globalen Belastungstendenz (PSDI) zu Studienbeginn (Messzeitpunkt 1) und bei Follow-up (Messzeitpunkt 2) zum Vergleich der beiden Studiengruppen



**Abb. 3.11:** Mittelwerte des globalen Kennwertes PST zu Studienbeginn (Messzeitpunkt 1) und bei Follow-up (Messzeitpunkt 2) zum Vergleich der beiden Studiengruppen

### 3.3.5.2 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson

Bei Auswertung der SCL-90 für eine Untergruppe der Probanden mit Hauptdiagnose „Morbus Parkinson“ waren im Wesentlichen die gleichen Effekte wie in der Gesamtstichprobe zu beobachten. Der Mittelwertvergleich zwischen den beiden Gruppen zum jeweiligen Messzeitpunkt durch T-Test für unabhängige Stichproben (Tabelle 3.36) ergab, dass bei Studienbeginn bereits signifikante Gruppenunterschiede bezüglich des PSDI vorlagen. Die operierten Patienten wiesen von vornherein eine geringere Antwortintensität [ $M = 1.43$ ,  $SE = 0.08$ ] als die Kontrollgruppe [ $M = 1.78$ ,  $SE = 0.13$ ,  $t(38) = 2.45$ ,  $p = .02$ ,  $r = .37$ ] auf, beim Follow-up ging dieser signifikante Unterschied verloren. Zu Studienabschluss war bei den Patienten, die sich einer Behandlung mit THS unterzogen, im Mittel der Anteil der Symptome, bei denen eine Belastung vorlag, deutlich geringer [ $M = 30.46$ ,  $SE = 4.07$ ] als bei der nicht operierten Kontrollgruppe [ $M = 44.87$ ,  $SE = 5.13$ ,  $t(39) = 2.17$ ,  $p = .04$ ,  $r = .33$ ].

**Tabelle 3.36:** Mittelwertvergleich der globalen Kennwerte zwischen den Parkinsonpatienten beider Gruppen zu Studienbeginn und bei Follow-up

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
GSI zu Beginn	Keine Op	15	.74	.57	.15	39	1.04	.31
	Op	26	.58	.41	.08			
GSI Follow-up	Keine Op	15	.83	.46	.12	39	1.88	.07
	Op	26	.55	.45	.09			
PSDI zu Beginn	Keine Op	15	1.78	.51	.13	38	2.45	.02
	Op	25	1.43	.39	.08			
PSDI Follow-up	Keine Op	15	1.56	.37	.09	38	.71	.48
	Op	25	1.48	.35	.07			
PST zu Beginn	Keine Op	15	34.33	19.32	4.99	39	.11	.91
	Op	26	33.65	19.19	3.76			
PST Follow-up	Keine Op	15	44.87	19.88	5.13	39	2.17	.04
	Op	26	30.46	20.75	4.07			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Die Veränderungen, die über die Zeit zwischen der Eintrittsuntersuchung bis zum Studienendpunkt in der jeweiligen Gruppe stattfanden, wurden für die Gruppe der Parkinsonpatienten untersucht. Im Falle der nicht operierten Probanden ergab sich im Einzelvergleich der Mittelwerte eine signifikante Reduktion des PSDI von Studienbeginn [M = 1.78, SE = 0.13] bis zur Abschlussuntersuchung [M = 1.56, SE = 0.09,  $t(14) = 2.65$ ,  $p = .02$ ,  $r = .58$ ], sowie eine signifikante Zunahme des PST-Mittelwertes von Eintrittsuntersuchung [M = 34.33, SE = 4.99] bis Follow-up [M = 44.67, SE = 5.13,  $t(14) = -3.03$ ,  $p = .01$ ,  $r = .63$ ]. Beide Veränderungen beruhen auf einem Effekt großer Stärke, da  $r > .50$  in beiden Situationen. In der Gruppe der operierten Probanden fielen hingegen keine signifikanten Veränderungen im Studienverlauf auf (Tabelle 3.37).

**Tabelle 3.37:** Dynamik der mittleren Kennwerte aller Parkinsonpatienten innerhalb ihrer jeweiligen Gruppe von Studienbeginn bis Follow-up

	Operation	Messzeitpunkt	N	M	SD	SE	df	t	p
GSI	Keine Op	Beginn	15	.74	.57	.15	14	-1.00	.33
		Follow-up		.83	.46	.12			
	Op	Beginn	26	.58	.41	.08	25	.33	.74
		Follow-up		.55	.45	.09			
PSDI	Keine Op	Beginn	15	1.78	.51	.13	14	2.65	.02
		Follow-up		1.56	.37	.09			
	Op	Beginn	25	1.43	.39	.08	24	-.55	.59
		Follow-up		1.45	.35	.07			
PST	Keine Op	Beginn	15	34.33	19.32	4.99	14	-3.03	.01
		Follow-up		44.87	19.88	5.13			
	Op	Beginn	26	33.65	19.19	3.76	25	1.03	.31
		Follow-up		30.46	20.75	4.07			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

Die Dynamik des Outcomes in der SCL-90 durch einen Mittelwertvergleich der Differenzen aus prä- und postoperativen Ergebnissen der globalen Kennwerte ergab für die Gruppe der Parkinsonpatienten einen signifikanten Haupteffekt bezüglich PST (Tabelle 3.38). Der Anteil der Symptome, bei denen eine Belastung vorlag, verbesserte sich bei den operierten Probanden tendenziell [ $M = 3.19$ ,  $SE = 3.11$ ], wohingegen sich die Kontrollgruppe in diesem Bereich deutlich verschlechterte [ $M = -10.53$ ,  $SE = 3.47$ ,  $t(39) = -2.82$ ,  $p = .01$ ,  $r = .41$ ].

**Tabelle 3.38:** Dynamik des Outcomes globaler Kennwerte der SCL90 durch Mittelwertvergleich der Differenzen (Diff.) von Parkinsonpatienten beider Gruppen

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
GSI Diff.	Keine Op	15	-.09	.35	.09	39	-.93	.36
	Op	26	.03	.41	.08			
PSDI Diff.	Keine Op	15	.22	.32	.08	38	1.97	.06
	Op	25	-.05	.46	.09			
PST Diff.	Keine Op	15	-10.53	13.45	3.47	39	-2.82	.01
	Op	26	3.19	15.83	3.11			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

### 3.3.5.3 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe

#### Hirnstimulation

Die Analyse des Outcomes der SCL-90 für beide Studiengruppen innerhalb der Subpopulation der Parkinsonpatienten mit THS-Empfehlung ergab keine signifikanten Ergebnisse bzw. keine Abweichung bereits in der Gesamtpopulation beobachteter Effekte.

### 3.3.6 Auswertung der Fragen zur Lebenszufriedenheit-Module

#### 3.3.6.1 Betrachtung der Gesamtpopulation

Das Outcome bei Abschlussuntersuchung bezüglich der Lebensqualität in den beiden Studiengruppen der Gesamtpopulation wurde durch Mittelwertvergleich anhand des T-Tests für unabhängige Stichproben ausgewertet. Da die Erhebung nur zum Ende der Studie durchgeführt wurde, handelt es sich um eine Querschnittsanalyse. Die Gruppe der Probanden, die sich einer THS unterzogen hatte, schnitt in allen drei Testmodulen besser ab als die Vergleichsgruppe (Tabelle 3.39). Bezüglich der „allgemeinen Lebenszufriedenheit“ lag die mittlere gewichtete Zufriedenheit bei den operierten Probanden [M = 59.37, SE = 6.15] deutlich über dem Ergebnis der Kontrollgruppe [M = 33.68, SE = 6.96,  $t(56) = -2.74$ ,  $p = .01$ ,  $r = .34$ ]. Auch bei der „gesundheitsbezogenen Lebenszufriedenheit“ [M = 43.03, SE = 7.65] sowie der die „Bewegungsstörung betreffenden Lebenszufriedenheit“ [M = 66.97, SE = 10.70] schnitt die operierte Gruppe erheblich besser ab als die Vergleichsgruppe [M = 12.97, SE = 7.45,  $t(56) = -2.72$ ,  $p = .01$ ,  $r = .34$ ; M = 21.59, SE = 12.55,  $t(56) = -2.75$ ,  $p = .01$ ,  $r = .34$ ].

**Tabelle 3.39:** Mittelwertvergleich des FLZ-M-Outcomes der beiden Studiengruppen

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
FLZ-M Allgemein	Keine Op	24	33.68	34.09	6.96	56	-2.74	.01
	Op	34	59.37	35.84	6.15			
FLZ-M Gesundheit	Keine Op	24	12.97	36.48	7.45	56	-2.72	.01
	Op	34	43.03	44.58	7.65			
FLZ-M Bewegungsstörung	Keine Op	24	21.59	61.48	12.55	56	-2.75	.01
	Op	34	66.97	62.36	10.70			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

#### 3.3.6.2 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson

Das Outcome der Lebensqualität bei Abschlussuntersuchung in den beiden Studiengruppen bezogen auf die Subpopulation aller Patienten mit Hauptdiagnose „Morbus



Parkinson“ ergab für die Gruppe der Probanden, die sich einer THS unterzogen hatte, in allen drei Testmodulen ein signifikant besseres Ergebnis als für die Vergleichsgruppe (Tabelle 3.40). Bezüglich der „allgemeinen Lebenszufriedenheit“ lag die mittlere gewichtete Zufriedenheit bei den operierten Probanden [M = 59.38, SE = 7.23] deutlich über dem Ergebnis der Kontrollgruppe [M = 35.74, SE = 7.62,  $t(44) = -2.20$ ,  $p = .03$ ,  $r = .31$ ]. Auch bei der „gesundheitsbezogenen Lebenszufriedenheit“ [M = 41.99, SE = 9.12] sowie der die „Bewegungsstörung betreffenden Lebenszufriedenheit“ [M = 61.15, SE = 12.50] schnitt die operierte Gruppe erheblich besser ab, als die Vergleichsgruppe [M = 11.17, SE = 7.11,  $t(43.83) = -2.67$ ,  $p = .01$ ,  $r = .37$ ; M = 10.89, SE = 13.73,  $t(44) = -2.67$ ,  $p = .01$ ,  $r = .37$ ].

**Tabelle 3.40:** Mittelwertvergleich des FLZ-M-Outcomes der Parkinsonpatienten in den beiden Studiengruppen

	Operation	N	M	SD	SE	df	t	p
FLZ-M Allgemein	Keine Op	19	35.74	33.23	7.62	44	-2.20	.03
	Op	27	59.38	37.58	7.23			
FLZ-M Gesundheit	Keine Op	19	11.17	31.00	7.11	43.83	-2.67	.01
	Op	27	41.99	47.37	9.12			
FLZ-M Bewegungsstörung	Keine Op	19	10.89	59.85	13.73	44	-2.67	.01
	Op	27	61.15	64.93	12.50			

N = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade

### 3.3.6.3 Betrachtung aller Patienten mit Morbus Parkinson und Empfehlung für Tiefe

#### Hirnstimulation

Das Outcome der Lebensqualität bei Abschlussuntersuchung bezogen auf die Subpopulation aller Patienten mit Hauptdiagnose „Morbus Parkinson“ und Empfehlung für eine THS ergab für die Gruppe der Probanden, die sich einer THS unterzog, keine signifikant besseren Ergebnisse in den Manualen der FLZ als für die Vergleichsgruppe. Tendenziell schnitten die operierten Probanden jedoch besser ab als die Vergleichsgruppe.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptbefunde

#### 4.1.1 Tiefe Hirnstimulation und Depressivität

Von den Probanden, die sich zur Therapieevaluation einer THS-Behandlung im Neurozentrum der Universitätsklinik Freiburg vorstellten, wiesen 27% anamnestisch affektive Störungen auf. Das Spektrum umfasste neben Patienten mit einmaliger manischer oder depressiver Episode Patienten mit rezidivierenden depressiven Schüben in der Anamnese und besonders solche, die zum Erhebungszeitpunkt an einem leichten depressiven Syndrom litten sowie seltener einer mittelschweren bis schweren Depression. Der durchschnittliche BDI bei Studienbeginn lag bei 12.03 Punkten, was auf eine milde bis mäßig schwere depressive Symptomatik hindeutet. Die operierten Probanden [ $M = 10.85$ ,  $SE = 1.03$ ] unterschieden sich nur unwesentlich von der Kontrollgruppe [ $M = 13.35$ ,  $SE = 1.30$ ,  $t(89) = 1.52$ ,  $p = .13$ ]. Die gewonnenen Ergebnisse stehen im Einklang mit Querschnittsuntersuchungen, die Depression und Ängstlichkeit als häufigste psychiatrische Begleiterscheinungen bei Morbus Parkinson identifizieren konnten und eine Prävalenz von Depressionen zwischen 20% und 50% ermittelten. Typischerweise handelte es sich hierbei um mildere depressive Syndrome und nur in 3% bis 8% um manifeste schwere Depressionen (Schrag, 2004). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2007 von Reijnders und Kollegen ermittelte bei 17% der Parkinsonpatienten schwere Depressionen, in 22% leichte Depressionen und 13% der Patienten erfüllten die DSM-IV-Kriterien (Diagnostisches- und statistisches Manual mentaler Erkrankungen) für eine Dysthymie. Die Studie unterschied außerdem zwischen verschiedenen Möglichkeiten der Datengewinnung und gab an, dass bei Studien, die von einem Fragebogen zur Selbstbeurteilung wie z. B. dem BDI Verwendung machten, die Prävalenzen depressiver Syndrome in einem Bereich zwischen 27% und 76% lag.

Vorübergehende depressive Episoden wurden in vorangegangenen Studien bei 8% bis 38% der Patienten nach THS beschrieben (Herzog et al., 2003; Houeto et al., 2002; Krack et al., 2003; Østergaard et al., 2002; Volkmann et al., 2001). Die große Schwankungsbreite lässt sich zumindest teilweise durch unterschiedliche Aus-

schlusskriterien sowie einen uneinheitlichen Bewertungsmaßstab bezüglich Depressivität in den jeweiligen Studien erklären. Für Frühkomplikationen in den ersten drei Monaten postoperativ werden Dopaminentzug (Krack et al., 2002; Volkmann et al., 2001), stimulationsbedingte Effekte (Bejjani et al., 1999; Houeto et al., 2002) sowie die Auswirkung der Operation als tiefgreifender Wendepunkt (Ring et al., 1998; Voon et al., 2006) im Leben verantwortlich gemacht. Zu den Erklärungsansätzen bei spät auftretender Verschlechterung depressiver Symptome zählen prämorbid Vulnerabilität (Funkiewiez et al., 2004), natürlicher Erkrankungsverlauf (Kulisevsky et al., 2008) sowie psychosoziale Faktoren (Houeto et al., 2002).

Die Analyse der vorliegenden Studienpopulation ergab bei postinterventioneller Datenerhebung, dass, im Vergleich zum präoperativ unbedeutenden Gruppenunterschied [ $t(63) = 0.90, p = .37$ ] die operierten Probanden signifikant geringere BDI-Mittelwerte [ $M = 8.73, SE = 1.34$ ] aufwiesen als ihre Kontrollgruppe [ $M = 13.03, SE = 1.48, t(63) = 2.13, p = .04, r = .26$ ]. Während sich die nicht operierten Probanden im Studienverlauf etwas verschlechterten [ $t(26) = -0.47, p = .64$ ], verbesserten sich die BDI-Mittelwerte der Probanden, die sich einer THS unterzogen, von der Basiserhebung [ $M = 10.89, SE = 1.22$ ] bis zur Abschlussuntersuchung [ $M = 8.74, SE = 1.34, t(37) = 2.26, p = .03, r = .35$ ] bei mittlerer Effektgröße signifikant. Die Betrachtung der Untergruppe der Patienten mit Morbus Parkinson ergab ähnliche Effekte und auch die Subpopulation der Parkinsonpatienten, die eine Empfehlung für THS erhalten hatte, zeigte eine ähnliche Dynamik, wobei das Ergebnis bei nur sechs nicht operierten Probanden in der Kontrollgruppe nicht signifikant wurde.

Die Literaturrecherche ergab zwar Studien und besonders Einzelfallberichte, in denen es nach THS zu depressiven Symptomatiken kam (Bejjani et al., 1999), jedoch fand sich keine Studie mit global negativem Outcome (Voon et al., 2006). Die meisten Studien untersuchten lediglich Parkinsonpatienten mit Elektrodenlokalisation im STN, es lagen nur drei Studien mit Kontrollgruppe vor und nur zwei mit randomisierter Therapiezuweisung. Eine Fall-Kontroll-Studie verglich den mittleren BDI von 25 Parkinsonpatienten mit bilateraler STN-Stimulation [ $M = 11.6, SD = 7.7$ ] mit einer Kontrollgruppe von 25 nicht operierten Parkinsonpatienten [ $M = 12.0, SD = 7.2, t(48) = -0.19, p > 0.05$ ] und konnte drei Jahre nach Operation keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellen (Castelli et al., 2008). Dieses Ergebnis steht im Ein-

klang mit einer randomisierten, kontrollierten Studie von Weaver und Kollegen (2009), bei der 60 Parkinsonpatienten mit STN- und 61 Parkinsonpatienten mit GPI-Stimulation mit einer Kontrollgruppe von 134 Parkinsonpatienten verglichen wurden, und sechs Monate nach Eingriff keine signifikanten Veränderungen im BDI festzustellen waren. Auch Krack und Kollegen konnten 2003 bei 42 Parkinsonpatienten mit Elektrodenimplantation im STN nach einem, sowie nach drei und fünf Jahren, keine Verbesserung depressiver Symptome nachweisen.

Bereits 2006 hatte die Gruppe um Castelli die Dynamik im BDI-Verlauf bei 65 Patienten mit Morbus Parkinson, die sich einer THS des STN unterzogen, untersucht und eine signifikante Reduktion im BDI-Mittelwert von zwei Wochen vor Operation [ $M = 14.9$ ,  $SD = 8.6$ ] bis 15 Monate postoperativ [ $M = 11.6$ ,  $SD = 7.0$ ,  $t(59) = 2.76$ ,  $p = 0.008$ ] ermittelt. Es fand sich außerdem eine schwache Korrelation zwischen der Verbesserung im BDI und dem motorischen Erfolg des Eingriffs, sodass sich die verbesserte Stimmung wenigstens teilweise durch die Besserung der motorischen Symptome erklären ließe. In einer anderen Studie wurden 60 Parkinsonpatienten randomisiert einer Therapie mit STN-Stimulation und 63 Patienten einer Behandlung mit bestmöglicher medikamentöser Therapie zugeteilt. Das Outcome nach sechs Monaten im BDI und in der Montgomery Asberg Depression Rating Scale ergab global eine Verbesserung depressiver Symptome in der operierten Gruppe [ $p = .06$ ,  $d = .2$ ]. Der Effekt (nach Choen's  $d$ ) war jedoch gering und das Ergebnis erreichte nicht das Signifikanzniveau (Witt et al., 2008). In einigen Studien mit längerem Follow-up zeigte sich in der operierten Gruppe zunächst eine deutliche Reduktion depressiver Symptome und bei Abschlussuntersuchung eine Annäherung an das Ausgangsniveau. Funkiewiez und Kollegen veröffentlichten 2004 eine Studie, bei der 70 Parkinsonpatienten eine bilaterale STN-Stimulation erhielten, und der mittlere BDI bei Basisuntersuchung vor Operation [ $M = 15.4$ ,  $SD = 7.2$ ], nach einem Jahr [ $M = 11.5$ ,  $SD = 7.4$ ] und nach drei Jahren [ $M = 12.6$ ,  $SD = 8.6$ ] analysiert wurde. Es ergab sich eine milde, jedoch signifikante Verbesserung des mittleren BDI im Vergleich zu den Ausgangswerten nach einem Jahr [ $p < .0001$ ] und nach drei Jahren [ $p = .04$ ], jedoch mit einer Tendenz zur Rückkehr zum Ausgangswert beim späteren Messzeitpunkt. Eine weitere Studie untersuchte das Merkmal Depressivität bei 20 Parkinsonpatienten, die sich einer STN-Stimulation unterzogen anhand der Verände-

rung ( $V$ ) des mittleren Outcomes der Zung's Depression Scale vor Operation [ $M = 43.3$ ,  $SD = 6.9$ ], nach drei Monaten mit ausgeschaltetem Stimulus [ $M = 34.2$ ,  $SD = 11.1$ ,  $V = -21.0\%$ ,  $p = .007$ ], nach sechs [ $M = 36.9$ ,  $SD = 11.7$ ,  $V = -14.8\%$ ,  $p = .033$ ] und zwölf Monaten [ $M = 36.4$ ,  $SD = 10.2$ ,  $V = -15.9\%$ ,  $p = .006$ ] mit angeschaltetem Stimulator. Eine Subpopulation von neun Patienten wurde separat analysiert und zusätzlich nach 18 Monaten bei ausgeschaltetem Stimulus [ $M = 33.6$ ,  $SD = 9.4$ ,  $V = -22.5\%$ ,  $p = .063$ ] untersucht. Insgesamt zeigte sich zu allen Messzeitpunkten eine Reduktion der depressiven Symptome im Vergleich zur Basiserhebung, nur bei spätem Follow-up nach 18 Monaten wurde dieser Effekt nicht mehr signifikant, was durch die geringere Probandenzahl bedingt sein kann (Daniele et al., 2003). Eine neuere Studie untersuchte den mittleren BDI von 33 Parkinsonpatienten mit STN-Stimulation präoperativ [ $M = 13.84$ ,  $SD = 6.20$ ], nach drei [ $M = 7.45$ ,  $SD = 6.36$ ], sechs [ $M = 8.47$ ,  $SD = 6.62$ ], zwölf [ $M = 7.94$ ,  $SD = 5.56$ ] und 36 Monaten [ $M = 13.74$ ,  $SD = 5.93$ ]. Kurz nach Operation zeigte sich eine deutliche Reduktion depressiver Symptome, die sich bis zu einem Jahr postoperativ relativ konstant hielt [ $F = 14.70$ ,  $p < .001$ ]. Bei Follow-up hatte das Ausmaß der Depressivität erneut zugenommen und näherte sich dem Ausgangswert an. Zwar war der stimmungsbessernde Effekt nur transient zu beobachten, doch zeigte sich, zumindest global betrachtet, keine Verschlechterung gegenüber dem präoperativen Befund (Kaiser et al., 2008). Kalteis und Kollegen (2006) untersuchten 33 Parkinsonpatienten vor Implantation, drei und sechs Wochen danach, sowie drei, sechs und zwölf Monate nach der Elektrodenimplantation auf depressive Symptome. Sie konnten sowohl klinisch anhand der Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMES) zur Fremdbeurteilung als auch mittels des BDI zur Selbstbeurteilung schon drei Wochen postoperativ eine signifikante Reduktion der Depressivität [BRMES:  $F = 16.28$ ,  $p < .001$ ; BDI:  $F = 10.86$ ,  $p = .003$ ] ausmachen, die sich auch bis zwölf Monate stabil zeigte.

Alle hier betrachteten Studien kommen zu dem Schluss, dass sich nach der Operation für THS im Zeitraum von etwa einem Jahr depressive Symptome leicht verbessern. Studien mit einem späteren Follow-up zeigen, dass die BDI-Mittelwerte tendenziell wieder zum Ausgangswert zurückkehren. Dies steht nicht unbedingt im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, da das postoperative Follow-up durchschnittlich nach 13.22 Monaten stattfand und spätere Veränderungen im Outcome somit nicht erfasst wur-

den. Problematisch ist, dass in den meisten Studien keine Kontrollgruppe zum Vergleich vorlag, deshalb ist auch keine Aussage darüber möglich, ob die spät postoperative Regression des BDI zum Ausgangswert nicht vielleicht dem natürlichen Krankheitsverlauf entspricht und in Form einer Verschlechterung auch bei der Kontrollgruppe nachzuvollziehen wäre. Von den genannten Studien vergleicht keine die postoperativen Ergebnisse von STN- versus GPi-Stimulation. Die Vermutung kleinerer Studien, dass psychiatrische Komplikationen im Rahmen der STN-Stimulation häufiger aufträten, lässt sich also nicht entkräften (Volkman et al., 2001). Abweichungen der vorliegenden Ergebnisse von denen der anderen Studien können eventuell auch auf Unterschieden in den Studienpopulationen basieren. Die angeführten Studien betrachten lediglich Parkinsonpatienten mit Elektrodenlokalisierung im STN, unsere Studie bezieht sich auf Patienten unterschiedlicher Hauptdiagnosen (Parkinson, Dystonie, ET und „Sonstige“) und variierender Elektrodenlokalisierung (STN, GPi, VIM). In der Studie von Funkiewiez et al., 2004, sind die Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 55 Jahren jünger als die operierten Probanden unserer Studienpopulation mit rund 59 Jahren. Problematisch bei Bewertung der Ergebnisse psychometrischer Tests zur Erfassung von Depressivität ist die starke Überlappung depressiver Symptome mit der Klinik der Parkinsonerkrankung wie verminderter Mimik, Schlaflosigkeit, sozialem Rückzug, Hoffnungslosigkeit und Konzentrationsstörungen, um nur einige Beispiele zu nennen. Allgemein werden eher Skalen zur klinischen Beurteilung empfohlen, da sie in der Psychometrie den Skalen zur Selbstbeurteilung überlegen sind. Obwohl der BDI einige somatische Items beinhaltet, hat er sich valide bei der Beurteilung von Parkinsonpatienten gezeigt und kann zur Detektion von Veränderungen im Rahmen einer Therapiestudie Anwendung finden (Schrag et al., 2007).

In Zusammenschau mit den Vorkenntnissen aus anderen Studien und unseren Ergebnissen kann geschlossen werden, dass THS global betrachtet eine psychiatrisch sichere Methode im Hinblick auf Depressivität darstellt, auch wenn in Einzelfällen von einer Verschlechterung depressiver Syndrome berichtet wurde.

#### 4.1.2 Tiefe Hirnstimulation und Suizidalität

Ähnlich wie nach anderen schweren Operationen wurde auch im Rahmen der THS bei motorischen Erkrankungen von Suiziden oder Suizidversuchen berichtet.

Die vorliegende Studie hat diesen Zusammenhang nicht explizit untersucht. Dennoch erreichte uns bei Follow-up keine Rückmeldung von Angehörigen oder Betreuern bezüglich Todesfällen durch Suizid. Eine kürzlich erschienene retrospektive Multizenter-Studie von Voon und Kollegen (2008) an 55 Zentren bestimmt die Suizidrate nach STN-Stimulation bei Parkinsonpatienten. Es ergab sich eine Rate von 0.45% (24/5311) tatsächlich erfolgter Suizide, sowie 0.90% (48/5311) Suizidversuchen. Die Suizidrate im ersten postoperativen Jahr lag deutlich über dem von der World Health Organization ermittelten alters- und geschlechtsabhängigen Erwartungswert [Standardisierte Mortalitätsrate: SMR 12.63-15.64,  $p < .001$ ]. Zusätzlich wurden in einer Fall-Kontroll-Studie an zehn Zentren 27 Patienten mit versuchtem Suizid und neun Patienten mit erfolgreichem Suizid mit 70 Parkinsonpatienten einer Kontrollgruppe verglichen. Es konnten folgende voneinander unabhängige Risikofaktoren für einen Suizidversuch identifiziert werden: postoperative Depression ( $p < .001$ ), alleinstehend ( $p < .007$ ) und Störungen der Impulskontrolle in der Anamnese ( $p = .005$ ). Außerdem waren jüngeres Alter, früher Erkrankungsbeginn und vorangegangene Selbstmordversuche mit einem erhöhten Risiko assoziiert ( $p < .05$ ). Risikofaktor für einen erfolgreichen Suizid war das Bestehen einer postoperativen Depression ( $p < .001$ ). Eine Metaanalyse von Studien zwischen 1996 und 2005 ermittelte ähnliche Häufigkeiten. Die Prävalenz von Suizidgedanken und Suizidversuchen lag zwischen 0.3% und 0.7% und der Anteil erfolgter Suiziden betrug etwa 0.16% bis 0.32% (Appleby et al., 2007).

Die allgemeine postoperative Mortalität nach THS beträgt 0.4%, postoperative Suizidalität stellt somit eines der wichtigsten potentiell verhinderbaren Mortalitätsrisiken nach THS dar (Voon et al., 2008). Deshalb sollten die Patienten, bevor sie sich einer THS unterziehen, auf Risikofaktoren geprüft und postoperativ engmaschig bezüglich suizidalen Verhaltens betreut werden.

### 4.1.3 Tiefe Hirnstimulation und Ängstlichkeit

Es wird eine Prävalenz von Angststörungen im Rahmen der Parkinsonerkrankung zwischen 20% und 40% angenommen (Schrag et al., 2004; Voon et al., 2005). Häufig stehen die Angst- oder Panikstörungen in Zusammenhang mit einer fluktuierenden Medikamentenwirkung, schweren motorischen Symptomen, Gangstörungen oder Dyskinesien.

Bereits bei Beginn unserer Studie zeigte die Gruppe der rein medikamentös behandelten Parkinsonpatienten im Mittel deutlich höhere Werte [ $M = 46.26$ ,  $SE = 2.70$ ] bezüglich Ängstlichkeit als Persönlichkeitseigenschaft als die zur Operation anstehenden Probanden [ $M = 39.59$ ,  $SE = 1.74$ ,  $t(51) = 2.17$ ,  $p = .04$ ,  $r = .29$ ]. Dieses Ergebnis erscheint nachvollziehbar, da die Zuteilung zu den Studiengruppen nicht randomisiert erfolgte und sich weniger ängstliche Patienten wohl eher dem Operationsrisiko der THS stellten. Die Traitangst der operierten Probanden nahm im Gegensatz zu der Kontrollgruppe im Studienverlauf signifikant ab [ $t(33) = 2.91$ ,  $p = .01$ ,  $r = .45$ ], der Unterschied erreichte im Gruppenvergleich mittlere Effektgröße [ $t(51) = 2.84$ ,  $p = .01$ ,  $r = .37$ ].

Was die situationsbezogene Angst betrifft, lagen bei Eingangsuntersuchung keine signifikanten Gruppenunterschiede vor. Bei Vergleich der mittleren Differenzen zeigte sich im Falle der Stateangst ein signifikanter Haupteffekt [ $t(58) = -2.93$ ,  $p = .01$ ,  $r = .36$ ], der auf einer hochsignifikante Reduktion [ $t(43) = 4.1$ ,  $p < .001$ ,  $r = .58$ ] des mittleren Punktwertes im STAI X1 in der Gruppe der operierten Probanden im Studienverlauf beruht. In der Kontrollgruppe ließ sich weder in der Stateangst- noch in der Traitangstskala eine signifikante Veränderung im Verlauf der Studie ausmachen.

Die Ergebnisse der Analyse der Subpopulation der Patienten mit Morbus Parkinson bzw. der Parkinsonpatienten mit Empfehlung für eine Behandlung mit THS stehen im Einklang mit den aus der Gesamtpopulation gewonnenen Daten.

Witt und Kollegen untersuchten 2008 in einer randomisierten, kontrollierten Studie anhand des Beck Anxiety Inventars (BAI) und der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) 60 Parkinsonpatienten, die sich einer THS des STN unterzogen, vor Operation und sechs Monate danach betreffend ihrer Ängstlichkeit. Sie verglichen die Ergebnisse mit 63 Patienten einer Kontrollgruppe, die bestmögliche medikamentöse



Behandlung erhielten. Es ergab sich ein großer und signifikanter Haupteffekt bezüglich des BAI-Mittelwertes zwischen den beiden Gruppen [Differenz der Veränderung: 10.43,  $p < .001$ ,  $d = .8$ ]. In der Gruppe mit THS nahm die Ängstlichkeit nach der Operation signifikant ab, während sie in der rein medikamentös behandelten Gruppe etwa gleich blieb. In der klinischen Beurteilung durch die BPRS zeigte sich hingegen kein bedeutender Gruppenunterschied, was den dramatischen Effekt gemessen am BAI relativiert. Es wäre zu überlegen, ob die Reduktion der Ängstlichkeit, die vorwiegend off-Phasen-assoziiert ist, durch eine Reduktion der off-Zeit um etwa 80% im Rahmen der THS eventuell besser durch den BAI detektiert werden kann. Problematisch ist allerdings für die Bewertung, dass einige Items des BAI eine ausgeprägt somatische Komponente besitzen (z.B. Unfähigkeit sich zu entspannen oder Tremor der Hände), die sich auch im Rahmen der THS verbessern. Auch die Studie von Kaiser et al. (2008) stellte bei 33 Parkinsonpatienten nach beidseitiger Elektrodenimplantation im STN eine signifikante Reduktion ( $p < .001$ ) sowohl in der situationsbezogenen Ängstlichkeit [ $M = 47.4$ ,  $SD = 7.78$ ] als auch der Ängstlichkeit als Persönlichkeitseigenschaft [ $M = 44.26$ ,  $SD = 7.94$ ] gemessen anhand des STAI, nach drei [STAI X1:  $M = 39.12$ ,  $SD = 6.36$ ; STAI X2:  $M = 39.12$ ,  $SD = 10.68$ ], sechs [STAI X1:  $M = 40.44$ ,  $SD = 10.32$ ; STAI X2:  $M = 38.44$ ,  $SD = 9.66$ ] und zwölf Monaten [STAI X1:  $M = 40.10$ ,  $SD = 9.57$ ; STAI X2:  $M = 39.39$ ,  $SD = 9.40$ ] fest. Sie näherte sich allerdings nach 36 Monaten [STAI X1:  $M = 45.74$ ,  $SD = 9.93$ ; STAI X2:  $M = 46.26$ ,  $SD = 8.86$ ] wieder dem Ausgangswert an. Bei 33 Parkinsonpatienten, die eine STN-Stimulation erhielten, zeigte sich zu allen postoperativen Erhebungszeitpunkten zwischen drei und zwölf Monaten eine signifikante Reduktion von Angstsymptomen [STAI X1:  $F = 7.17$ ,  $p = .01$ ; STAI X2:  $F = 6.20$ ,  $p = .02$ ] im Vergleich zum Ausgangswert. Bei einer Minderheit der Patienten kam es zu einer Verschlechterung der Angstsymptomatik. Es fand postoperativ eine 70%-ige Reduktion dopaminerger Medikation statt (Kalteis et al., 2006). Die Fall-Kontroll-Studie von Castelli und Kollegen 2008 stellte nach drei Jahren weder im Bereich der situationsbezogenen Angst noch bezüglich Angst als Persönlichkeitseigenschaft einen signifikanten Gruppenunterschied im STAI fest. Zwei Jahre zuvor hatte man 65 Parkinsonpatienten zwei Wochen vor Operation und 15 Monate danach untersucht und weder eine signifikante Veränderung im STAI X1 noch im STAI X2 feststellen können.

Zusätzlich gibt die Studie darüber Aufschluss, dass der Gebrauch anxiolytischer Medikamente postoperativ von 43% auf 32% gesenkt wurde (Castelli et al., 2006). Auch Kupsch und Kollegen beobachteten 2006 in einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie bei 20 Dystoniepatienten mit GPi-Stimulation drei Monate nach der Intervention keine signifikanten Veränderungen der Ängstlichkeit gemessen am BAI. Higginson und Kollegen konnten 2001 bei einer Gruppe aus 39 Parkinsonpatienten, von denen 24 Patienten einer unilateralen Pallidotomie, ein Patient einer Thalamotomie, zehn Patienten einer GPi- und vier einer VIM-Stimulation unterzogen wurden, vier Monate postoperativ eine signifikante Reduktion der Ängstlichkeit [ $F(1,38) = 35.9, p < .0001$ ], gemessen anhand des BAI nachweisen. Da keine Korrelation zwischen dem Outcome im BAI und der Verbesserung der motorischen Symptome vorlag, kann angenommen werden, dass das Ergebnis bezüglich der Ängstlichkeit nicht durch die Verbesserung der Motorik konfundiert war. Eine Unterscheidung zwischen dem Ergebnis der verschiedenen Interventionen lieferte die Studie nicht.

Fields et al. (2003) konnten hingegen bei der Untersuchung von 40 Patienten mit ET, die sich einer THS des VIM unterzogen, zwölf Monate nach der Intervention keine signifikanten Veränderungen im BAI feststellen.

Ein Problem bei der Erfassung von Ängstlichkeit bei Parkinsonpatienten ist, dass keines der derzeit geläufigen Inventare für diese Erkrankung validiert ist. Es liegt keine offizielle Empfehlung für die Anwendung eines bestimmten Verfahrens vor, lediglich Vorschläge bezüglich einer Anzahl von Testbatterien. Das BAI hat sich in einigen Studien als sensitiv bezüglich Panikstörungen erwiesen, ist jedoch bei der Detektion globaler Angststörungen weniger sensitiv. Trotzdem kann er bei Therapiestudien sinnvoll angewendet werden. Problematisch bezüglich des STAI ist, dass sich die Erhebung der Stateangst nur auf den aktuellen Zeitpunkt bezieht, so dass Panikstörungen außerhalb einer Attacke unterschätzt werden können. Obwohl das STAI nicht alle wichtigen Symptome bezüglich Panik- und globalen Angsterkrankungen, die bei Morbus Parkinson dominieren, abfragt, kann es für die Therapieevaluation durchaus Anwendung finden. Von Vorteil für die vorliegende Untersuchung ist, dass das STAI kaum Überschneidungen mit somatischen oder kognitiven Symptomen des Morbus Parkinson aufweist, sodass eine Verbesserung im STAI unabhängig von einer Besserung der Parkinsonsymptome betrachtet werden kann. Es muss

darauf hingewiesen werden, dass alle Skalen zur Erhebung von Ängstlichkeit Items beinhalten, die mit depressionstypischen Symptomen Überlappungen aufweisen und dass ihr Einfluss auf das Outcome in der Beurteilung von Ängstlichkeit noch nicht evaluiert wurde (Leentjens et al., 2008).

Zur Klärung der reduzierten Ängstlichkeit gibt es unterschiedliche Hypothesen. Zum einen wird vermutet, dass die vor Operation entstehende Anspannung, die nach Eingriff und Bewältigung des angstauslösenden Ereignisses von den Patienten abfällt, dafür verantwortlich sein könnte. Dies konnte durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden, da hier bei der Ausgangsuntersuchung die Patienten in Erwartung einer Operation sogar weniger ängstlich waren als ihre Kontrollgruppe. Diese Ungleichheit beruht vermutlich auf der Patientenselektion für die THS und könnte eine präoperative Zunahme der Ängstlichkeit kaschieren. Mehrere präoperative Erhebungen um die Dynamik der Angst in Bezug auf das Ereignis Operation zu erfassen oder eine randomisierte kontrollierte Studie würden in diesem Fall Klarheit bringen. Ersterer Vorschlag fand bei der erwähnten Studie von Kalteis und Kollegen (2006) Anwendung. Präoperativ wurden 33 Parkinsonpatienten zu drei Messzeitpunkten mithilfe der SCL-90 untersucht. Die Subskala, zur Erfassung von Angstsymptomen, nahm kurz vor dem Eingriff signifikant zu [ $t(31) = -2.93, p = .01$ ], was als psychische Stressreaktion vor Operation interpretiert wurde.

Ängstlichkeit als Medikamentennebenwirkung und ihre Reduktion nach postoperativer Umstellung des medikamentösen Regimes wäre ebenfalls denkbar. Dagegen argumentieren Higginson und Kollegen (2001), die nach neurochirurgischen Eingriffen eine signifikante Reduktion ängstlicher Symptome nachweisen konnten, ohne dass jedoch Änderungen in der verabreichten potentiell auslösenden Medikation vorlagen. Unsere Ergebnisse zeigen ebenfalls weder zum präoperativen noch zum postoperativen Zeitpunkt einen signifikanten Gruppenunterschied in der verordneten Psychopharmakotherapie, wohl aber bezüglich der Antiparkinsonmedikation. Denkbar wäre eventuell, dass die Reduktion in der Antiparkinsonmedikation für die beobachtete Entwicklung der Ängstlichkeit verantwortlich sein könnte.

Da die separaten Regelkreise des limbischen Systems zur Verarbeitung emotionaler und kognitiver Inhalte sowie zur Regulation von Motorik in den Basalganglien zusammenlaufen und auch anatomisch in enger Nachbarschaft liegen, kann eine Modu-

lation der Informationsverarbeitung durch Läsion oder Ausbreitung elektrischer Impulse über das Zielgebiet hinaus für die beobachteten Effekte verantwortlich sein. Dies zu beurteilen geht über die Interpretationsmöglichkeiten unserer Studienergebnisse hinaus.

#### 4.1.4 Rolle der Tiefen Hirnstimulation bei Ärgerausdruck und Ärgerkontrolle

Es liegen nur wenige Studien vor, die sich mit Ärger als Persönlichkeitseigenschaft und Ärgerausdruck bei Parkinsonpatienten systematisch auseinandersetzen. Eine 2007 veröffentlichte Studie von Macías und Kollegen hat 126 Parkinsonpatienten und 126 Probanden einer nach Alter und Geschlecht parallelisierten Kontrollgruppe zu diesem Thema anhand des STAXI untersucht. Sie fanden heraus, dass die Parkinsonpatienten deutlich geringere Werte im Ärgerausdruck erreichten (Stateärger, Traitärger, nach außen gerichteter Ärger) und ein größeres Ausmaß an Ärgerkontrolle (nach innen gerichteter Ärger und Ärgerkontrolle) aufwiesen.

In der vorliegenden Studie fielen bei Analyse des STAXI signifikante Veränderungen bezüglich des Zustandsärgers und des nach innen gerichteten Ärgers auf. Bei Studienbeginn lagen keine signifikanten Gruppenunterschiede in den Subskalen des STAXI vor. Bei Follow-up schnitt die Gruppe der operierten Probanden [ $M = 13.14$ ,  $SE = 0.60$ ] im Bereich des nach innen gerichteten Ärgers signifikant besser ab als ihre Vergleichsgruppe [ $M = 16.64$ ,  $SE = 1.02$ ,  $t(36.18) = 2.64$ ,  $p = .01$ ,  $r = .40$ ] und im Bereich des Stateärgers war die Verbesserung [ $M = 11.32$ ,  $SE = 0.35$ ] gegenüber den nicht operierten Probanden [ $M = 14.87$ ,  $SE = 0.97$ ,  $t(27.86) = 0.55$ ,  $p = .002$ ,  $r = .55$ ] sogar noch deutlicher. In der Gruppe der operierten Patienten nahm der nach innen gerichteten Ärger im Studienverlauf signifikant ab [ $t(37) = 2.22$ ,  $p = .03$ ,  $r = .35$ ]. Auch das Outcome des Stateärgers verbesserte sich postoperativ signifikant [ $t(37) = 2.17$ ,  $p = .04$ ,  $r = .34$ ]. In der Kontrollgruppe ließen sich im Studienverlauf keine signifikanten Mittelwertveränderungen in den Subskalen des STAXI ausmachen.

Im Mittelwertvergleich der STAXI-Differenzen beider Studiengruppen zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt in Bezug auf den Zustandsärger. Die Patienten, die ein

System zur THS implantiert bekommen hatten, wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Reduktion des mittleren Punktwertes [ $t(59) = -2.86, p = .01, r = .35$ ] auf der Stateärgerskala auf.

Die Literaturrecherche ergab keine systematischen Studien, die sich mit Ärgerausdruck und Ärgerkontrolle bei Parkinsonpatienten mit THS auseinandersetzen. In einem Fallbericht wird von einem Patienten berichtet, der nach THS des STN episodisch aggressive Verhaltensauffälligkeiten mit gestörter Impulskontrolle und verminderter Ärgerkontrolle entwickelte, die wahrscheinlich mit dem Anschalten des Stimulus zusammenhängen (Sensi et al., 2004).

Ähnliche Ereignisse traten in unserer Studienpopulation nicht auf. Es ergab sich hingegen eine deutliche Reduktion des Zustandsärgers sowie des nach innen gerichteten Ärgers in der Gruppe, die sich einer THS unterzog.

Trotzdem wäre es denkbar, dass es im Einzelfall im Rahmen einer Elektrodendislokation oder durch Ausbreitung elektrischer Impulse über die Zielstruktur hinaus auf benachbarte Fasern des limbischen Systems, die sich regulierend auf Affektkontrolle und emotionales Verhalten auswirken, zu oben genannten Komplikationen kommen könnte.

#### 4.1.5 Tiefe Hirnstimulation und Impulsivität

Eine aktuelle Modellvorstellung in der Forschung schreibt den Basalganglien neben ihrer Funktion zur Regulation motorischer Prozesse und kognitiver Vorgänge eine koordinierende Rolle bei Entscheidungsprozessen zu. Dem STN kommt als zentraler Struktur eine verzögernde Funktion bei der Entscheidungsfindung zu. So wird das Risiko, eine ungewollte Entscheidung zu treffen, reduziert. In Anbetracht dieses Modells wäre es denkbar, dass Läsion oder Stimulation des STN im Rahmen von THS zu einer Beeinträchtigung von Entscheidungsprozessen führen und sich in impulsivem Verhalten äußern könnte (Frank, 2006).

Einige Studien berichten von Störungen der Impulskontrolle im Rahmen dopaminerger Medikation, besonders im Zusammenhang mit Dopaminagonisten (Voon et al., 2007; Weinraub, 2008), was Anlass zur Überlegungen gab, dass eine reduzierte Antiparkinsonmedikation im Rahmen der THS die Impulsivität bei Parkinsonpatienten verbessern könnte.

In der vorliegenden Studie wurde das Konstrukt Impulsivität anhand der BIS untersucht. Zu Studienbeginn sowie bei Follow-up ließen sich keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen in den Mittelwerten der Skalen der BIS feststellen, wobei in der Follow-up Untersuchung die Gruppe der operierten Patienten bezüglich der kognitiven Impulsivität mit mittlerem Effekt tendenziell bessere Ergebnisse [ $t(56) = 1.79, p = .08, r = .23$ ] erzielte als ihre Vergleichsgruppe. Der Studienverlauf zeigte für die Gruppe der operierten Probanden eine signifikante Reduktion des BIS-Mittelwertes auf der Skala der kognitiven Impulsivität [ $t(32) = 2.23, p = .03, r = .37$ ].

Eine kürzlich veröffentlichte Querschnittstudie (Hälbig et al., 2009) vergleicht die Impulsivität von 34 medikamentös behandelten Parkinsonpatienten mit 16 Parkinsonpatienten, die sich einer THS des STN unterzogen anhand der BIS. Es stellte sich heraus, dass die operierten Patienten trotz reduzierter dopaminerger Medikation signifikant höhere BIS-Scores [ $t(48) = -2.33, p = .02$ ] aufwiesen als die Kontrollgruppe, darüber hinaus zeigte sich eine unerwartet hohe Prävalenz (19%) an Störungen der Impulskontrolle.

Da keine präoperativen Ergebnisse vorliegen, kann nicht beurteilt werden, ob durch den Eingriff der THS spezifische Veränderungen bezüglich Impulsivität auftraten und ob sich die Studiengruppen bereits vor Operation signifikant unterschieden. Es scheint denkbar, dass sich impulsivere Probanden eher für eine invasive Behandlung wie die THS entscheiden. Außerdem war die Erkrankungsdauer der Parkinsonpatienten, die sich der THS unterzogen, signifikant länger als in der Vergleichsgruppe, was häufiger mit fortgeschrittenen kognitiven Defiziten einhergeht. Nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Abbau der kognitiven Leistungen eine Zunahme der Impulsivität mit sich bringt.

Eine neuere Studie von Frank und Kollegen (2007) scheint die oben genannte Theorie, nach der der STN bei dynamischer Modulation der Entscheidungsschwelle bei Appetenz-Konflikten eine Rolle spielt, zu bestätigen. Es wurden 17 Parkinsonpatienten mit STN-Stimulation und eine nach Alter parallelisierte Kontrollgruppe von 15 Parkinsonpatienten mit medikamentöser Therapie computerisierten Entscheidungsaufgaben unterzogen. Patienten in der THS-Gruppe zeigten ein impulsiveres Antwortverhalten. Während die Entscheidungsdauer in der Kontrollgruppe mit Konflikt-

stärke einer Entscheidung zunahm, fehlte in der THS-Gruppe bei angeschaltetem Stimulus dieses verzögerte Antwortverhalten, wodurch es häufiger zu Fehlentscheidungen kam.

#### 4.1.6 Tiefe Hirnstimulation und globale Belastung

Bezüglich der grundsätzlichen psychischen Belastung unterschieden sich die beiden Studiengruppen zu Beginn der Untersuchung nur unerheblich. In der Abschlusserhebung fiel die Belastung der operierten Probanden signifikant geringer aus [ $M = .52$ ,  $SE = .08$ ] als in der Kontrollgruppe, bei der sich der GSI tendenziell verschlechterte [ $M = .79$ ,  $SE = .11$ ,  $t(51) = 2.09$ ,  $p = .04$ ,  $r = .28$ ]. Um diesen Sachverhalt genauer zu analysieren, wurden die einzelnen Skalen betrachtet. Zu Beginn der Studie lagen bezüglich der neun Skalenwerte (Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Ängstlichkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Aggressivität, Phobische Angst, Paranoides Denken, Psychotizismus und Depressivität) keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Studiengruppen vor. Bei der Abschlussuntersuchung erreichte die Gruppe der operierten Probanden eine deutliche Verbesserung bezüglich der Skalen „Unsicherheit im Sozialkontakt“ [ $t(26.26) = 2.08$ ,  $p = .05$ ,  $r = .38$ ] und „Ängstlichkeit“ [ $t(50) = 2.64$ ,  $p = .01$ ,  $r = .35$ ], was durchaus auf eine weniger offensichtliche Symptomatik der motorischen Erkrankung im Rahmen der Behandlung mit THS zurückgeführt werden könnte. Auch eine knapp nicht mehr signifikante Reduktion im Outcome der Skala „Paranoides Denken“ [ $t(49) = 1.86$ ,  $p = .07$ ,  $r = .26$ ] fiel auf. Es wäre zu überlegen, ob dieser Effekt mit einer Reduktion der dopaminergen Medikation in Zusammenhang stehen könnte. Durch Differenzbildung zwischen den Skalenwerten der beiden Messzeitpunkte ließ sich in keiner der Unterskalen ein signifikanter Haupteffekt nachweisen.

Bereits bei Studienbeginn zeigte sich ein bedeutender Gruppenunterschied im PSDI-Mittelwert. Die operierten Patienten wiesen von vornherein eine geringere Antwortintensität [ $M = 1.44$ ,  $SE = 0.07$ ] als die Kontrollgruppe [ $M = 1.77$ ,  $SE = 0.10$ ,  $t(50) = 2.89$ ,  $p = .01$ ,  $r = .38$ ] auf. Dieser anfängliche Gruppenunterschied lässt sich eventuell auf den Selektionsprozess der Patienten für die THS zurückführen, in dessen Verlauf beispielsweise eine ausgeprägte psychiatrische Komorbidität zum Ausschluss führen kann. Bei der Follow-up Untersuchung ging dieser signifikante Unterschied

verloren, was sich zum Teil durch die bei Studienabschluss im Mittel deutlich geringere globale Belastungstendenz der operierten Patienten im Vergleich zu ihrer rein medikamentös eingestellten Kontrollgruppe sowie dem PST-Outcome ergibt. Am Studienendpunkt war der Anteil der Symptome, bei denen eine Belastung vorlag, bei den Patienten, die sich der THS unterzogen, deutlich geringer [ $M = 29.27$ ,  $SE = 3.53$ ] als in der Kontrollgruppe [ $M = 42.60$ ,  $SE = 4.74$ ,  $t(51) = 2.28$ ,  $p = .03$ ,  $t = .30$ ], was sich durch den Wegfall bzw. eine deutliche Reduktion somatischer Beschwerden sowie der Überwindung der mit dem Eingriff der THS verbundenen Ängste erklären ließe.

Im Falle der nicht operierten Gruppe ergab sich im Einzelvergleich der Mittelwerte eine signifikante Reduktion des PSDI von Studienbeginn [ $M = 1.77$ ,  $SE = 0.10$ ] bis zur Abschlussuntersuchung [ $M = 1.55$ ,  $SE = 0.08$ ,  $t(19) = 3.28$ ,  $p = .004$ ,  $r = .60$ ] sowie eine signifikante Zunahme des PST-Mittelwertes von Eintrittsuntersuchung [ $M = 32.90$ ,  $SE = 4.89$ ] bis Follow-up [ $M = 42.60$ ,  $SE = 4.74$ ,  $t(19) = -3.04$ ,  $p = .01$ ,  $r = .57$ ]. Beide Veränderungen beruhen auf einem Effekt großer Stärke, da  $r > .50$  in beiden Konstellationen. In der Gruppe der operierten Probanden fielen hingegen keine signifikanten Veränderungen im Studienverlauf auf.

Der Mittelwertvergleich der Differenzen von prä- und postoperativen globalen Kennwerten ergab signifikante Haupteffekte bezüglich des PSDI sowie des PST, die sich umgekehrt proportional verhalten. Der Unterschied in der Antwortintensität zwischen den Studienpopulationen war zu Beginn der Untersuchung signifikant. Während sich die Patienten, die ein System zur THS implantiert bekommen hatten, im PSDI eher verschlechterten [ $M = -0.20$ ,  $SE = 0.08$ ], konnte sich die Kontrollgruppe tendenziell verbessern [ $M = 0.06$ ,  $SE = 0.07$ ,  $t(51) = 2.11$ ,  $p = .04$ ,  $r = .29$ ]. Ein Erklärungsansatz hierfür wäre, dass im Rahmen der reduzierten globalen Belastung in der Gruppe der operierten Probanden einzelne Symptome subjektiv mehr in den Vordergrund treten und dadurch stärker gewichtet werden. Andersherum verhielt es sich mit dem Anteil der Symptome, bei denen eine Belastung vorlag. Während sich die operierten Probanden im PST tendenziell verbesserten [ $M = 3.82$ ,  $SE = 2.57$ ], verschlechterte sich die Kontrollgruppe in diesem Bereich deutlich [ $M = -9.70$ ,  $SE = 3.19$ ,  $t(51) = -3.27$ ,  $p = .002$ ,  $r = .42$ ].



Keiser und Kollegen (2008) untersuchten bei 33 Parkinsonpatienten, die sich einer THS des STN unterzogen, die Beeinträchtigung durch somatische und psychosoziale Symptome anhand der SCL-90 vor Operation sowie drei, sechs, zwölf und 36 Monate nach dem Eingriff. Sie fanden im Mittel reduzierte Scores bezüglich der globalen Belastungstendenz [ $F = 10.14, p < .001$ ] sowie in den Skalen Somatisierung [ $F = 14.04, p < .001$ ], Zwanghaftigkeit [ $F = 4.08, p = .008$ ], Unsicherheit im Sozialkontakt [ $F = 11.32, p < .001$ ], Depressivität [ $F = 7.66, p < .001$ ], phobische Angst [ $F = 14.40, p < .001$ ] und Psychotizismus [ $F = 5.40, p = .001$ ] bis ein Jahr postoperativ, die bei einer Kontrolle nach drei Jahren eine Tendenz zur Rückkehr zum Ausgangswert zeigten und sich nur bezüglich der Skala phobische Angst und Somatisierung weiterhin signifikant unterhalb des Ausgangswertes ansiedelten. Einen Zusammenhang des psychosozialen Outcomes und der verbesserten Motorik schlossen sie aus, da sich Stimmung und Wohlbefinden trotz konstanter motorischer Symptome wieder verschlechterten. Sie erklärten sich das Ergebnis teilweise dadurch, dass von der neuen postoperativen Ausgangssituation auch minimale Verschlechterungen der Erkrankung als stärkerer Verlust empfunden wurden. In der 2006 publizierten Studie von Kalteis und Kollegen wurden ebenfalls 33 Parkinsonpatienten vor und nach bilateraler Elektrodenimplantation im STN anhand der SCL-90 untersucht. Signifikante Verbesserungen bezüglich der globalen Belastungstendenz [ $F = 8.22, p = .01$ ], phobischer Angst [ $F = 12.40, p = .001$ ], Somatisierung [ $F = 18.00, p < .001$ ] sowie eine knapp nicht mehr signifikante Verbesserung bezüglich der Unsicherheit im Sozialkontakt [ $F = 6.43, p = .02$ ] konnten bestätigt werden. Zusätzlich reduzierte sich der Anteil der Symptome, bei denen eine Belastung vorlag, erheblich [ $F = 12.19, p = .002$ ]. Eine signifikante Reduktion bezüglich Unsicherheit im Sozialkontakt und paranoider Angst konnten wir in unserer Studie bestätigen. Es gilt zu bedenken, dass sich die von uns untersuchte Gruppe anders als bei den eben zitierten Studien aus Patienten unterschiedlicher Hauptdiagnosen zusammensetzt und die Elektrodenlokalisierung im Rahmen des Eingriffs variiert. Eventuell sind die Unterschiede in den Ergebnissen auch auf die ungleiche Struktur der untersuchten Gruppen zurückzuführen.

#### 4.1.7 Tiefe Hirnstimulation und Lebensqualität

Morbus Parkinson führt durch Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten, durch Probleme im sozialen Umgang sowie behandlungsbedingten Komplikationen zu einer eingeschränkten Lebensqualität, die sich mit zunehmender Dauer und Schwere der Erkrankung verschlechtert. In den letzten Jahren sind einige Studien erschienen, die belegen, dass THS allgemein eine sichere Methode ist, die sowohl eine Verbesserung motorischer Symptome als auch der Lebensqualität mit sich bringt, unabhängig davon, ob allgemeine Tests wie der Short Form-36 Health Survey (SF-36) oder spezielle Tests für Parkinsonpatienten wie der Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) verwendet wurden.

Die vorliegende Studie ist die einzige, welche die FLZ zur Evaluation der Lebensqualität bei THS heranzieht. Die Probanden, die sich einer THS unterzogen, schnitten in allen drei Testmodulen besser ab als die Vergleichsgruppe. Bezüglich der allgemeinen Lebenszufriedenheit lag die mittlere gewichtete Zufriedenheit bei den operierten Probanden [ $M = 59.37$ ,  $SE = 6.15$ ] deutlich über dem Ergebnis der Kontrollgruppe [ $M = 33.68$ ,  $SE = 6.96$ ,  $t(56) = -2.74$ ,  $p = .01$ ,  $r = .34$ ]. Auch bei der gesundheitsbezogenen Lebenszufriedenheit [ $M = 43.03$ ,  $SE = 7.65$ ] sowie der die Bewegungsstörung betreffenden Lebenszufriedenheit [ $M = 66.97$ ,  $SE = 10.70$ ] schnitt die operierte Gruppe erheblich besser ab als die Vergleichsgruppe [ $M = 12.97$ ,  $SE = 7.45$ ,  $t(56) = -2.72$ ,  $p = .01$ ,  $r = .34$ ;  $M = 21.59$ ,  $SE = 12.55$ ,  $t(56) = -2.75$ ,  $p = .01$ ,  $r = .34$ ].

Witt und Kollegen verglichen 2008 in einer randomisierten, kontrollierten Studie 60 Parkinsonpatienten, die sich einer THS des STN unterzogen, mit 63 Parkinsonpatienten die bestmögliche medikamentöse Therapie erhielten. Der mittlere Unterschied in der Veränderung des Gesamtindex [ $M = 10.16$ ,  $p = .0001$ ,  $r = .60$ ] des PDQ-39 zwischen den beiden Gruppen zeigte, dass die Lebensqualität der operierten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe nach sechs Monaten signifikant besser war. Auch das Outcome bezüglich der mittleren Veränderung im SF-36 zwischen den beiden Gruppen war besonders bezüglich der körperlichen Aspekte der Lebensqualität [ $M = 16.55$ ,  $p = .0001$ ,  $d = .50$ ] aber auch der psychologischen Aspekte [ $M = 9.74$ ,  $p = .02$ ,  $d = .50$ ] eindeutig. Vor allem die Besserung der motorischen Funktion sowie die Reduktion von Dyskinesien schienen für den Hauptanteil der verbesserten Lebensquali-

tät verantwortlich zu sein. Die leichte exekutive Dysfunktion und auch eine moderate kognitive Verschlechterung hatten hingegen keinen Einfluss auf die Subitems Kognition und Kommunikation des PDQ-39. Ähnliches ergab auch der Paarvergleich von 156 Patienten mit STN-Stimulation bzw. optimaler medikamentöser Therapie in der Studie von Deuschel und Kollegen, 2006. Die Lebensqualität der THS-Gruppe verbesserte sich sechs Monate nach Eingriff deutlich [ $M = 9.5$ ,  $SD = 15.3$ ,  $p = .02$ ], während sich die Kontrollgruppe tendenziell sogar verschlechterte [ $M = -0.2$ ,  $SD = 11.2$ ,  $p = .02$ ]. Die Ergebnisse der prospektiven, randomisierten und kontrollierten Untersuchung von Weaver und Kollegen 2009, die 61 Parkinsonpatienten mit GPI-Stimulation und 60 Patienten mit Elektrodenlokalisation im STN mit einer Kontrollgruppe von 134 Parkinsonpatienten verglich, ergaben sogar eine Verbesserung der Lebensqualität in fast allen Subskalen des PDQ-39, mit Ausnahme der Skala „soziale Unterstützung“. Besonders schienen sich die physischen Aspekte der Lebensqualität im Rahmen der THS zu verbessern (Drapier et al., 2005; Just & Ostergaard, 2002; Kupsch et al., 2006; Lozano et al., 2004; Martínez-Martín, 2002; Siderowf et al., 2006). Bei 14 Parkinsonpatienten mit STN-Stimulation konnten Lozano und Kollegen 2004 auch Langzeiterfolge nach einem und nach zwei Jahren vorweisen, mit einer 62%-igen Verbesserung der Lebensqualität im PDQ-39. Sie stellten außerdem eine Korrelation der verbesserten Lebensqualität mit dem motorischen Erfolg, gemessen anhand der Subskala III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale, fest [ $r = .7$ ,  $p = .006$ ]. 48% der Veränderung im PDQ-39 ließen sich durch die Verbesserung der motorischen Symptome erklären.

Die in unserer Studie verwendeten FZL eignen sich besonders für die Erfassung der Lebensqualität, da sie eine subjektive Gewichtung der Subitems ermöglichen. Da keine Ausgangswerte bezüglich der Lebensqualität zu Studienbeginn vorliegen, können wir nicht sicher darauf schließen, dass der Gruppenunterschied in der Lebensqualität tatsächlich auf die Operation zurückzuführen ist oder ob bereits bei Studienbeginn ein signifikanter Gruppenunterschied vorlag. Die befragten Patienten waren überwiegend zufrieden mit dem Therapieergebnis und 87% der operierten Patienten würden sich, wenn sie noch einmal die Wahl hätten, wieder für eine Operation entscheiden.

## 4.2 Methodische Limitationen der Arbeit

Die Schwäche der vorliegenden Studie liegt besonders in ihrem Design. Die Studie qualifiziert sich gegenüber anderen Studien zu diesem Thema durch ihren kontrollierten und prospektiven Aufbau. Jedoch fand die Therapiezuweisung nicht randomisiert statt, da wir es für ethisch nicht vertretbar hielten, die Studienpatienten nach dem Zufallsprinzip einer Therapiegruppe zuzuordnen und ihnen somit eventuell die bestmögliche Therapie für ihren individuellen Fall vorzuenthalten. Damit gingen wir das Risiko ein, dass signifikante Gruppenunterschiede bereits zu Studienbeginn vorlagen, was bezüglich der Merkmale Alter, Traitangst, PSDI-Mittelwert, Schulbildung, THS-Empfehlung und Parkinson-Typ der Fall war. Diese Unterschiede schränken die Vergleichbarkeit ein und sind daher bei der Interpretation zu berücksichtigen. Dennoch fanden sich in den meisten psychometrischen Tests keine signifikanten Gruppenunterschiede, sodass Veränderungen im Studienverlauf sehr wahrscheinlich auf die unterschiedliche Behandlung zurückgeführt werden können. Ob die globale Verbesserung der psychiatrischen Symptome allein auf die Intervention der THS, auf eine intensivere Zuwendung im Rahmen der Therapie oder auf eine postoperative Umstellung der Medikation zurückzuführen ist, bleibt offen.

Da die Abschlussuntersuchungen im Mittel 13 Monate nach der Operation stattfanden, ist unklar, ob sich die psychiatrischen Symptome zu einem späteren Zeitpunkt wieder dem Ausgangswert annähern, wie es einige Studien mit einem späteren Follow-up beschrieben haben (Funkiewiez et al., 2004; Kaiser et al., 2008).

Auch kann eine Konfundierung der Ergebnisse durch eventuell selektive Follow-up Untersuchung im Rahmen der unvollständigen Rückmeldung nicht ausgeschlossen werden. Es fiel auf, dass der Anteil der Patienten, die eine THS erhalten hatten, unter den Rückmeldungen deutlich höher war als der Anteil der Patienten, die weiterhin rein medikamentös behandelt wurden. Der Verdacht liegt nahe, dass die geringere Rückmeldung der nicht operierten Patienten im Zusammenhang mit einer größeren Therapieunzufriedenheit stehen könnte.

Bezüglich der Durchführung der psychometrischen Tests ist kritisch zu bedenken, dass der relativ große Umfang an unterschiedlichen Tests die Gewissenhaftigkeit und Konzentration beim Ausfüllen eventuell negativ beeinflusst haben könnte, was auch die große Anzahl an nicht auswertbaren Exemplaren wegen eines zu hohen Anteils

an fehlenden Werten zu bestätigen scheint. Des Weiteren enthalten die Skalen des STAI und des STAXI Items, die Verhaltensweisen beschreiben, die stark von sozialer Erwünschtheit abhängig sind, weshalb es in diesem Fall sinnvoll gewesen wäre, eine zusätzliche Skala beizufügen, die eine Antworttendenz in Richtung sozialer Erwünschtheit kontrolliert. Auch ein starker Therapiewunsch kann durchaus Einfluss auf das Ergebnis psychometrischer Tests nehmen. Wegen des ohnehin schon großen Umfangs an auszufüllenden Fragebögen verzichteten wir auf diese zusätzliche Skala, um den Aufwand für die Probanden minimal zu halten.

## 4.2 Zusammenfassende Bewertung und Gewichtung der Studie

Trotz ihrer methodischen Mängel ist die vorliegende Studie in ihrer Durchführung den meisten Studien, die sich mit der gleichen Fragestellung auseinandersetzen, überlegen. Sie ermöglicht durchaus, unsere Hypothese zu beantworten: Die Behandlung mit THS geht mit signifikanten psychiatrischen Veränderungen einher. Global betrachtet ließ sich eine signifikante Verbesserung psychiatrischer Parameter im Vergleich zu einer Kontrollgruppe etwa 13 Monate postoperativ nachweisen. Dies lässt den Rückschluss zu, dass THS in der Behandlung von Bewegungsstörungen aus psychiatrischer Sicht eher positiv zu bewerten ist. Hieraus wird die klinische Bedeutung der Studie deutlich.

Ob sich die positiven psychiatrischen Veränderungen auch längerfristig auswirken, kann die vorliegende Studie nicht beantworten, dafür wäre ein weiteres Follow-up z.B. nach drei Jahren erforderlich. Auch die Sicherheit der THS bezüglich kognitiver Aspekte bleibt umstritten und kann im Rahmen unserer Studie nicht beantwortet werden. Wie sich die THS auf dem Gebiet der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen etablieren wird und welche Folgen dies mit sich bringt, muss durch weitere Studien untersucht werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Bei fortgeschrittener motorischer Basalganglienerkrankung hat sich die THS als wirksame Therapie etabliert, sie bessert sowohl motorische Funktionen und Fluktuationen, als auch Levodopa-induzierte Dyskinesien nachweislich (Herzog et al., 2003). In einigen Studien und Einzelfallberichten wurden postoperativ auftretende psychiatrische Komplikationen beschrieben, die von akut stimulationsbedingten Symptomen wie fröhlichem Gelächter, Aggressionen, manischen oder depressiven Zuständen bis zu Spätkomplikationen in Form von Euphorie, Hypomanie, Depression oder Apathie reichten. Es werden in der Literatur zahlreiche Hypothesen im Hinblick mögliche Ursachen diskutiert: Prämorbidität, direkte Folgen des operativen Eingriffs, die Stimulation an sich, Änderungen in der Medikation oder psychosoziale Anpassungsprobleme. Auch finden sich psychiatrische Symptome häufig als Komorbidität bei Morbus Parkinson. Welche Bedeutung diese prämorbidität psychiatrische Belastung in der Pathophysiologie postoperativ auftretender psychiatrischer Veränderungen hat und ob sie eher einen Risikofaktor darstellen oder durch THS und eine Medikamentenreduktion in Folge verbessert werden können, bleibt unklar. Ziel unserer Untersuchung war festzustellen, ob und in welchem Ausmaß die Behandlung mit THS mit psychiatrischen Veränderungen einhergeht. Dies realisierten wir anhand einer prospektiven, kontrollierten Studie, bei der psychische Symptome wie Depressivität, Ängstlichkeit, Ärger, Impulsivität und Lebensqualität von 49 Patienten mit motorischen Basalganglienerkrankungen sowohl vor dem Eingriff mit THS als auch durchschnittlich 13 Monate danach psychometrisch erfasst und mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe von 47 rein medikamentös behandelten Patienten verglichen wurden. Es ergaben sich in der Gruppe, die sich der THS unterzog, mäßige, jedoch signifikante Verbesserungen bezüglich Depressivität, situationsbezogener Angst, kognitiver Impulsivität, globaler Belastung, sowie des nach innen gerichteten und situationsbezogenen Ärgers im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Auch in den postoperativ erhobenen Skalen zur Lebensqualität schnitten die operierten Probanden signifikant besser ab. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Behandlung mit THS psychiatrische Veränderungen im positiven Sinne nach sich zieht und als psychiatrisch weitgehend sichere Methode betrachtet werden kann. Im Wissen um die methodischen Limitationen ist die vorliegende Studie als klinisch relevant zu betrachten. Nicht eindeutig zu klären ist, ob die nachgewiesenen positiven Effekte tatsächlich nur auf dem Eingriff bzw. der Stimulation beruhen oder durch Linderung motorischer Komplikationen, intensiverer Zuwendung im Rahmen der Therapie oder durch eine postoperative Umstellung der Medikation mitbestimmt werden.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- Alesch, F. & Mullett, K. (2004) Die Geschichte der tiefen Hirnstimulation. In: Krauss, J. K. & Volkmann, J. (Hg.) Tiefe Hirnstimulation. Steinkopff Verlag, Darmstadt, S. 1-14
- Anderson V.C., Burchiel K. J., Hogarth P., Favre J., Hammerstad J. P. (2005) Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 62: 554-560
- Appleby B. S., Duggan P. S., Regenberg A., Rabins P. V. (2007) Psychiatric and Neuropsychiatric Adverse Events Associated with Deep Brain Stimulation: A Meta-analysis of Ten Years' Experience. *Mov Disord*, 22: 1722-1728
- Barratt E. S. (1994) Impulsiveness and aggression. In: Monahan J., Stedman H. (eds.) Violence and mental disorder: developments in risk assessment. University of Chicago Press, Chicago, pp. 61-79
- Benabid A. L. (2007) What the future holds for deep brain stimulation. *Expert Rev Med Devices*, 4: 895-903
- Benabid A. L., Chabardes S., Mitrofanis J., Pollak P. (2009) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 8: 67-81
- Bejjani B.-P., Damier P., Arnulf I., Thivard L., Bonnet A.-M., Dormont D., Cornu P., Pidoux B., Samson Y., Agid Y. (1999) Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med*, 340: 1476-1480
- Beurrier C., Bioulac B., Audin J., Hammond C. (2001) High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol*, 85: 1351-1356
- Black D. W. (1982) Psychosurgery. *South Med J*, 75: 453-458
- Bridges, P. K. & Bartlett, J. R. (1977) Psychosurgery: Yesterday and Today. *Br J Psychiatry*, 131: 249-260
- Castelli L., Perozzo P., Zibetti M., Crivelli B., Morabito U., Lanotte M., Cossa F., Bergamasco B., Lopiano L. (2006) Chronic Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus for Parkinson's Disease: Effects on Cognition, Mood, Anxiety and Personality Traits. *Eur Neurol*, 55: 136-144
- Castelli L., Zibetti M., Rizzi L., Caglio M., Lanotte M., Lopiano L. (2008) Neuropsychiatric symptoms three years after subthalamic DBS in PD patients. *J Neurol*, 255: 1515-1520
- Cavanna A. E., Servo S., Monaco F., Robertson M. M. (2009) The behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 21: 13-23.
- Ceballos-Baumann, A. (2004) Pathophysiologie der Basalganglien. Krauss, J. K. & Volkmann, J. (Hg.) Tiefe Hirnstimulation. Steinkopff Verlag, Darmstadt, S. 64-66

- Crawford M. P., Fulton F. J., Jacobsen C. F. (1948) Frontal lobe ablation in chimpanzee: A resumé of "Becky" and "Lucy". *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 27: 3-59
- Daniele A., Albanese A., Contarino M. F., Zinzi P., Barbier A., Gasparini F., Romito L. M. A., Bentivoglio A. R., Scerrati M. (2003) Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74: 175-182
- Detante O., Vercueil L., Thobois S., Broussolle E., Costes N., Lavenne F., Chabardes S., Lebars D., Vidailhet M., Benabid A. L., Pollak P. (2004) Globus pallidus internus stimulation in primary generalized dystonia: a H215O PET study. *Brain*, 127: 1899-1908
- Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P., Volkmann J., Schäfer H., Bötzel K., Daniels C., Deuschländer A., Dillmann U., Eisner W., Gruber D., Hamel W., Herzog J., Hilker R., Klebe S., Kloß M., Koy J., Krause M., Kupsch A., Lorenz D., Lorenzl S., Mehdorn H. M., Moringlane J. R., Oertel W., Pinsker M. O., Reichmann H., Reuß A., Schneider G.-H., Schnitzler A., Steude U., Sturm V., Timmermann L., Tronnier V., Trottenberg T., Wojtecki L., Wolf E., Poewe W., Voges J. (2006) A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*, 355: 896-908.
- Donald, W. & Black, B. A. (1982) Psychosurgery. *South Med J*, 75: 453-458
- Dostrovsky J. O., Levy R., Wu J. P., Hutchinson W. D., Tasker R. R., Lozano A. M. (2000) Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol*, 84: 570-574
- Drapier S., Raoul S., Drapier D., Leray E., Lallement F., Rivier I., Sauleau P., Lajat L., Edan G., Vérin E. (2005) Only physical aspects of quality of life are significantly improved by bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*, 252: 583-588
- Ellis T. L. & Stevens A. (2008) Deep brain stimulation for medically refractory epilepsy. *Neurosurg Focus*, 25: 1-11
- Field, A. (2005) Everything you ever wanted to know about statistics: Wright DB., Breakwell G., de Leeuw J., O'Muirheartaigh C., Saris W., Schuman H., van Meter K (eds.) *Discovering Statistics Using SPSS*. SAGE Publications, London, Thousand Oaks, New Delhi, pp. 32-34
- Fields J. A., Tröster A. I., Woods S. P., Higginson C. I., Wilkinson S. B., Lyons K. E., Koller W. C., Pahwa R. (2003) Neuropsychological and quality of life outcomes 12 month after unilateral thalamic stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*, 74: 305-311
- Fitzgerald P. (2008) Brain stimulation techniques for the treatment of depression and other psychiatric disorders. *Australas Psychiatry*, 16: 183-190
- Franke G. H. (2002) SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis. 2. Aufl. Beltz, Göttingen



- Frank M. J. (2006) Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw*, 19:1120-1136.
- Frank M. J., Samanta J., Moustafa A. A., Sherman S. J. (2007) Hold Your Horses: Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism. *Science*, 318: 1309-1312
- Funkiewiez A., Ardouin C., Caputo E., Krack P., Fraix V., Klingler H., Chabardes S., Foote K., Benabid A. L., Pollak P. (2004) Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behavior in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*,75: 834-839
- Gelb, D. J., Olivier, E., Gilman, S. (1999) Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 56,: 33-39
- Greenberg B. D., Gabriels L. A., Malone D. A., Rezai A. R., Friehs G. M., Okun M. S., Shapira N. A., Foote K. D., Cosyns P. R., Kubu C. S., Malloy P. F., Salloway S. P., Giffakis J. E., Rise M. T. Machado A. G., Baker K. B., Stypulkowski P. H., Goodman W. K., Rasmussen S. A., Nuttin B. J. (2008) Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*, 20: 1-16
- Greenberg B. D., Malone D. A., Friehs G. M., Rezai A. R., Kubu C. S., Malloy P. F., Salloway S. P., Okun M. S., Goodman W. K., Rasmussen S. A. (2006) Three-Year Outcomes in Deep Brain Stimulation for Highly Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31: 2384-2393
- Hälbig T. D., Tse W., Frisina P. G., Baker B. R., Hollander E., Shapiro H., Tagliati M., Koller W. C., Olanow C. W. (2009) Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 16: 493-497
- Hautzinger M., Bailer M., Worall H., Keller F. (1994) Beck-Depressions-Inventar, BDI. 1. Aufl. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto
- Henrich G. & Herschbach P. (2000) Questions on Life Satisfaction (FLZM) – A Short Questionnaire for Assessing Subjective Quality of Life. *European Journal of Psychological Assessment*, 16: 150-159
- Herpertz S. & Saß H. (1997) Impulsivität und Impulskontrolle. Zur psychopathologischen Konzeptionalisierung. *Nervenarzt*, 68: 171-183
- Herzog J., Volkmann J., Krack P., Kopper F., Pötter M., Lorenz D., Steinbach M., Klebe S., Hamel W., Schrader B., Weinert D., Müller D., Mehdorn H. M., Deuschl G. (2003) Two-Year Follow-Up of Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 18: 1332-1337
- Hessel A., Geyer M., Brähler E. (2001) Psychiatric problems in the elderly - standardization of the Symptom check List SCL-90-R in patients over 60 years of age. *Z Gerontol Geriatr*, 34: 498-508
- Higginson C. I., Fields J. A., Tröster A. I. (2001) Which Symptoms of Anxiety diminish after surgical Interventions for Parkinson's Disease? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 14: 117-121

- Houeto J. L., Mesnage V., Mallet L., Pillon B., Gargiulo M., Tezenas du Moncel S., Bonnet A. M., Pidoux B., Dormont D., Cornu P., Agid Y. (2002) Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72: 701-707
- Iansek R., Rosenfeld J. V., Huxham F. E. (2002) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Med J Aust*, 177: 142-146
- Italian Neurological Society & Italian Society of Clinical Neurophysiology (2003) Guidelines for the Treatment of Parkinson's Disease 2002. The Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurol Sci*, 24: 157-164
- Just H. & Ostergaard K. (2002) Health-Related Quality of Life in Patients with Advanced Parkinson's Disease Treated with Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nuclei. *Mov Disord*, 17: 539-545
- Kaiser I., Kryspin-Exner I., Brücke T., Volc D., Alesch F. (2008) Long-term effects of STN DBS on mood: psychosocial profiles remain stable in a 3-year follow-up. *BMC Neurology*, 8: 43-53
- Kalteis K., Standhardt H., Kryspin-Exner L., Brücke T., Volc D., Alesch F. (2006) Influence of bilateral Stn-stimulation on psychiatric symptoms and psychosocial functioning in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 113: 1191-1206
- Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D. N., Tamma F., Lyons K. E., Pahwa R. Lang A. E., Deuschel, G. (2006) Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Summary and Meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*, 21: 290-304
- Kopell, B. H., Rezai, A. R., Chang J. W., Vitek, J. L. (2006) Anatomy and Physiology of the Basal Ganglia: Implications for Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 21: 238-246
- Krack P., Batir B., Van Blercom N., Chabardes S., Fraix V., Ardouin C., Koudsie A., Limousin P. D., Benazzouz A., LeBas J. F., Benabid A.-L., Pollak P. (2003) Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med*, 349: 1925-1934
- Krack P., Fraix V., Mendes A., Benabid A. L., Pollak P. (2002) Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17: 188-197
- Kringelbach M. L., Jenkinson N., Owen S. L. F., Aziz T. Z. (2007) Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci*, 8: 623-635
- Kuehler A., Henrich G., Schroeder U., Conrad B., Herschbach P., Ceballos-Baumann A. (2003) A novel quality of life instrument for deep brain stimulation in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74: 1023-1230
- Kulisevsky J., Pagonabarraga J., Pascual-Sedano B., García-Sánchez C., Gironell A. (2008) Prevalence and Correlates of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease Without Dementia. *Mov Disord*, 23: 1889-1896

- Kumar R. Lozano A. M., Sime E., Lang A. E. (2003) Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology*, 61: 1601-1604
- Kupsch A., Benecke R., Müller J., Trottenberg T., Schneider G.-H., Poewe W., Eisner W., Wolters A., Müller J.-U., Deuschel G., Pinski M. O., Skogseid I. M., Roeste G. K., Vollmer-Haase J., Brentrup A., Krause M., Tronnier V., Schnitzler A., Voges J., Nikkhah G., Vesper J., Naumann M., Volkmann J. (2006) Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *N Engl J Med*, 355: 1978-1990
- Lang A. E. & Lorenzo A. M. (1998) Parkinson's Disease, First of Two Parts. *N Engl J Med*, 339: 1044-1053
- Laux L., Glanzmann P., Schaffner P., Spielberger C. (1981) Das State-Trait-Angst-Inventar, STAI. 1. Aufl. Beltz, Weinheim
- Leentjens A. F. G., Dujardin K., Marsh L., Martinez-Martin P., Richard I. H., Starkstein S. E., Weintraub D., Sampaio C., Poewe W., Rascol O., Stebbins G. T., Goetz C. G. (2008) Anxiety Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord*, 23: 2015-2025
- Leone M., Franzini A., Broggi G., Bussone G. (2006) Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology*, 67: 150-152
- Lezcano E., Gómez-Esteban J. C., Zarranz J. J., Lambarri I., Madoz P., Bilbao G., Pomposo I., Garibi J. (2004) Improvement in quality of life in patients with advanced Parkinson's following bilateral deep-brain stimulation in subthalamic nucleus. *Eur J Neurol*, 11: 451-454
- Lisanby S. H., Maddox J. H., Prudic J., Devanand D. P., Sackeim H.A. (2000) The Effects of Electroconvulsive Therapy on Memory of Autobiographical and Public Events. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 581-590
- Lozano A. M., Mayberg H. S., Giacobbe P., Hamani C., Craddock R. C., Kennedy S. H. (2008) Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*, 64: 461-467
- Macías Y., Benito-León J., Louis E. D., Cano-Vindel A. (2008) Anger in Parkinson's Disease: A Case-Control Study. *Mov Disord*, 23: 195-199
- Maciunas R. J., Maddux B. N., Riley D. E., Whitney C. M., Schoenberg M. R., Ogrocki P. J., Albert J. M., Gould D. J. (2007) Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg*, 107:1004-1014
- Malone D. A., Dougherty D. D., Rezai A. R., Carpenter L. L., Friehs G. M., Eskandar E. N., Rauch S. L., Rasmussen S. A., Machado A. G., Kubu C. S., Tyrka A. R., Price L. H., Stypulkowski P. H., Giftakis J. E., Rise M. T., Malloy P. F., Salloway S. P., Greenberg B. D. (2009) Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*, 65: 267-275

- Martínez-Martín P., Valldeoriola F., Tolosa E., Pilleri M., Molinuevo J. L., Rumià J., Ferrer E. (2002) Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation and Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 17: 372-377
- Mayberg H. S., Lozano A. M., Voon V., McNeely H. E., Seminowicz D., Hamani W., Schwab J. M., Kennedy S. H. (2005) Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*, 45: 651-660
- McNeely H. E., Mayberg H. S., Lozano A. M., Kennedy S. H. (2008) Neuropsychological Impact of Cg25 Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *J Nerv Ment Dis*, 196: 405-410
- Monitz E. (1937) Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders. *Am J Psychiatry*, 93: 1379-1385
- Montgomery E. B. & Baker K. B. (2000) Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res*, 22: 259-266
- Morrison C. E., Borod J. C., Perrine K., Beric A., Brin M. F., Rezai A., Kelly P., Sterio D., Germano I., Weisz D., Olanow C. W. (2004) Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol*, 19: 165-181
- Obeso J. A., Guridi J., Rodriguez-Oroz M. C., Agid Y., Bejjani P., Bonnet A. M., Lang A. E., Lozano A. M., Kumar R., Benabid A., Pollack P., Krack P., Rehncrona S., Ekberg R., Grabowski M., Albanese A., Scerrati M., Moro E., Koller W., Wilkinson S. B. Pahwa R., Volkmann J. Allert N., Freund H. J., Kulisevsky J., Gironell A., Molet J., Tronnier V., Fogel W., Krause M., Funk T., Kern C., Kestenbach U., Ianssek R., Rosenfeld J., Churchyard A., O'Sullivan D., Pell M., Markus R., Bayes A., Blesa R., Oliver B., Olanow C. W., Germano I. M., Brin M., Jankovic J., Grossman R. G., Ondo W. G., Vitek J. L., Bakay R. A. E., DeLong M. R., Tolosa E., Rumia J., Valldeoriola F., Lang A. M., Lozano A., Koller W. C., Vitek J., Wilkinson S. (2001) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 345: 956-63
- Ondo W., Jankovic J., Schwartz K., Almaguer M., Simpson R. K. (1998) Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology*, 51: 1063-1069
- Østergaard K., Sunde N., Dupont E. (2002) Effects of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Patients with Severe Parkinson's Disease and Motor Fluctuations. *Mov Disord*, 17: 693-700
- Parsons T. D., Rogers S. A., Braaten A. J., Woods S. P., Troster A. I. (2006) Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Lancet Neurol*, 5: 578-588
- Patton J. H., Stanford M. S., Barratt E. S. (1995) Factor structure of the Battatt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol*, 51: 768-774

- Pretto T. E., Dalvi A., Jung Kung U., Penn R. D. (2008) A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. *J Neurosurg*, 109: 405-409
- Reijnders J. S. A. M., Ehrt U., Weber W. E. J., Aarsland D., Leentjens A. F. G. (2008) A Systematic Review of Prevalence Studies of Depression in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 23: 183-189
- Rezai A. R., Machado, A. G., Deoanokar, M., Azmi, H., Kubu, C., Boulis, N. M. (2007) Surgery for Movement Disorders. *Mov Disord*, 62: 809-839
- Ring H. A., Moriarty J., Trimble M.R. (1998) A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64: 601-604
- Schrader, B. & Mehdorn, H. M. (2004). Operative Technik der tiefen Hirnstimulation. In: J. K. Krauss & J. Volkmann (Hrsg.), Tiefe Hirnstimulation. (S. 108-124). Darmstadt: Steinkopff Verlag
- Schrag A. (2004) Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurol*, 251: 795-804
- Schrag A., Barone P., Brown R. G., Leentjens A. F. G., McDonald W. M., Starkstein S., Weintraub D., Poewe W., Rascol O., Sampaio C., Stebbins G. T., Goetz C. G. (2007) Depression Rating Scale in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord*, 22: 1077-1092
- Servello D., Porta M., Brambilla A., Robertson R. R. (2008) Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79: 136-142
- Schlaepfer T. E., Cohen M. X., Frick C., Kosel M., Brodesser D., Axmacher N., Young Joe A., Kreft M., Lenartz D., Sturm V. (2008) Deep Brain Stimulation to Reward Circuits Alleviates Anhedonia in Refractory Major Depression. *Neuropsychopharmacology*, 33: 368-377
- Schneider F., Habel U., Volkmann J., Regel S., Kornischka J., Sturm V., Freund H. J. (2003) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson's disease. *Arch Gen Psychiatry*, 60: 296-302
- Schwenkmezger P., Hodapp V., Spielberger C. D. (1992) Das State-Trait-Ägerausdrucks-Inventar, STAXI. 1. Aufl. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto
- Sensi M., Eleopra R., Cavallo M. A., Sette E., Milani P., Quatrone R., Capone J. G., Tugnoli V., Tola M. R., Granieri E. (2004) Explosive-aggressive behaviour related to bilateral subthalamic stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*, 10: 247-251
- Servello D., Porta M., Sassi M., Brambilla A., Robertson M. M. (2008) Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and Stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79: 136-142

- Siderowf A., Jaggi J. L., Xie S. X., Loveland-Jones K., Leng L., Hurtig H., Colcher A., Stern M., Chou K. L., Liang G., Maccarone H., Simuni T., Baltuch G. (2006) Long-Term Effects of Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation on Health-Related Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 21: 746-753
- Snow, B. J., Tooyama, I., McGeer, E. G. (1993) Human positron emission tomographic [18F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol*, 34: 324-330
- Spiegel E. A., Wycis H. T., Marks M., Lee A. J. (1947) Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science*, 106: 349-350
- Temel Y., Kessels A., Tan S., Topdag A., Boon P., Visser-Vandewalle V. (2006) Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*, 19: 265-275
- Trepel, M. (2004) Basalganglien und assoziierte Strukturen, zentrale Regulation der Motorik. In: Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 3. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena, S. 193-200
- Tronnier V. M., Fogel W., Krause M., Bonsanto M. M., Tronnier J., Heck A., Munkel K., Kunze S. (2002) High Frequency Stimulation of the Basal Ganglia for the Treatment of Movement Disorders: Current Status and Clinical Results. *Minim Invas Neurosurg*, 45: 91-96
- Troster A. I., Fields J. A., Wilkinson S. B., Pahwa R., Miyawaki E., Lyons K. E., Koller W. C., (1997) Unilateral pallidal stimulation for Parkinson's disease: Neurobehavioral functioning before and 3 month after electrode implantation. *Neurology*, 49: 1078-1083
- Urbano F. J., Leznik E., Llinas R. R. (2002) Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies : an in vitro voltage-sensitive dye imaging study. *Thalamus Relat Syst*, 1: 371-378
- Vingerhoets F. J., Villemure J. G., Temperli P., Pollo C., Pralong E., Ghika J. (2002) Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: a two-year follow-up. *Neurology*, 58: 396-401
- Volkman J., Allert N., Voges J., Weiss P. H., Freund H.-J., Sturm V. (2001) Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology*, 56: 548-551
- Voon V., Krack P., Lang A. E., Lozano A. M., Dujardin K., Schüpbach M., D'Ambrosia J., Thobois S., Tamma F., Herzog J., Speelmann J. D., Samanta J., Kubu S., Rossignol H., Poon Y.-Y., Saint-Cy J. A. (2008) A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*, 131: 2720-2728
- Voon V., Kubu C., Krack P., Houeto J.-L., Tröster A. I. (2006) Deep Brain Stimulation: Neuropsychological and Neuropsychiatric Issues. *Mov Disord*, 21: 305-326
- Voon V., Potenza M. N., Thomsen T. (2007) Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 20: 484-492

- Weaver F., Follett K., Hur K., Ippolito D., Stern M. (2005) Deep brain stimulation in Parkinson's disease: a metaanalysis of patients outcomes. *J Neurosurg*, 103: 956-967
- Weaver F. M., Follett K., Stern M., Hur K. Harris C., Marks W. J., Rothlind J., Sagher O., Reda D., Moy C. S., Pahwa R., Burchiel K., Hogarth P., Lai E. C., Duda J. E., Holloway K., Samii A., Horn S., Bornstein J., Stoner G., Heemskerk J., Huang G. D. (2009) Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease. *JAMA*, 301: 63-73
- Weintraub D. (2008) Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 64: 93-100
- Wichmann, T. & DeLong, M. R. (2006) Deep Brain Stimulation for Neurologic and Neuropsychiatric Disorders. *Neuron*, 52: 197-204
- Wind, J. J. & Anderson, D. E. (2008) From prefrontal leukotomie to deep brain stimulation: the historical transformation of psychosurgery and the emergence of neuroethics. *Neurosurg Focus*, 25: 1-5
- Witt K., Daniels C., Reiff J., Krack P., Volkmann J., Onsker M. O., Krause M., Tronnier V., Kloss M., Schnitzler A., Wojtecki L., Bötzel K., Danek A., Hilker R., Sturm V., Kupsch A., Karner E., Deuschl G. (2008) Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomized multicentre study. *Lancet Neurol*, 7: 605-614

## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zu Umsetzung und Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

- Herrn Prof. Dr. med. Ludger Tebartz van Elst, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas sowie die fachliche Betreuung bei den einzelnen Etappen der Arbeit. Das gute Arbeitsklima hat mir geholfen meine Motivation bis zuletzt aufrechtzuerhalten.
- Herrn PD Dr. med. Marcus Pinsker für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.
- Den Patienten und ihren Angehörigen, deren Teilnahme diese Studie überhaupt erst ermöglichte.
- Frau Dr. oec. Maria Michelangeli für die freundliche Überlassung der Syntax zur Auswertung der Symptom-Checkliste.
- Herrn Prof. Dr. med. Andres Ceballos-Baumann und Herrn Dr. rer. soc. Gerhard Henrich für die freundliche Überlassung der verwendeten Module des Messinstrumentes „Fragen zur Lebenszufriedenheit“.
- Dipl. Psych. Sebastian Horn, für die Hilfe zur Selbsthilfe im Umgang mit dem Statistikprogramm SPSS.
- Meiner Familie, die mich in meiner Ausbildung und bei der Doktorarbeit bedingungslos unterstützt und mir Rückhalt gegeben hat.
- Meinen Freunden und besonders Christian Johannes Ambrosch, die an mich geglaubt haben und mir über so manches Tief hinweg geholfen haben.



*Die Seiten 113 und 114 (Lebenslauf) enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.*

