

Aus der Klinik für Neurologie  
(Direktorin: Professorin Dr. med. Daniela Berg)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**KOGNITIVE VERÄNDERUNGEN  
UNTER  
NIEDRIGFREQUENTER STIMULATION  
DES NUCLEUS SUBTHALAMICUS  
BEIM MORBUS PARKINSON**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von

**TILO HEINZ SAUER**

aus Berlin

Kiel 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Karsten Witt, Universitätsklinik für Neurologie am Ev.  
Krankenhaus Oldenburg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Göder, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15.03.2018

**Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung .....	1
1.1 Tiefe Hirnstimulation, insbesondere bei Morbus Parkinson .....	1
1.2 Anatomie, Lage und Funktion des Nucleus subthalamicus.....	1
1.3 Kognitive Veränderungen nach subthalamischer Stimulation bei M. Parkinson .....	3
1.4 Antwortinhibition und der Nucleus subthalamicus .....	4
1.5 Niedrig- und hochfrequente Stimulation des Nucleus subthalamicus.....	6
1.6 Fragestellungen der Studie.....	7
2 Material und Methoden.....	9
2.1 Versuchspersonen.....	9
2.2 Durchführung der Untersuchungen.....	10
2.3 Kognitive Untersuchungen .....	11
2.3.1 Stroop-Test.....	11
2.3.2 Verbales Gedächtnis.....	12
2.3.3 Verbale Flüssigkeit.....	13
2.3.4 Mini Mental Status Test .....	14
2.4 Computergestützte kognitive Untersuchungen .....	14
2.4.1 Versuchsaufbau .....	14
2.4.2 Auswahltest.....	15
2.4.3 Eriksen-Flanker Test .....	15
2.4.4 Go/No-Go Test.....	15
2.4.5 Stopp-Signal-Test.....	16
2.5 Untersuchung der motorischen Funktion.....	18
2.5.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III .....	18
2.5.2 Subjektive Einschätzung der motorischen Funktion.....	18
2.6 Diffusions Modell .....	19
2.7 Statistische Auswertung .....	20
3 Ergebnisse .....	21
3.1 Stroop-Farben Test.....	21
3.2 Verbales Gedächtnis.....	22

3.3	Verbale Flüssigkeit.....	23
3.4	Auswahltest.....	23
3.5	Eriksen Flanker Test.....	26
3.6	Go / No-Go Test.....	27
3.7	Stopp-Signal Test.....	32
3.8	Proaktive Inhibition.....	34
3.9	UPDRS Teil III.....	35
3.10	Subjektive Einschätzung der Beweglichkeit.....	35
4	Diskussion.....	36
4.1	Hypothese 1: Antwortinhibition unter 20 Hz STN-Stimulation.....	36
4.1.1	Auswahltest.....	36
4.1.2	Go/No-Go Test.....	37
4.1.3	Stopp-Signal Test.....	38
4.1.4	Stroop-Farben und Eriksen-Flanker Test.....	39
4.1.5	Proaktive Inhibition.....	40
4.1.6	Fazit.....	40
4.2	Hypothese 2: Verbale Flüssigkeit unter 20 Hz Stimulation.....	41
4.3	Hypothese 3: Verbale Gedächtnisfunktion unter 20 Hz Stimulation.....	41
4.4	Hypothese 4: Motorische Funktion unter 20 Hz Stimulation.....	42
4.5	Limitationen der Studie.....	44
4.6	Interpretation.....	45
5	Zusammenfassung.....	48
6	Literaturverzeichnis.....	50
7	Anhang.....	59
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	59
7.2	Tabellenverzeichnis.....	60
8	Danksagung.....	69
9	Lebenslauf.....	70

**Abkürzungsverzeichnis**

AI	Antwortinhibition ( <i>response inhibition</i> )
bzw.	beziehungsweise
go RT	Reaktionszeit “Go-Vorgang” ( <i>go reaction time</i> )
GPe	Globus pallidus pars externa
GPI	Globus pallidus pars interna
Hz	Hertz
IFG	Gyrus frontalis inferior
MMST	Mini Mental Status Test
ms	Millisekunden
OFF	ausgeschaltetes Stimulationssystem
ON	eingeschaltetes Stimulationssystem (im Kontext dieser Arbeit hochfrequenter STN-Stimulation entsprechend)
prä-SMA	prä-supplementärmotorisches Areal
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SSD	Stoppsignal-Verzögerung ( <i>stop-signal delay</i> )
SSRT	Stoppsignal-Reaktionszeit ( <i>stop-signal reaction time</i> )
STN	Nucleus subthalamicus
u.a.	unter anderem
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VF	verbale Flüssigkeit
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Tiefe Hirnstimulation, insbesondere bei Morbus Parkinson

Die tiefe Hirnstimulation ist ein therapeutisches Verfahren, welches sich insbesondere zur Behandlung von M. Parkinson, essentiellen Tremor und dystonen Erkrankungen etabliert hat. Es erfolgt dabei die elektrische Stimulation ausgewählter Hirnregionen durch eine stereotaktisch einbrachte Elektrode und ein mit dieser verbundenes, üblicherweise subkutan thorakal gelegenes, Stimulationsgerät. Als wirksame Stimulationsorte haben sich beim Morbus Parkinson der Nucleus subthalamicus (STN), der Nucleus ventralis intermedius und der Globus pallidus pars interna (GPi) erwiesen, wobei sich der STN in Europa als Standardzielgebiet etabliert hat.<sup>1</sup> Die Stimulation wird üblicherweise bilateral, kontinuierlich, mit einer Frequenz über 100 Hz, einer Pulsbreite von 60 µs und einer Stromstärke von 1 bis 5 Volt durchgeführt. Bei den genannten Stromstärken wurde eine relevante Funktionsbeeinflussung des umliegenden Hirngewebes in einem Radius von 2 bis 4 mm festgestellt.<sup>2</sup> Mit aktuellen Stimulationssystemen sind eine einfach oder mehrfach monopolare sowie eine bipolare Stimulation möglich.

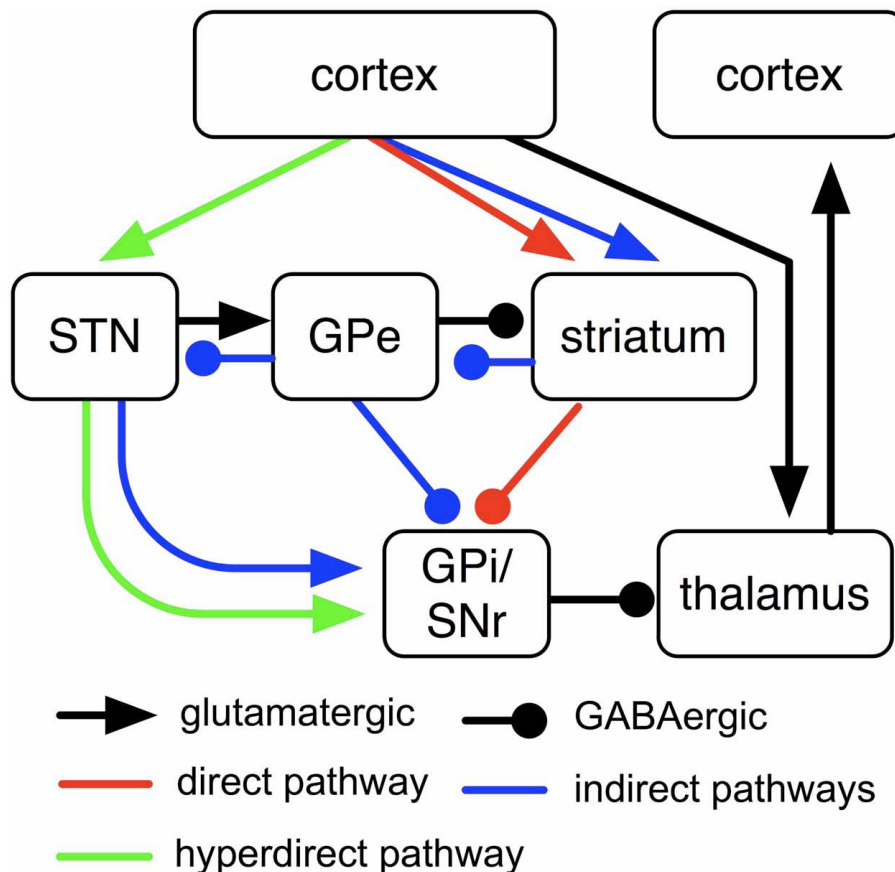
Als Indikation zur tiefen Hirnstimulation gilt ein therapierefraktäres idiopathisches Parkinsonsyndrom, welches ein relevantes Ansprechen auf dopaminerge Medikation zeigt. Die Frage, zu welchem Zeitpunkt des langjährigen Krankheitsverlaufs eine tiefe Hirnstimulation durchgeführt werden sollte, ist derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion.<sup>3-6</sup> Die Wirksamkeit und Sicherheit der STN-Stimulation wurde durch prospektiv-randomisierte Studien belegt.<sup>7, 8</sup> In einer Metanalyse<sup>9</sup> zeigte sich die motorische Funktion nach STN-Stimulation in der UPDRS III (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) um gut 50% gebessert, Fluktuationen und Dyskinesien gingen deutlich zurück. Die dopaminerge Medikation konnte postoperativ um durchschnittlich 55% reduziert werden. Es konnte zudem eine Verbesserung der Lebensqualität in randomisierten Studien nachgewiesen werden.<sup>7, 8</sup>

## 1.2 Anatomie, Lage und Funktion des Nucleus subthalamicus

Der Nucleus subthalamicus (STN) ist ein kleines linsenförmiges Kerngebiet im Diencephalon, das vornehmlich aus glutaminergen Nervenzellen besteht. Die Erstbeschreibung geht auf Jules Bernard Luys<sup>10</sup> im Jahr 1865 zurück. Die durchschnittliche Größe beträgt beim Menschen 3 × 5 × 12 mm.<sup>11</sup> Anatomisch gehört der STN zum Subthalamus. Funktionell wird er den Basalganglien zugeordnet. Eine isolierte Schädigung des STN führt nach Einzelfallbeschreibungen zu einem kontralateralen Hemiballismus.<sup>12</sup> Allerdings werden dem STN neben der motorischen Funktion auch regulierende Einflüsse auf kognitive und emotionale Prozesse zugeschrieben.<sup>13</sup>

Diese zentrale Funktion des STN wird auf seine zahlreichen Verbindungen mit Kortexarealen und benachbarten Kerngebieten zurückgeführt (vgl. Abbildung 1). So bedingt der STN durch seine glutaminergen Efferenzen zum Globus pallidus pars interna (GPi) und zur Substantia nigra pars reticulata (SNr) letztlich eine Verstärkung des inhibitorisch gabaergen Ausgangssignals der Basalganglien.<sup>14</sup> Dieses Ausgangssignal des GPi oder der SNr projiziert

zu den Thalamuskernen und kann über thalamokortikale Bahnen so zu einer kortikalen Hemmung führen. Afferenzen erreichen den STN zum einen inhibitorisch gabaerg vom Globus pallidum externum (GPe), zum anderen excitatorisch glutamnerg aus zahlreichen Kortexarealen. Diese umfassen limbische (anterioren Gyrus cinguli, orbitofrontaler präfrontaler Kortex), kognitive (dorsolateraler präfrontaler Kortex, Gyrus frontalis inferior) und motorische (supplementärmotorischer Kortex, Motorkortex) Territorien.<sup>15</sup> Es bestehen Hinweise für eine anatomische Gliederung des STN in die drei genannten funktionalen Bereiche, jedoch ist die diesbezügliche Studienlage nicht eindeutig.<sup>16-18</sup>



**Abbildung 1:** Basalganglien-Schleifenmodell mit direktem, indirektem und hyperdirektem Signalweg. (nach Bolam et al.<sup>19</sup> und Smith et al., 1998<sup>20</sup>; aus Schroll et al., 2013<sup>21</sup>)

Anhand von anatomischen und tierexperimentellen elektrophysiologischen Erkenntnissen wurde ein Basalganglien-Schleifenmodell entwickelt (vgl. Abbildung 1). Postuliert wird ein Signaltransfer zwischen Kortex und Basalganglien, welcher drei verschiedene Wege beschreiten kann:

Der direkten Signalweg (Kortex → Striatum → GPi/SNr → Thalamus)<sup>22, 23</sup> soll der Umsetzung einer geplanten motorischen Aktion dienen. Das inhibitorische Ausgangssignal der Basalganglien würde im Zuge der Signalkaskade des direkten Weges gemindert, in der Folge eine motorische Aktion ermöglicht.

Als Gegenspieler wird der indirekte Signalweg dargestellt (Kortex → Striatum → GPe → GPi/SNr → Thalamus oder Kortex → Striatum → GPe → STN → GPi/SNr → Thalamus), welcher letztlich den inhibitorischen Basalganglienoutput auf den Thalamus verstärkt. Der indirekte Weg kann eine bereits initiierten bzw. konkurrierend motorischen Aktion supprimieren.<sup>14</sup>

Weiterhin wird ein hyperdirekter Signalweg angenommen (Kortex → STN → GPi/SNr → Thalamus), welcher unter Umgehung des Striatum eine rasche Einflussnahme kortikaler Areale auf den STN ermöglicht.<sup>24, 25</sup> Die Endstrecke entspricht dem indirekten Signalweg und führt zu einer Suppression motorischer Aktivität.

Das beschriebene Basalganglienmodell ermöglicht die Herleitung der klinischen Manifestation bestimmter Bewegungsstörungen bei Kenntnis des Schädigungsorts bzw. des Schädigungsmechanismus.<sup>26</sup> So kommt es z.B. beim Morbus Parkinson zu einer Degeneration der dopaminergen nigro-striatalen Projektionen. Nach einem etablierten pathophysiologischen Modell<sup>27</sup> resultiert hieraus eine Verstärkung des indirekten Weges durch eine vermehrte striatale Hemmung des GPe, welcher dann den STN geringfügiger inhibieren kann. Die folgende „Überaktivität“ des STN führt wiederum zu einer glutaminergen Aktivierung des GPi und damit zu einer Verstärkung des gabaerg inhibitorischen Ausgangssignals der Basalganglien auf die glutaminerg thalamokortikale Projektionen.<sup>28</sup> Die daraus resultierende Minderinnervation kortikal motorischer Areale wird ursächlich für die klinisch manifeste Hypokinese angesehen.

Wie beschrieben, ist der STN sowohl beim indirekten als auch beim hyperdirekten Weg beteiligt. Beide Wege führen letztlich zu einer Hemmung motorischer Kortexareale, so dass der STN als ein Kerngebiet mit hemmendem Einfluss auf die Motorik angesehen wird.<sup>23</sup>

Es wurde bereits erwähnt, dass dem STN auch Einflüsse auf emotionale und kognitive Funktionen zugeschrieben werden. Es wird angenommen, dass dies ebenfalls über die beschriebenen Signalschleifen innerhalb der Basalganglien geschieht, jedoch unterschiedliche kortikale Regionen beteiligt sind.<sup>29</sup>

### **1.3 Kognitive Veränderungen nach subthalamischer Stimulation bei M. Parkinson**

Nach tiefer Hirnstimulation des STN bei Parkinsonpatienten zeigt sich postoperativ keine generelle Verschlechterung der kognitiven Funktionen im Sinne einer Demenz.<sup>7, 30</sup> Jedoch fanden sich subklinische Veränderungen, welche sich insbesondere durch Verschlechterungen von verbaler Flüssigkeit und Exekutivfunktionen darstellten. Diese kognitiven Leistungseinbußen konnten übereinstimmend in mehreren, teils randomisierten, Studien nachgewiesen werden.<sup>7, 30-32</sup> Auch kam es postoperativ vermehrt zu einer Manifestation psychiatrischer Erkrankungen. Diese betrafen vorrangig affektive Störungen wie Hypomanie oder Depression sowie Impulskontrollstörungen wie Spielsucht und Hypersexualität.<sup>13</sup>

Die genauen Ursachen der kognitiven Veränderungen sind nicht abschließend geklärt. Prinzipiell kommen ätiologisch Mikroläsionen im Verlauf der Stimulationselektroden, die



postoperative Reduktion der dopaminergen Medikation sowie direkt die hochfrequente Stimulation des STN in Betracht.<sup>33</sup> Bezüglich der psychiatrischen Komplikationen werden außerdem noch psychosoziale Effekte durch die plötzliche Verbesserung der zuvor langjährig bestehenden motorischen Einschränkungen diskutiert.<sup>29</sup>

Für die Fragestellung der vorliegenden Studie sind die kognitiven Veränderungen von Relevanz, welche direkt auf die hochfrequente Stimulation des STN zurückzuführen sind. Betrachtet man deshalb Untersuchungen, in denen neuropsychologische Tests unter hochfrequenter STN-Stimulation und ausgeschaltetem Stimulationssystem bei denselben Parkinsonpatienten verglichen wurden, zeigt sich ein heterogenes Bild. So konnte unter hochfrequenter STN-Stimulation eine Verschlechterung von Exekutivfunktionen festgestellt werden.<sup>34, 35</sup> Die verbale Flüssigkeit zeigte sich (im Gegensatz zum Vergleich der prä- und postoperativen Patientengruppen) in mehreren Arbeiten von der Stimulationsbedingung nicht signifikant beeinflusst.<sup>36, 37</sup> Bezüglich des Arbeitsgedächtnisses werden sowohl Verbesserungen<sup>37, 38</sup>, als auch Verschlechterungen<sup>34</sup> unter hochfrequenter Stimulation berichtet.

#### 1.4 Antwortinhibition und der Nucleus subthalamicus

Der in neurowissenschaftlichen Publikationen gebräuchliche Begriff der *response inhibition* beschreibt die Fähigkeit, eine bereits initiierte Handlung auf ein bestimmtes Signal hin wieder abzubrechen oder durch eine Alternativhandlung zu ersetzen.<sup>39</sup> Im Folgenden wird *response inhibition* durch den deutschen Begriff der Antwortinhibition (AI) ersetzt. Im alltäglichen Leben finden sich viele Beispiele, in der eine adäquate AI notwendig wird. Zum Beispiel das Anhalten eines Fußgängers bei der Straßenüberquerung, wenn unvorhergesehen ein Auto auftaucht. Die AI wird als ein wichtiger Teil der Exekutivfunktionen angesehen, teilweise wird ihr sogar eine Schlüsselposition eingeräumt.<sup>39-41</sup> Als Messmethoden der AI haben sich der Go/No-Go-Test und der Stopp-Signal-Test etabliert (vgl. Kapitel 2.4.4 und 2.4.5).<sup>40, 42, 43</sup>

Psychiatrische Erkrankungen können die AI beeinflussen. Bei Patienten mit Schizophrenie<sup>44, 45</sup> und ADHS<sup>46</sup> wurde eine Verlängerung der Stoppsignal-Reaktionszeit (SSRT, *signal stop reaction time*) festgestellt, was auf eine verminderte Fähigkeit zur AI hindeutet. Eine Persönlichkeitsstruktur mit erhöhter Impulsivität geht mit einer verlängerten SSRT einher.<sup>47</sup> Ebenfalls liegt beim Morbus Parkinson eine verlängerte SSRT im Vergleich zu Kontrollpersonen vor.<sup>48</sup>

Neuroanatomisch konnten Strukturen des präfrontalen Kortex mit der AI in Zusammenhang gebracht werden. Läsionen<sup>49</sup> oder transkranielle Magnetstimulation<sup>50</sup> im Bereich des rechten Gyrus frontalis inferior (IFG) führten zu einer Verschlechterung der AI. Auch mittels funktioneller Magnetresonanztomographie konnte im rechten IFG während der Durchführung eines Stopp-Signal-Tests eine erhöhte Aktivität festgestellt werden.<sup>51</sup> Eine besondere Bedeutung scheint auch dem Nucleus subthalamicus (STN) bei der AI zuzukommen. Durch funktionelle Magnetresonanztomographie konnte eine Aktivierung des STN während der Stoppvorgänge in einem Signal-Stopp Test festgestellt werden.<sup>52</sup> Im Tierversuch führte eine Läsion des STN zu einer generell verminderten Fähigkeit motorische Handlungen zu

beenden.<sup>53</sup> Aron et al.<sup>54</sup> konnten mittels diffusionsgewichteter Traktographie (*diffusion-weighted imaging tractography*) Verbindungen zwischen dem IFG, dem STN und dem prä-supplementärmotorischen Areal (prä-SMA), während des Stoppvorgangs darstellen. Es wird von den Autoren vermutet, dass diese Verbindungen ein Netzwerk darstellen, mit dem ein rascher Stoppimpuls über den STN vermittelt werden kann. Demnach würde der Stoppimpuls vom IFG zum STN gelangen (hyperdirekter Signalweg), welcher seinerseits durch Projektionen zum GPi<sup>14</sup> ein bereits begonnenes motorisches Programm durch thalamo-kortikale Efferenzen zum prä-SMA beendet.<sup>54, 55</sup>

Bei Parkinsonpatienten wurde die AI unter hochfrequenter STN-Stimulation gegenüber keiner Stimulation verglichen. Es zeigte sich unter hochfrequenter STN-Stimulation eine verminderte Fähigkeit zur AI im Stroop-Test<sup>35, 37, 56</sup>, Go-No/Go Test<sup>34, 57, 58</sup> und Stopp-Signal Test<sup>59</sup>. Ursächlich für die erhöhte Fehlerrate in den genannten Tests wurden von einigen Autoren vorschnelle Fehlentscheidungen unter hochfrequenter STN-Stimulation vermutet. Diese wurden bereits im Tiermodell bei Ratten<sup>60</sup> nach STN Läsion nachgewiesen.

Die in Abbildung 1 dargestellten Verbindungen der Basalganglienkerne sind eine Vereinfachung der realen Verhältnisse. Sie sind jedoch bereits derart komplex, dass sich die Veränderungen im Netzwerk bei Verstärkung oder Hemmung eines Kerngebietes nur anhand der Abbildung schwerlich vorhersagen lassen. Insbesondere dynamische Anpassungsprozesse und Rückkopplungen können nicht berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurden Computermodelle entwickelt, welche die Basalganglienfunktion simulieren. Ein interessantes Modell von M. J. Frank<sup>23</sup> bezieht sich insbesondere auf die kognitive Funktion der Antwortselektion. Der prinzipielle Aufbau der Verbindungen zwischen den Kerngebieten gleicht im Wesentlichen dem Beschriebenen in Abbildung 1. In dem Modell passt der STN die Schwelle, ab welcher eine motorische Reaktion erfolgt, gemäß der Schwierigkeit der Entscheidungsfindung dynamisch an. So verhindert der STN (mutmaßlich im Zusammenspiel mit dem prä-SMA<sup>61</sup>), dass vorschnelle Entscheidungen getroffen werden und verzögert die Antwortreaktion in konfliktreichen Situationen. Zahlreiche frühere Untersuchungsbefunde (z.B. Lernen unter L-Dopa, pathologische Oszillationen bei M. Parkinson) können durch das Modell korrekt simuliert werden. Im Fall einer STN-Läsion führten die Modellberechnungen zu einer erhöhten Fehlerrate in einer Selektionsaufgabe.

Eine spätere Studie von Frank et al.<sup>62</sup> versuchte die Ergebnisse der Computersimulation an Probanden zu reproduzieren. Es wurde die Antwortselektion von STN-stimulierten Parkinsonpatienten in einem Test untersucht, welcher auf dem Lernen von Wahrscheinlichkeiten basierte. Gerade bei Hochkonfliktsituationen (Auswahl zwischen 2 Symbolen, welche beide eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine richtige Antwort anzeigten) kam es unter hochfrequenter STN-Stimulation zu einer beschleunigten, regelrecht impulsiven Antwort. Die Autoren vermuten, dass die physiologische Verlangsamung in Konfliktsituationen durch die Stimulation des STN aufgehoben wird.

Bisher beschränkte sich die Darstellung der AI auf die sogenannte aktive Inhibition, also die direkte Reaktion auf einen äußeren Reiz. Weiterhin ist der Begriff der proaktiven Inhibition gebräuchlich,<sup>63</sup> welcher die Vorbereitung auf eine wahrscheinliche Stoppreaktion beschreibt. Als Beispiel könnte man die Verlangsamung der Schrittgeschwindigkeit beim Annähern an

eine vielbefahrene Straße nennen. Die proaktive Inhibition ist stärker abhängig von der inneren Motivation einer Person als von einem äußeren Signal. Es wird vermutet, dass das Konzept der proaktiven Inhibition das neuropsychologische Korrelat von Impulskontrollstörungen besser abbildet.<sup>63</sup> Ein Messwert für die proaktive Inhibition kann durch Kombination eines einfachen Reaktionstests und eines Go/No-Go Tests mit gleichen visuellen Symbolen berechnet werden.<sup>57, 63</sup> In elektrophysiologischen und bildgebenden Studien wurden während proaktiver Inhibition Aktivitätsänderungen im präfrontalen Kortex, dem Striatum und dem STN festgestellt.<sup>64-66</sup>

Zusammenfassend zeigen sich als direkte Folge der hochfrequenten STN-Stimulation Defizite bei der Antwortinhibition. Unter Konfliktsituationen kommt es zu einer impulsiven Antwortreaktion. Der STN wird zusammen mit dem IFG und dem prä-SMA als Teil eines Netzwerks angesehen, über den aktive und möglicherweise auch proaktive Inhibitionsvorgänge vermittelt werden.

### **1.5 Niedrig- und hochfrequente Stimulation des Nucleus subthalamicus**

Die genaue Wirkungsweise der tiefen Hirnstimulation ist nicht abschließend geklärt.

Ausgehend von der Beobachtung, dass eine Läsion des STN zu einer Verbesserung der motorischen Funktion beim Parkinsonsyndrom im Tiermodell führt<sup>28, 67</sup>, geht eine Hypothese davon aus, dass die hochfrequente Stimulation des STN einen lokalen läsionsähnlichen, also inhibitorischen Effekt ausübt. So konnte bei Parkinsonpatienten<sup>68, 69</sup> und im Tiermodell<sup>70, 71</sup> im STN eine Suppression der elektrischen neuronalen Aktivität in unmittelbarer Nachbarschaft der Stimulationselektrode nach hochfrequenter Stimulation (> 100 Hz) nachgewiesen werden.

Eine weitere Hypothese stützt sich auf den Nachweis von synchronisierten Oszillationen um 10-35 Hz im STN und anderen Kerngebieten der Basalganglien bei Parkinsonpatienten und im Tiermodell<sup>72, 73</sup>, welche als pathologisch eingestuft werden. Nach diesem Erklärungsmodell besteht die Wirkung der therapeutischen hochfrequenten Stimulation in einer Normalisierung bzw. Reduktion dieser pathologischen Oszillationen<sup>74-76</sup> im Beta-Frequenzbereich.

Eine niedrigfrequente Stimulation (<50 Hz) des STN ist zur Behandlung der motorischen Defizite bei Parkinsonpatienten nicht geeignet. Es konnten sogar Verschlechterungen der Bradykinese bei einer STN-Stimulation  $\leq$  20 Hz im Vergleich zu keiner Stimulation in mehreren Studien nachgewiesen werden.<sup>77-80</sup>

Bezüglich der kognitiven Veränderungen unter niedrigfrequenten STN-Stimulation ist die Datenlage sehr begrenzt. In einer Arbeit von Wojtecki et al.<sup>81</sup> konnte unter 10 Hz STN-Stimulation eine signifikante Verbesserung der verbalen Flüssigkeit gegenüber hochfrequenter Stimulation festgestellt werden. Auch der Vergleich zu keiner Stimulation zeigte einen Trend zur Verbesserung unter 10 Hz. Es könnte demnach die Hypothese aufgestellt werden, dass hoch- und niedrigfrequente STN-Stimulation gegensätzliche Effekte

auf motorische und eventuell auch kognitive Funktionen bedingt. Weitere Arbeiten, welche kognitive Funktionen von Parkinsonpatienten unter niedrigfrequenter STN-Stimulation untersuchten, konnten im Rahmen der Literaturrecherche nicht gefunden werden.

## 1.6 Fragestellungen der Studie

Diese Studie untersucht den Einfluss der niedrigen 20 Hz STN-Stimulation bei Parkinsonpatienten auf kognitive Funktionen, insbesondere auf die Antwortinhibition.

Ausgehend von der Annahme, dass die hochfrequente Stimulation  $> 100$  Hz letztlich eine Hemmung der STN Funktion bedingt,<sup>68, 69</sup> können anhand des Basalganglien-Schleifenmodells die resultierenden motorischen Verbesserungen erklärt werden. Ebenso lassen sich, mit Verweis auf die beschriebenen Arbeiten von Frank et al.,<sup>23, 62</sup> die Einschränkungen in der Antwortselektion und -inhibition durch eine Hemmung des STN im Computermodell der Basalganglien nachvollziehen.

Möglicherweise führt eine niedrigfrequente Stimulation  $< 50$  Hz zu einer Verstärkung der STN Funktion. Gestützt wird diese Hypothese durch Studien, welche bei Parkinsonpatienten eine Verschlechterung der Bradykinese unter Stimulation  $\leq 20$  Hz des STN nachweisen konnten,<sup>77-79</sup> da im Rahmen des Basalganglien-Schleifenmodells dies durch eine Aktivierung des STN zu erklären wäre. In tierexperimentellen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass niedrigfrequente STN-Stimulation zu verstärkter Aktivität im physiologischen Betafrequenzbereich des STN führt.<sup>27</sup> In Anlehnung an das Computermodell von Frank et al.<sup>23</sup> müsste eine Aktivitätssteigerung des STN zu einer Verbesserung der Antwortselektion und -inhibition führen, impulsive Antwortreaktionen sollten seltener auftreten. Diese Hypothese wurde bisher nicht untersucht und stellt den wesentlichen Gegenstand dieser Studie dar.

Hierzu werden Parkinsonpatienten unter: 1. niedrigfrequenter STN-Stimulation mit 20 Hz, 2. hochfrequenter STN-Stimulation  $\geq 130$  Hz und 3. keiner STN-Stimulation mit neuropsychologischen Verfahren untersucht. Die Auswertung erfolgt durch einen intraindividuellen Vergleich zwischen den Stimulationsbedingungen.

Im Vordergrund steht eine hierarchisch angeordnete Testreihe, welche die einfache Antwortselektion (Auswahltest), die Antwortselektion unter Distraction (Eriksen-Flanker Test), die Antwortselektion und -inhibition in Konfliktsituationen (adaptierter Go/No-Go Test), sowie die Reaktionszeit auf einen Stoppsignal (Stopp-Signal Test) systematisch untersucht. Unter 20 Hz Stimulation des STN wird, gemäß der Hypothese von Frank et al.<sup>23, 62</sup>, eine Verbesserung der Antwortselektion erwartet. Die beschriebene Testreihe benutzt identische visuelle Reize, was einen Vergleich zwischen den Versuchen und damit auch Rückschlüsse auf die proaktive Inhibition erlaubt.

Außerdem wird ein Stroop-Farben-Test durchgeführt, welcher ebenfalls die Antwortinhibition betrifft und in früheren Studien bereits eine Verschlechterung unter hochfrequenter STN-

Stimulation zeigte.<sup>35, 37</sup> Analog zu den erstgenannten Untersuchungen wird eine Verbesserung unter 20 Hz erwartet.

Auch die verbale Flüssigkeit wird überprüft. Wojtecki et al. konnte eine tendenzielle Verbesserung dieser unter 10 Hz berichten.<sup>81</sup> Die verbale Flüssigkeit zeigt sich zudem übereinstimmend in vielen Arbeiten postoperativ nach tiefer Hirnstimulation des STN verschlechtert.<sup>7, 31, 82</sup> Ein direkter Einfluss der hochfrequenten STN-Stimulation auf die verbale Flüssigkeit konnte in der Mehrzahl der Studien jedoch nicht nachgewiesen werden.<sup>36-38</sup>

Explorativ wird weiterhin ein verbaler Gedächtnistest in Anlehnung an den „California Verbal Learning Task“ durchgeführt. Vorbefunde zur Gedächtnisfunktion unter STN-Stimulation zeigten widersprüchliche Ergebnisse.<sup>34, 37</sup> Es überwiegt jedoch die Anzahl der Arbeiten, welche keine Veränderungen der Gedächtnisfunktion feststellen konnten.<sup>7, 83, 84</sup>

Die Motorik wird anhand des UPDRS III und einer subjektiven Einschätzung in jeder Stimulationsbedingung erfasst. Obwohl dies keinen Schwerpunkt der Studie darstellt, wird versucht die Vorbefunde<sup>77-79</sup> einer verstärkten Bradykinese unter 20 Hz Stimulation zu reproduzieren.

Die beschriebenen Kernthesen werden folgend zusammengefasst. Sie beziehen sich auf den Vergleich zum ausgeschalteten Stimulationssystem bei Patienten mit M. Parkinson:

1. Die Antwortselektion und -inhibition verbessert sich unter 20 Hz STN-Stimulation. Dies gilt insbesondere für Konfliktsituationen.
2. Die verbale Flüssigkeit erhöht sich unter 20 Hz STN-Stimulation.
3. Die Stimulationsfrequenz des STN hat keinen relevanten Einfluss auf das verbale Gedächtnis.
4. 20 Hz Stimulation des STN verstärkt die Bradykinese.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Versuchspersonen

Sämtliche Probanden wurden in der Klinik für Neurologie des UKSH Kiel rekrutiert und untersucht. Die Auswahl erfolgte nach folgenden Einschlusskriterien:

- Patienten mit M. Parkinson (Diagnosestellung gemäß den *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* Kriterien<sup>85</sup>) und beidseitiger STN-Stimulation seit mindestens drei Monaten. Die Operationsindikation wurde gemäß den derzeit gültigen Leitlinien der oben genannten Klinik gestellt.
- Zum Untersuchungszeitpunkt keine relevanten psychiatrischen Begleiterkrankungen.
- Mini Mental Status Test (MMST)  $\geq 25$  Punkte.

Insgesamt wurden 19 Patienten untersucht. Ein Proband brach aufgrund von motorischen Beeinträchtigungen unter veränderten Stimulationsbedingungen die Untersuchung vorzeitig ab. Eine Patientin war bei erheblichen vorbestehenden kognitiven Defiziten nicht in der Lage, die Testinstruktionen nachzuvollziehen, weshalb die Messung ebenfalls vorzeitig beendet wurde. 17 Probanden konnten das Testprotokoll vollständig abschließen. Nur diese Patienten wurden für die Auswertung herangezogen. Die Mittelwerte der untersuchten Probanden bezüglich Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Stimulationsdauer, Hoehn und Yahr Stadium und L-Dopa-Äquivalenztagesdosis sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die einzelnen Werte für jeden Patienten mit Angabe der genauen Medikation sowie die zur Umrechnung verwendeten L-Dopa-Äquivalenzdosen sind im Anhang unter Tabelle 14 und Tabelle 17 hinterlegt. Die therapeutischen Stimulationsparameter sind in Tabelle 2 aufgelistet.

**Tabelle 1:** Charakteristika der Probanden. Angabe der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

Alter – Jahre	63,6 $\pm$ 7,1
Geschlecht - männlich % (Anzahl)	71 (12)
Erkrankungsdauer – Jahre	15,1 $\pm$ 6,1
Dauer der STN-Stimulation – Jahre	3,2 $\pm$ 2,3
Hoehn und Yahr Stadium	3,0 $\pm$ 0,5
L-Dopa Äquivalenztagesdosis – mg/Tag	424 $\pm$ 279

**Tabelle 2:** Therapeutische Stimulationsparameter der Probanden.

Proband	aktive(r) Kontakt(e) rechts	aktive(r) Kontakt(e) links	Amplitude rechts [Volt]	Amplitude links [Volt]	Pulsebreite rechts [µs]	Pulsbreite links [µs]	Frequenz rechts [Hz]	Frequenz links [Hz]
1	1	5	3,5	2,2	60	60	150	150
2	1,3	5,7	2,45	2,3	60	60	160	160
3	1	5,6	3,2	3,5	60	60	180	180
4	2,3	5	3	2	60	60	180	180
5	2	6	4	2,7	60	60	210	210
6	1	5	4,2	4,2	60	60	180	180
7	2	6	2,2	2,1	60	60	130	130
8	1,3	5,6	1,8	3,9	60	60	180	180
9	2	5,7	3,5	3	60	60	180	180
10	2	6	2,3	2,7	60	60	180	180
11	1,2	8,9	3	2,5	60	60	160	160
12	1,3	5,6	3,3	4	60	60	180	180
13	1	9,10	1	3,9	60	60	180	180
14	1	9	1,4	1,4	60	60	130	130
15	1	9,10	1	3	60	60	130	130
16	2	10	4	2,4	60	60	130	130
17	1	9	2,8	3,2	60	60	160	160

## 2.2 Durchführung der Untersuchungen

Sämtliche Untersuchungen wurden in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, durchgeführt. Es liegt für diese Studie ein positives Votum der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor (Aktenzeichen: A134/00). Die Patienten gaben für die Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis gemäß der Deklaration von Helsinki. Die vorbestehende dopaminerge Medikation wurde während der Untersuchung unverändert eingenommen. Direkt vor der ersten Umstellung des Stimulationssystems wurden der MMST sowie eine nochmalige Aufklärung bezüglich der geplanten Untersuchung durchgeführt.

Die Probanden durchliefen dann den gleichen Testzyklus drei Mal hintereinander mit unterschiedlichen Stimulationsbedingungen. Diese waren:

1.  $\geq 130$  Hz,
2. 20 Hz oder
3. keine Stimulation.

Die jeweils verwendete Reihenfolge der Stimulationsbedingungen wurde durch eine balancierte Randomisierung ermittelt, um ein ausgeglichenes Verhältnis der 6 möglichen Reihenfolgen (1-2-3, 1-3-2, 2-1-3, 2-3-1, 3-1-2, 3-2-1) zu erreichen. Die übrigen Stimulationsparameter verblieben unverändert. Die Probanden und der Versuchsleiter waren bezüglich der jeweiligen Stimulationseinstellung verblindet. Eine dritte Person nahm die Einstellungen am Impulsgeber vor. Für die 17 Probanden, welche in die Auswertung einbezogen wurden, ergab sich eine ausgeglichene Häufigkeitsverteilung der

Stimulationsbedingungsreihenfolge (3 x 1-2-3, 3 x 1-3-2, 3 x 2-1-3, 3 x 2-3-1, 2 x 3-1-2, 3 x 3-2-1). Der Ablauf des Testzyklus für eine Stimulationsbedingung war jeweils identisch:

1. Einstellung der Stimulationsparameter
2. 20 minütige Wartezeit
3. Verbales Gedächtnis Teil A
4. Auswahltest
5. Eriksen-Flanker Test
6. Go/No-Go Test
7. Stopp-Signal Test
8. Verbale Flüssigkeit
9. Stroop-Farben Test
10. Verbales Gedächtnis Teil B
11. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III
12. Subjektive Einschätzung der motorischen Funktion

Die Durchführung des Testprotokolls für alle 3 Stimulationsbedingungen dauerte etwa 3 Stunden.

## **2.3 Kognitive Untersuchungen**

### **2.3.1 Stroop-Test**

Der Stroop-Farben-Test wurde erstmals von J.R. Stroop 1935 beschrieben.<sup>86</sup> Bei diesem Test werden einem Probanden Wörter von Farben präsentiert, welche jedoch in einer anderen, nichtkorrespondierenden Farbe abgedruckt sind. Beim Benennen der Farbe wird ein Konflikt ausgelöst, da die habituelle Reaktion das Vorlesen des Wortes betrifft. Der Proband muss den automatisierten Vorgang des Vorlesens unterdrücken, um die Farbe des Wortes korrekt zu benennen. Hierbei entstehen verlängerte Antwortlatenzen und mehr Fehler als z.B. beim Benennen der Farben von geometrischen Figuren. Dies wird als Stroop-Effekt bezeichnet.

In der verwendeten Adaptation werden von den Probanden zu jeder Stimulationsbedingung drei verschiedene Blätter im A4 Format mit jeweils 24 Farbwörtern bearbeitet (vgl. Anhang Abbildung 19). Es handelt sich um eine Aneinanderreihung der Farbwörter „Rot“, „Grün“, „Blau“ und „Gelb“, welche in einer anderen, nichtentsprechenden Farbe abgedruckt sind. Die möglichen Druckfarben sind ebenfalls rot, grün, blau und gelb. Es gibt keine unmittelbare Wiederholung von Wort oder Druckfarbe.

Der Proband wird im ersten Schritt angehalten, die Wörter des ersten Blattes vorzulesen. Dies entspricht der Kontrollbedingung. Erfasst werden die Dauer sowie die Anzahl der korrigierten und nichtkorrigierte Fehler. Folgend sollen die Farben benannt werden. Zunächst erfolgt ein Testlauf mit der letzten Zeile eines anderen Blattes, bis ein Verständnis der Aufgabe besteht. Dann werden beim Benennen der Farben wiederum die Dauer und die Anzahl der korrigierten bzw. nichtkorrigierten Fehler erfasst. Es werden die weiteren zwei Blätter in der gleichen Aufgabenreihenfolge bearbeitet, wobei ein erneuter Testlauf nicht mehr notwendig wird. Um



dem Wiedererkennen der Wort- bzw. Farbabfolge vorzubeugen, werden die drei Blätter bei jeder Stimulationsbedingung in unterschiedlicher Reihenfolge präsentiert.

### **2.3.2 Verbales Gedächtnis**

Der verwendete verbale Gedächtnistest wurde für diese Studie entwickelt. Er ist angelehnt an den *California Verbal Learning Task*<sup>87</sup> und überprüft Kurzzeit-, Langzeit- und Assoziationsgedächtnis für verbales Material.

Die Probanden lernen acht Wortpaare durch langsames Vorlesen des Versuchsleiters. Zu mehreren definierten Zeitpunkten wird die Gedächtnisleistung durch freien Abruf, gebundenen Abruf und Wiedererkennung der Wörter überprüft. Zwischen den Wörtern eines Paares besteht ein assoziativer Zusammenhang: z.B. Meer – Alge, Schiff – Dock oder Theorie – Praxis. Die Wortpaare wurden in ähnlicher Form bereits in einer Schlaf- und Gedächtnisstudie<sup>88</sup> verwendet und sind im Anhang (vgl. Tabelle 16) hinterlegt. Zu jeder Stimulationsbedingung wurden unterschiedliche Wortpaare verwendet. Der verbale Gedächtnistest wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten während einer Stimulationsbedingung durchgeführt (vgl. Kapitel 2.2). Folgend werden die Abfragemethoden näher erläutert und der Versuchsablauf schematisch dargestellt:

#### Freier Abruf

Der Proband soll über maximal 90 Sekunden möglichst viele gelernte Wörter reproduzieren. Der freie Abruf wurde in jede Stimulationsbedingung dreimalig durchgeführt. Für die Auswertung wurde die Gesamtzahl der richtig und der falsch genannten Wörter erfasst.

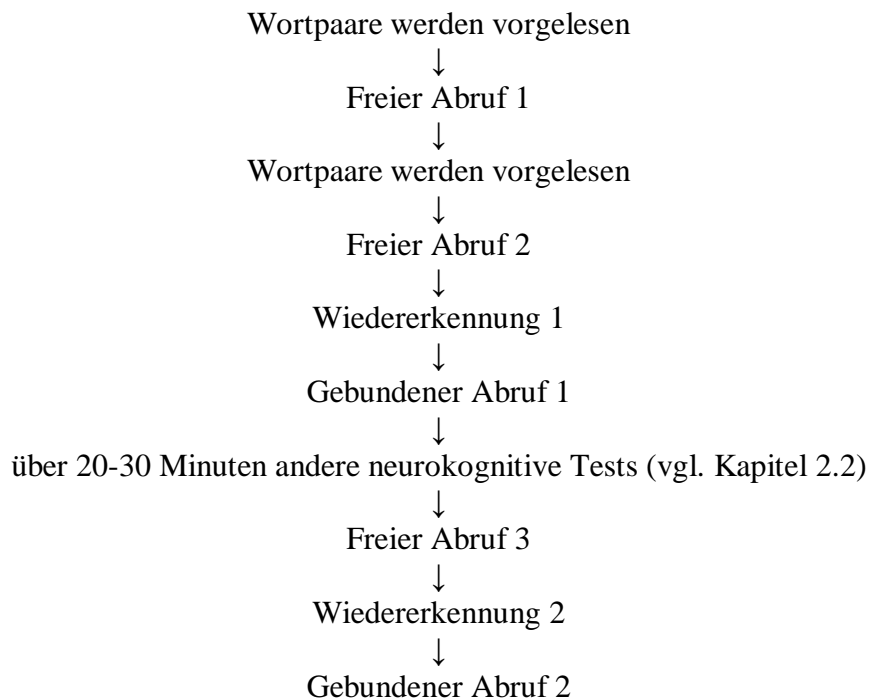
#### Gebundener Abruf

Das erste Wort eines Wortpaares wird vom Versuchsleiter genannt. Der Proband versucht, das Wortpaar zu komplettieren. Hierfür stehen maximal 30 Sekunden zur Verfügung. Der Proband erhält keine Rückmeldung, ob sein genanntes Wort richtig oder falsch war. Erfasst wurde die Gesamtzahl der richtigen und falschen Antworten. Die Fehler vom freien und gebundenen Abruf wurden addiert und zusammen ausgewertet.

#### Wiedererkennung

Der Versuchsleiter liest aus einer Liste mit 32 Wörtern (vgl. Anhang, Tabelle 16). Zur Hälfte handelt es sich um zuvor gelernte Wörter. Nach jedem Wort entscheidet der Proband, ob es sich um ein zuvor gelerntes oder um ein neues Wort handelt. Erfasst wurde jeweils die Zahl der richtig zugeordneten Wörter.

## Versuchsablauf



### 2.3.3 Verbale Flüssigkeit

Bei der Untersuchung der verbalen Flüssigkeit wird die Quantität der Spontanproduktion von Wörtern einer bestimmten Kategorie in einem festgelegten Zeitraum gemessen.

Angelehnt an den Regensburger Wortflüssigkeits-Test<sup>89</sup> galten bei dieser Studie folgende Regeln: Über einen Zeitraum von 60 Sekunden sollen möglichst viele Wörter einer Kategorie genannt werden. Es dürfen keine Eigennamen, Vornamen oder zusammengesetzte Substantive verwendet werden. Doppelnennungen sind zu vermeiden. Die Instruktionen wurden vor jeder Untersuchung wiederholt. In jeder Stimulationsbedingung wurden jeweils zwei semantische und zwei formallexikalische Kategorien verwendet (vgl. Tabelle 3). Erfasst wurden die Anzahl der regelkonform genannten Wörter sowie die Anzahl der Wiederholungen und Regelbrüche.

**Tabelle 3:** Verwendete Kategorien beim verbalen Flüssigkeitstest

Durchgang	Semantische Kategorie	Formallexikalische Kategorie
1	Tiere Berufe	Anfangsbuchstabe S Anfangsbuchstabe P
2	Lebensmittel Sportarten	Anfangsbuchstabe M Anfangsbuchstabe R
3	Vornamen Hobbys	Anfangsbuchstabe K Anfangsbuchstabe B

### **2.3.4 Mini Mental Status Test**

Der Mini Mental Status Test (MMST) ist die deutsche Adaptation des „*Mini Mental Status Exam*“, welches 1975 von Folstein et al.<sup>90</sup> publiziert wurde. Es handelt sich um einen Test zur Detektion alltagsrelevanter kognitiver Defizite. Geprüft werden räumliche und zeitliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechen- und Sprachverständnis sowie visuokonstruktive Fähigkeiten. Der Test kommt weltweit häufig als klinisches Screening-Verfahren und bei wissenschaftlichen Untersuchungen zur Anwendung. Maximal können 30 Punkte erreicht werden. Anhand eines großen Normalkollektivs wurden alters- und bildungsspezifische untere Grenzwerte ermittelt<sup>91</sup>, welche sich zwischen 19 und 29 Punkten bewegen. Für die vorliegende Studie wurden nur Probanden mit einem MMST  $\geq 25$  Punkte eingeschlossen. Die verwendete Version des MMST ist im Anhang (vgl. Abbildung 20 und Abbildung 21) hinterlegt.

## **2.4 Computergestützte kognitive Untersuchungen**

### **2.4.1 Versuchsaufbau**

Bei den computergestützten kognitiven Untersuchungen saßen die Probanden aufrecht an einem Tisch. Im Abstand von etwa 50 cm zum Kopf befand sich ein 15 Zoll Monitor. Die Auflösung des Monitors betrug 800 x 600 Pixel, die zu erkennenden Symbole „<“, „>“ und „+“ hatten eine Größe von 4,5 x 4,5 cm. Lediglich beim Eriksen-Flanker-Test betrug die einzelne Symbolgröße nur 2,5 x 2,5 cm, da hier 5 Symbole gleichzeitig nebeneinander präsentiert wurden. Die Symbole wurden in schwarz oder rot (ausschließlich beim Go/No-Go-Test) vor weißem Grund abgebildet. Das Symbol „+“ wurde während des Interstimulusintervalls eingeblendet, welches 1700 ms andauerte. Die Programme wurden eigens für diese Studie mit Microsoft Visual Basic 6.0 programmiert. Die Eingabe erfolgte über 2 Tasten (5 mal 5 cm groß, Abstand 10 cm), welche mit dem Symbol „<“ auf der linken und „>“ auf der rechten Seite beschriftet waren. Die Probanden wurden angeleitet, die rechte Taste mit der rechten Hand und entsprechend die linke Taste mit der linken Hand zu betätigen. Die Unterarme lagen hierbei entspannt der Tischplatte auf. Bei sämtlichen computergestützten Tests wurde jeweils vor der Aufzeichnung ein Probelauf über 10 Durchgänge durchgeführt. Der Versuchsleiter konnte sich vom Aufgabenverständnis des Probanden überzeugen. Falls die Aufgabenstellung nicht ausreichend verstanden wurde, erfolgten nochmals eine Erklärung und ein Probelauf des entsprechenden Tests. Die verwendeten Symbole der entsprechenden Tests sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4:** Form und Bedeutung der verwendeten Testsymbole

	Linke Taste	Rechte Taste	Keine Taste
Auswahltest	<	>	
Eriksen-Flanker Test	<<<<< >><>>	>>>>> <<><<	
Go/No-Go Test (Version 1)	< <	>	>
Stopp-Signal Test	< > + Signalton	> < + Signalton	

### 2.4.2 Auswahltest

Nach dem beschriebenen Versuchsaufbau werden dem Probanden in pseudorandomisierter Reihenfolge 40 schwarze Pfeilsymbole nach links („<“) und 40 schwarze Pfeilsymbole nach rechts („>“) demonstriert. Die Antwort soll möglichst rasch und korrekt durch Drücken der entsprechenden Taste erfolgen. Aufgezeichnet wird neben der Reaktionszeit und der Antwortrichtigkeit auch die Information, ob im Vergleich zum vorhergehenden Reiz ein Seitenwechsel vorlag.

### 2.4.3 Eriksen-Flanker Test

Der Eriksen-Flanker Test wurde erstmals 1974 eingeführt<sup>92</sup> und ist seitdem in verschiedensten Variationen ein häufig verwendetes Testverfahren, welches u.a. die Fähigkeit der selektiven Aufmerksamkeit untersucht. Der zu erkennende Ziel-Reiz wird von kongruenten Reizen (Verstärkern) oder inkongruenten Reizen (Distraktoren) „flankiert“.

Im verwendeten Versuchsaufbau entspricht der Ziel-Reiz dem mittig gelegenen Pfeilsymbol. Dieses ist zu beiden Seiten von jeweils zwei entweder kongruenten oder inkongruenten Pfeilsymbolen gleicher Größe umgeben (vgl. Tabelle 4). Es ergeben sich zwei Symbolgruppen, welche folgend als Verstärkeraufgabe („<<<<<“ und „>>>>>“) und Distraktoraufgabe („>><>>“ und „<<><<“) bezeichnet werden. Insgesamt werden 100 Reize präsentiert. Die vier verschiedenen Symbolreihen kommen pseudorandomisiert jeweils 25 Mal vor.

### 2.4.4 Go/No-Go Test

Beim Go/No-Go Test wird die Fähigkeit des Stoppens einer habituellen motorischen Reaktion untersucht. Aufgabe des Probanden ist es, auf bestimmte Reize motorisch rasch zu reagieren (Go-Signal), bei anderen jedoch zu stoppen (No-Go-Signal). Es wird eine höhere Anzahl von Go-Signalen demonstriert, so dass die motorische Antwort die habituelle Reaktion darstellt. Im Fall des selteneren No-Go Signals muss die habituelle motorische Reaktion dann aktiv

inhibiert werden. Die Fehlerhäufigkeit bei der Reaktion auf das No-Go Signal wird als Maß für die Antwortinhibition gewertet.

Die beschriebenen Pfeilsymbole werden bei der verwendeten Testversion sowohl in schwarzer, als auch in roter Farbe vor weißem Grund präsentiert. Die schwarzen Pfeilsymbole repräsentieren immer ein Go-Signal. Bei den roten Pfeilsymbolen stellt eine Richtung ebenfalls ein Go-Signal (in einer Konfliktsituation) dar, die andere Richtung entspricht dem No-Go-Signal. Der Test ist in zwei Versionen vorhanden: Bei der ersten Version ist das No-Go-Signal durch das rote Pfeilsymbol nach rechts repräsentiert, bei der zweiten durch das rote Pfeilsymbol nach links. Jeder Proband durchläuft zu allen Stimulationsbedingungen jeweils nur eine Version des Tests. Es erfolgte eine pseudorandomisierte Aufteilung der 17 Probanden, bei der letztlich 9 die erste und 8 die zweite Version des Go/No-Go Tests absolvierten. Das No-Go Symbol wird für 2 Sekunden eingeblendet. Sofern in dieser Zeit kein Tastendruck erfolgte, beginnt das nächste Interstimulusintervall. Insgesamt werden 80 Symbole gezeigt. Jedes der 4 möglichen Pfeilsymbole wird pseudorandomisiert 20 Mal (entsprechend 75% Go und 25% No-Go) präsentiert.

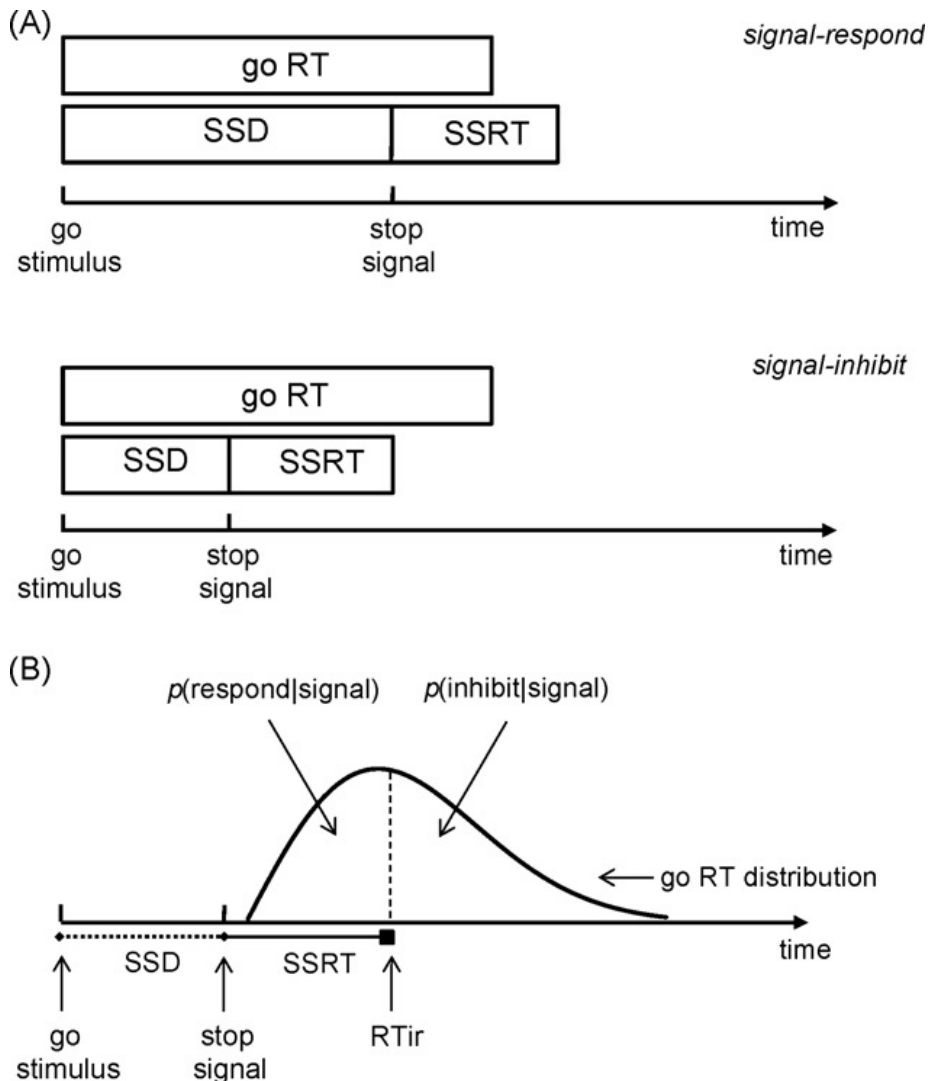
Die Verbindung vom Auswahltest und dem Go/No-Go Test erlaubt weiterhin Rückschlüsse auf die proaktive Inhibition. Da identische Symbole verwendet werden, können die Reaktionszeiten des Auswahltests von den Reaktionszeiten der Go-Symbole (schwarze Pfeilsymbole) im Go/No-Go Test abgezogen werden. Das Mehr an Reaktionszeit im Go/No-Go Test bildet einen Messwert für die proaktive Inhibition.<sup>63</sup>

#### **2.4.5 Stopp-Signal-Test**

Der Stopp-Signal Test versucht, die individuelle Reaktionszeit auf ein Stoppsignal zu bestimmen. Hierfür ist ein diffiziler Versuchsaufbau notwendig.

Im klassischen Stopp-Signal Test wird ein motorischer Reaktionstest mit visuellen Reizen durchgeführt. Vereinzelt folgt dem visuellen Reiz in unterschiedlichen Zeitabstand ein akustisches Signal, welches dem Probanden zum Stoppen seiner begonnenen Reaktion anhält. Der Zeitabstand zwischen visuellem Reiz und akustischem Stoppsignal wird als Stoppsignal-Verzögerung (*stop-signal delay*, SSD) bezeichnet. Bei einer kurzen SSD ist ein erfolgreiches Stoppen wahrscheinlicher. Je länger die SSD ausfällt, desto seltener gelingt dem Probanden der Stoppvorgang. Zur theoretischen Erklärung dieses Zusammenhangs und zur Berechnung der individuellen Stoppsignal-Reaktionszeit (*stop-signal reaction time*, SSRT) wird das „*independent horse race model*“ nach G. D. Logan und W. B. Cowen<sup>93</sup> verwendet. Gemäß diesem Modell laufen der Go-Vorgang (Reaktionszeit für eine motorische Antwort) und der Stopp-Vorgang (benötigte Zeit zum erfolgreichen Abbrechen einer begonnenen motorischen Reaktion) unabhängig voneinander ab (vgl. Abbildung 2 A). In Analogie mit einem Wettrennen von zwei Pferden (*independent horse race model*) wird der Vorgang ausgeführt, welcher als erster abschließt. Der Go-Vorgang wird durch das visuelle Symbol aktiviert, der Stopp-Vorgang beginnt mit dem akustischen Stoppsignal. Schließt der Go-Vorgang zuerst ab, erfolgt die motorische Reaktion; schließt der Stopp-Vorgang zuerst ab, bleibt die motorische Reaktion aus. Zur Berechnung der SSRT wird nun von der durchschnittlichen Reaktionszeit

ohne Stoppsignal (*go reaction time*, go RT) die SSD abgezogen, welche ein ausgeglichenes Verhältnis von Go- und Stopp-Reaktionen bedingte. Das entspricht der Formel  $SSRT[ms]=go\ RT[ms]-SSD[ms]$ .<sup>94</sup> In Abbildung 2 B wird dieser Zusammenhang grafisch erläutert.



**Abbildung 2:** Grafische Darstellung des „independent horse race“ Modells des Signal-Stopp Tests. Aus „Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms“ von F. Verbruggen und G. D. Logan.<sup>94</sup>

go RT = Reaktionszeit Go-Vorgang (*go reaction time*) ; SSD = Stoppsignal-Verzögerung (*stop-signal delay*); SSRT = Stopp-Signal Reaktionszeit (*stop-signal reaction time*)

(A) Die Länge der Balken entspricht der jeweiligen Dauer des Vorgangs. Die obere Abbildung zeigt einen Fall mit langer SSD – es kommt zu einer motorischen Reaktion. Die untere Abbildung stellt einen erfolgreichen Stopp-Vorgang bei kurzer SSD dar.

(B) Es wird dargestellt, wie sich die Wahrscheinlichkeit einer motorischen Reaktion [entspricht  $p(\text{respond}|\text{signal})$ ] und eines Stopp-Vorgangs [entspricht  $p(\text{inhibit}|\text{signal})$ ] in Abhängigkeit der SSD, der go-RT und der SSRT ergeben.

Der Signal-Stopp-Test dieser Studie verwendet als visuellen Reiz die vorbeschriebenen schwarzen Pfeilsymbole über insgesamt 120 Durchgänge. Zusätzlich erklingt ein akustischer Signalton in 25 Prozent der Fälle. Der Signalton zeigt in dieser Adaptation des Signal-Stopp-Tests nicht nur einen Stopp der begonnenen Reaktion an, sondern auch einen Wechsel des Antwortverhaltens. So sollte bei Erscheinen des Pfeilsymbols nach links („<“) und dem Signalton die rechte Antworttaste gedrückt werden; im Fall des Pfeilsymbols nach rechts („>“) und dem Signalton die linke Antworttaste (vgl. Tabelle 4). Es handelt sich bei diesem Test somit genauer um einen *Signal-Change Test*, einer Variante des klassischen Signal-Stopp Tests. Die SSD beträgt initial 50ms wird während des Tests dynamisch angepasst. Bei korrektem Antwortverhalten nach akustischem Stoppsignal wird die SSD um weitere 50 ms verlängert, bei falschem Antwortverhalten um 50 ms verringert. Das akustische Stoppsignal kann frühestens zeitgleich (SSD = 0 ms) mit dem visuellen Symbol erklingen. Durch diese dynamische Anpassung der SSD soll erreicht werden, dass das Stoppsignal nur in 50% der Durchgänge korrekt befolgt werden kann. Dies ist eine Voraussetzung zur Berechnung der SSRT (vgl. Abbildung 2B). Die individuelle SSRT wurde nach F. Verbruggen und G. D. Logan<sup>94</sup> durch Abzug des Mittelwerts der SSD vom Mittelwert der Reaktionszeiten ohne Stoppsignal bestimmt.

Wie auch schon beim Go/No-Go Test beschrieben, kann ebenfalls durch Abzug der Reaktionszeiten des einfachen Reaktionstests von den Reaktionszeiten der Go-Durchgänge beim Stopp-Signal Test ein Messwert für die proaktive Inhibition bestimmt werden.

## **2.5 Untersuchung der motorischen Funktion**

### **2.5.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III**

Der UPDRS ist ein etabliertes Messinstrument<sup>95</sup> zur Bestimmung der Krankheitsprogression beim M. Parkinson. Teil III umfasst ausschließlich motorische Fähigkeiten. Der UPDRS Teil III beinhaltet 14 Fragen mit insgesamt 27 Items, welche jeweils mit 0 bis 4 Punkten bewertet werden. Je höher die Gesamtpunktzahl ausfällt, desto fortgeschrittener ist die motorische Beeinträchtigung. Die maximale Punktzahl beträgt 108. Die verwendete Version ist im Anhang (vgl. Abbildung 22, Abbildung 23 und Abbildung 24) hinterlegt. Die Evaluation wurde von einem erfahrenen Untersucher vorgenommen, welcher für die Stimulationseinstellung verblindet war. Es handelte sich hierbei um eine dritte Person, nicht den Versuchsleiter.

### **2.5.2 Subjektive Einschätzung der motorischen Funktion**

Die Probanden wurden gebeten, ihre aktuelle Beweglichkeit subjektiv einzuschätzen. Auf einer unskalierten 12 cm langen Linie wurde zwischen „Hervorragend“ und „Extrem schlecht“ ein Kreuz platziert. Für die Auswertung wurde die Lage des Kreuzes auf 0,1 cm genau vermessen, ein Zentimeter entsprach einem Punkt. 12 Punkte entsprachen der bestmöglichen subjektiven Beweglichkeit.





Patienten gesondert durchgeführt. Danach erfolgte ein Vergleich zwischen den Stimulationsgruppen mit dem Friedman-Test. Der Parameter  $z$  (Startpunkt) wurde vorab auf den Wert Null festgelegt, wie es bei Vergleichen von richtigen und falschen Antworten bei geringen Fehlerraten üblich ist.<sup>100</sup> Im Fall des Go/No-Go Tests wurden weiterhin die Durchgänge mit No-Go Symbol von der Analyse ausgeschlossen, da hier i.d.R. keine Reaktionszeiten bestimmt werden konnten.

## 2.7 Statistische Auswertung

Bei den computergestützten Untersuchungen wurden die Mittelwerte der aufgezeichneten Daten (z.B. Reaktionszeit, Richtigkeit des Antwortverhaltens) für sämtliche Untergruppen vor der weiteren Analyse ermittelt. Einzige Ausnahme bildete die Berechnung der Parameter des *Diffusion Models* (vgl. Kapitel 2.6). Bei den übrigen Tests wurde, falls aufgrund wiederholter Erhebung gleicher Werte notwendig, der Summenwert berechnet (z.B. freier Wortabruf beim verbalen Gedächtnistest).

Da es sich mit 17 Probanden um eine kleine Stichprobe handelt und die Messwerte der zu vergleichenden Gruppen in der Regel keine Normalverteilung aufwiesen (Shapiro-Wilk Test, vgl. Anhang Tabelle 15) wurde die statistische Analyse mit nicht-parametrischen Verfahren durchgeführt.

Die unabhängige Variable war die Stimulationseinstellung. Die Zielvariablen der verschiedenen Versuche wurden mit dem Friedman-Test hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den drei Stimulationsgruppen untersucht. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen. Im Fall eines signifikanten Gruppenunterschieds im Friedman-Test, wurde eine Post-hoc-Analyse mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Es wurden dann die drei Stimulationsgruppen paarweise gegeneinander geprüft. Das Signifikanzniveau wurde beim Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test aufgrund der multiplen Gruppenvergleiche im Sinne einer Bonferroni Korrektur auf  $p = 0,017$  gedrittelt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Stroop-Farben Test

Zwischen den Stimulationsbedingungen zeigten sich im Friedman Test keine signifikanten Unterschiede für die benötigte Zeit zur Benennung der Farben (Interferenzbedingung) und den hierbei entstandenen korrigierten und nichtkorrigierten Fehlern. Ebenso wenig ergaben sich bei den gleichen Messwerten bezüglich des Vorlesens der Wörter signifikante Gruppenunterschiede (vgl. Tabelle 5).

In allen Stimulationsbedingungen kam es beim Vorlesen der Wörter zu weniger Fehlern als beim Benennen der Farben (korrigierte und nichtkorrigierte Fehler je  $p < 0,001$  im Wilcoxon Test). Weiterhin wurde beim Vorlesen weniger Zeit benötigt (Wilcoxon Test je  $p < 0,001$ ). Demnach lag ein deutlicher Stroop-Effekt in allen Stimulationsbedingungen vor.

**Tabelle 5:** Ergebnisse Stroop Test.

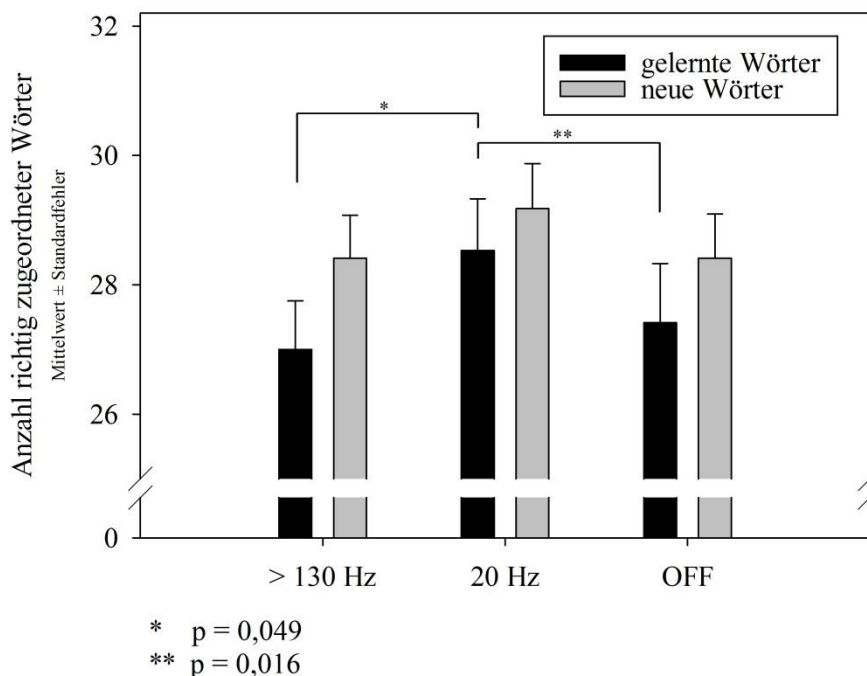
Kategorie	Mittelwert $\pm$ Standardfehler			Friedman Test
	$\geq 130$ Hz	20 Hz	OFF	p - Wert
Zeit Farbbenennung [s]	138,2 $\pm$ 10,8	127,1 $\pm$ 11,6	141,6 $\pm$ 12,4	0,183
korrigierte Fehler	2,7 $\pm$ 0,6	2,3 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,4	0,79
nichtkorrigierte Fehler	11,0 $\pm$ 4,3	9,2 $\pm$ 4,2	7,6 $\pm$ 3,5	0,316
Zeit Vorlesen [s]	60,1 $\pm$ 9,7	61,4 $\pm$ 9,8	65,7 $\pm$ 10,0	0,727
korrigierte Fehler	0,4 $\pm$ 0,14	0,9 $\pm$ 0,35	0,9 $\pm$ 0,40	0,576
nichtkorrigierte Fehler	2,6 $\pm$ 1,3	2,3 $\pm$ 1,4	1,6 $\pm$ 1,0	0,191

### 3.2 Verbales Gedächtnis

Es zeigte sich zwischen den Stimulationsbedingungen kein Unterschied im freien und im gebundenen Abruf hinsichtlich richtiger Antworten oder Fehler (vgl. Tabelle 6). Bezüglich der wiedererkannten Wörter war jedoch ein Trend hinsichtlich eines Stimulationsunterschieds festzustellen. Zur weiteren Post-Hoc-Analyse wurde unterschieden, ob neue oder zuvor gelernte Wörter richtig zugeordnet werden konnten (vgl. Abbildung 4). Der Friedman Test zeigte einen Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen nur für die Erkennung der zuvor gelernten Wörter ( $p = 0,022$ ; Zuordnung neuer Wörter  $p = 0,83$ ). Im Wilcoxon Test konnte eine verbesserte Wiedererkennung zuvor gelernter Wörter unter 20 Hz Stimulation im Vergleich zu keiner Stimulation festgestellt werden (vgl. Abbildung 4).

**Tabelle 6:** Ergebnisse des verbalen Gedächtnistests

Kategorie	Wörter (Mittelwert $\pm$ Standardfehler)			Friedman Test p - Wert
	$\geq 130$ Hz	20 Hz	OFF	
freier Abruf	13,9 $\pm$ 0,9	15,4 $\pm$ 1,3	13,7 $\pm$ 1,2	0,280
gebundener Abruf	7,2 $\pm$ 0,7	8,4 $\pm$ 0,5	7,1 $\pm$ 0,7	0,315
Fehler beim freien & gebundenen Abruf	2,6 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3	0,199
Wiedererkennung	55,4 $\pm$ 1,0	57,7 $\pm$ 1,3	55,8 $\pm$ 1,2	<b>0,054</b>



**Abbildung 4:** Richtig zugeordnete Wörter bei der Wiedererkennung im verbalen Gedächtnistest. Aufgrund der multiplen Gruppenvergleiche im Wilcoxon Test gilt ein Signifikanzniveau von  $p = 0,017$ .

### 3.3 Verbale Flüssigkeit

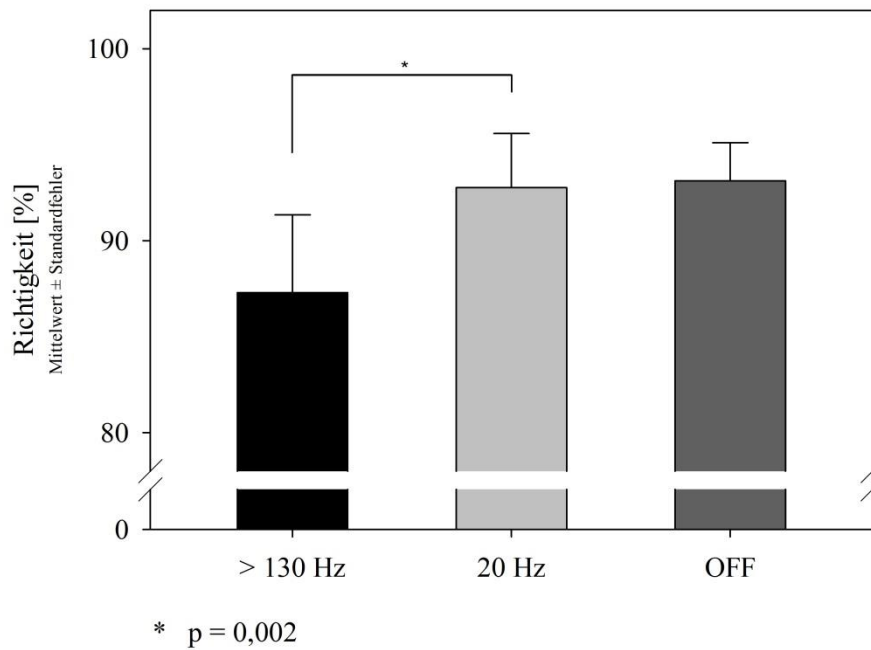
Die Gesamtzahl der regelkonform genannten Wörter zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen (vgl. Tabelle 7). Auch bei isolierter Betrachtung der semantischen und formallexikalischen Kategorien war keine Abhängigkeit von den Stimulationseinstellungen festzustellen. Letztlich wurde die Anzahl der wiederholt genannten Wörter (Repetitionen) und der nicht regelkonformen Wörter (Regelbrüche) zwischen den Stimulationsbedingungen verglichen. Im Friedman Test fand sich ebenfalls kein Gruppenunterschied.

**Tabelle 7:** Verbale Flüssigkeit

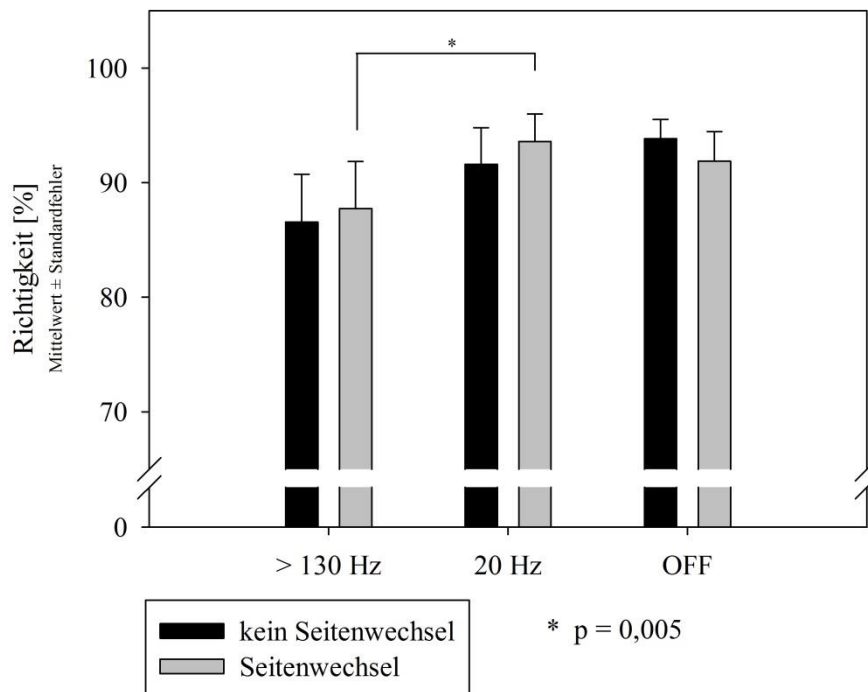
Kategorie	Mittelwert Wörter $\pm$ Standardfehler			Friedman Test p - Wert
	$\geq 130$ Hz	20 Hz	OFF	
Wörterzahl gesamt	43,2 $\pm$ 4,2	45,3 $\pm$ 3,7	46,9 $\pm$ 3,3	0,56
Wörterzahl formallexikalisch	16,6 $\pm$ 2,4	17,8 $\pm$ 2,4	16,8 $\pm$ 2,0	0,89
Wörterzahl semantisch	27,1 $\pm$ 2,0	27,6 $\pm$ 1,8	30,1 $\pm$ 2,1	0,14
Repetitionen	0,76 $\pm$ 0,20	0,82 $\pm$ 0,20	1,11 $\pm$ 0,24	0,34
Regelbrüche	1,06 $\pm$ 0,36	0,76 $\pm$ 0,37	0,88 $\pm$ 0,33	0,17

### 3.4 Auswahltest

Die Richtigkeit im Antwortverhalten unterschied sich im Friedman Test signifikant zwischen den Stimulationsgruppen ( $p = 0,008$ ). In der Post-hoc-Analyse war im Wilcoxon Test eine signifikant erhöhte Richtigkeit in der 20 Hz Bedingung gegenüber der hochfrequenten Bedingung festzustellen (vgl. Abbildung 5). Weiterhin wurde der Einfluss des Seitenwechsels des Reizes (im Vergleich zum vorherigen Reiz) auf die Antwortrichtigkeit untersucht (vgl. Abbildung 6). Im Wilcoxon Test konnte zwischen den Gruppen „kein Seitenwechsel“ gegenüber „Seitenwechsel“ kein Unterschied innerhalb der Stimulationsbedingungen festgestellt werden ( $\geq 130$  Hz:  $p=0,64$ ; 20 Hz:  $p=0,124$ ; OFF:  $p=0,22$ ). Weiterhin wurde im Rahmen einer Post-hoc-Analyse der o.g. signifikante Effekt der erhöhten Richtigkeit unter 20 Hz gegenüber  $\geq 130$  Hz für die Subgruppen „kein Seitenwechsel“ und „Seitenwechsel“ im Wilcoxon Test geprüft. Es zeigte sich nach Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Gruppenvergleiche lediglich für die „Seitenwechsel“-Gruppe ein signifikanter Unterschied (vgl. Abbildung 6, „kein Seitenwechsel“:  $p=0,022$ ).

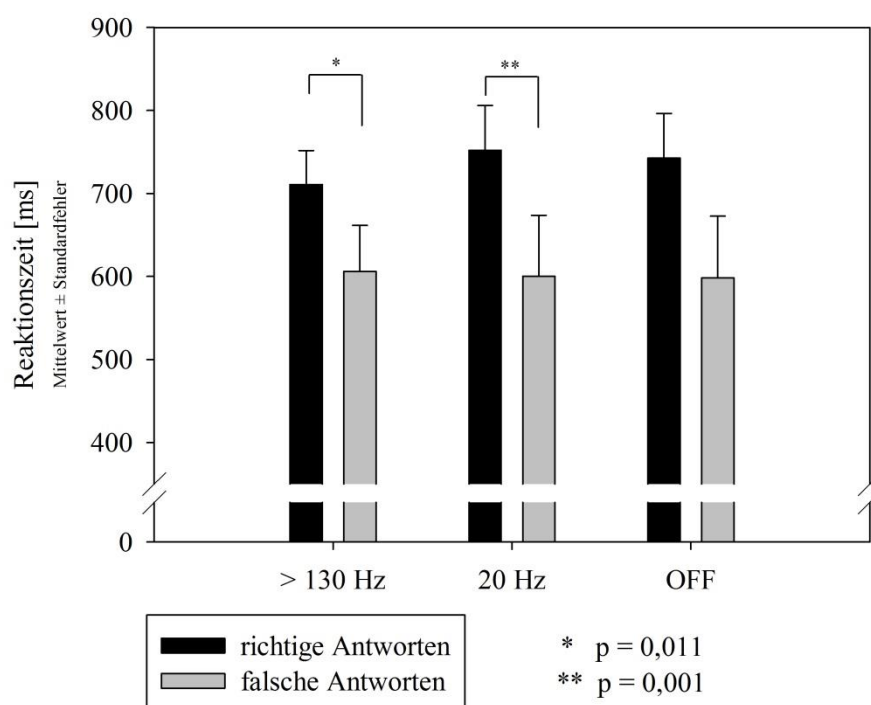


**Abbildung 5:** Antwortrichtigkeit im Auswahltest. Zwischen 20 Hz und OFF ( $p=0,25$ ) sowie zwischen  $\geq 130$  Hz und OFF ( $p=0,18$ ) zeigt sich kein signifikanter Unterschied.



**Abbildung 6:** Richtigkeit des Antwortverhaltens im Auswahltest. Unterschieden nach Seitenwechsel.

Die Reaktionszeiten ( $\geq 130$  Hz:  $701,9 \pm 40,6$ ms; 20 Hz:  $743,4 \pm 52,7$ ms; OFF:  $734,7 \pm 52,0$ ms [Mittelwert  $\pm$  Standardfehler]) zeigten zwischen den Stimulationsgruppen keinen Unterschied ( $p=1$ ). Bei der Betrachtung der Reaktionszeiten für richtige und falsche Antworten (vgl. Abbildung 7) ergab sich zwischen den Stimulationsgruppen ebenfalls kein Unterschied (richtige Antworten:  $p=1$ ; falsche Antworten:  $p=0,64$ ). Innerhalb der Stimulationsbedingung zeigten sich jedoch signifikant geringere Reaktionszeiten für falsche Antworten in der  $\geq 130$  Hz ( $p=0,011$ ) und in der 20 Hz Bedingung ( $p=0,001$ ) im Wilcoxon Test. Bei ausgeschaltetem Stimulationssystem war dieser Vergleich nicht signifikant ( $p=0,53$ ). Unter  $\geq 130$  Hz und 20 Hz scheint demnach zumindest ein Teil der Fehler durch eine verfrühte Antwortreaktion bedingt zu sein.



**Abbildung 7:** Reaktionszeiten für richtige und falsche Antworten im Auswahltest.

Weiterhin wurden die Standardparameter des Diffusion Drift Modells (vgl. Kapitel 2.6) für jeden Probanden berechnet. Vergleiche zwischen den Stimulationsgruppen ergaben keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 8).

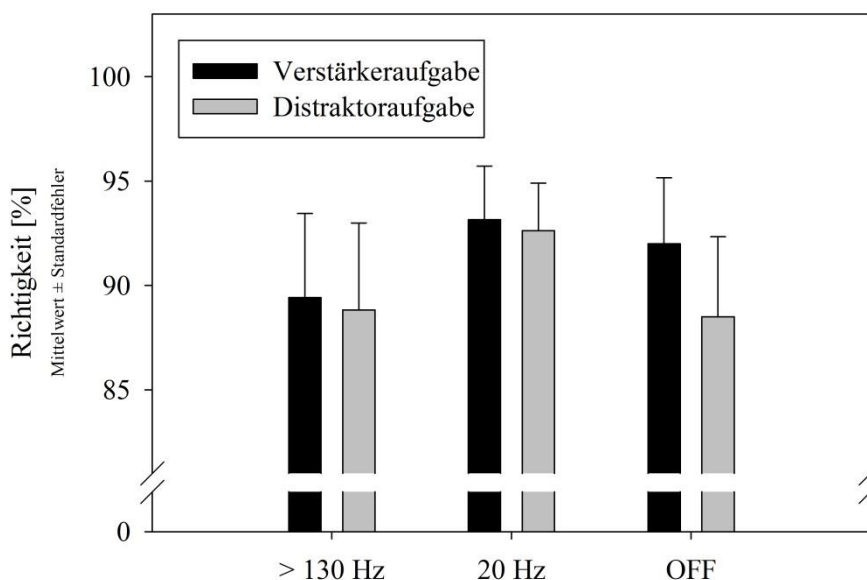
**Tabelle 8:** Ergebnisse des Diffusion Drift Modells für den Auswahltest

Parameter	Mittelwert $\pm$ Standardfehler			Friedman Test p - Wert
	$\geq 130$ Hz	20 Hz	OFF	
<i>a (response threshold)</i>	2,05 $\pm$ 0,38	2,12 $\pm$ 0,28	2,08 $\pm$ 0,28	0,94
<i>v (drift rate)</i>	2,56 $\pm$ 1,15	2,82 $\pm$ 1,03	2,60 $\pm$ 0,92	0,66
<i>T<sub>er</sub> (response time constant)</i>	0,60 $\pm$ 0,14	0,65 $\pm$ 0,18	0,66 $\pm$ 0,12	0,66

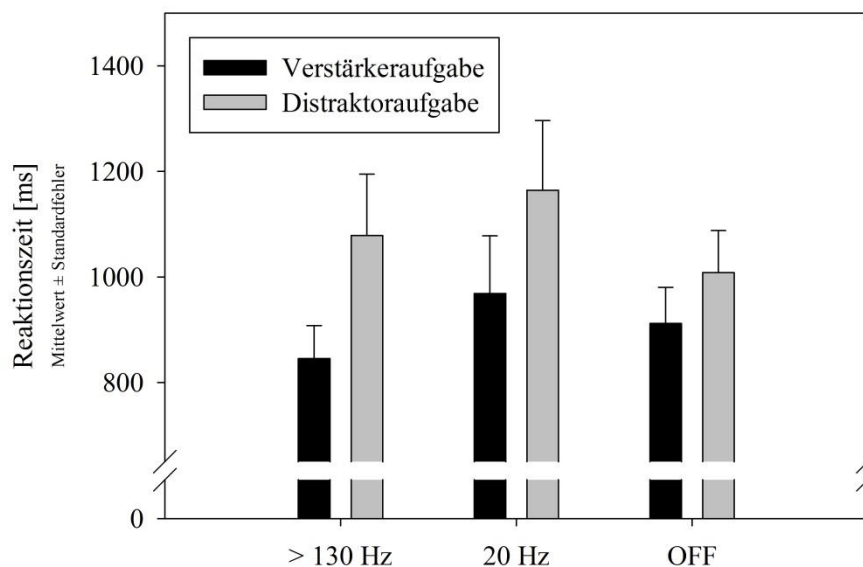
### 3.5 Eriksen Flanker Test

Hypothesenrelevant war das Antwortverhalten bei der Distraktoraufgabe („<<><<“ und „>><>>“) unter verschiedenen Stimulationsbedingungen. Bei dieser Aufgabenstellung zeigte sich bezüglich der Richtigkeit ( $p=0,70$ ) und der Reaktionszeit ( $p=0,29$ ) kein Stimulationsunterschied (vgl. Abbildung 8 und Abbildung 9). Für die Verstärkeraufgabe („>>>>>“ und „<<<<<“) fiel die Antwortrichtigkeit ebenfalls ohne Gruppenunterschied aus ( $p=0,87$ ). Die diesbezügliche Reaktionszeit zeigte im Friedman Test einen Gruppenunterschied ( $p=0,035$ ), welcher im paarweisen Gruppenvergleich nach Wilcoxon jedoch keine Signifikanzen zeigte. Unter Berücksichtigung der Mittelwerte ist eine leichte Tendenz zu verkürzten Reaktionszeiten unter hochfrequenter Stimulation und einer Verlängerung der Reaktionszeiten unter 20 Hz Stimulation zu erkennen (vgl. Abbildung 9).

Zur Überprüfung des Testparadigmas wurden innerhalb der drei Stimulationsbedingungen Paarvergleiche nach Wilcoxon zwischen der Verstärkeraufgabe und der Distraktoraufgabe durchgeführt. Im Fall der Richtigkeit zeigten sich keine Unterschiede ( $\geq 130$  Hz:  $p=0,80$ ; 20 Hz:  $p=0,47$ ; OFF:  $p=0,24$ ). Die Reaktionszeiten waren jedoch für alle drei Stimulationsbedingungen bei der Distraktoraufgabe signifikant erhöht ( $\geq 130$  Hz:  $p=0,001$ ; 20 Hz:  $p<0,001$ ; OFF:  $p=0,009$ ). Im Vergleich zur Verstärkeraufgabe führte die Distraktoraufgabe somit in allen Stimulationsbedingungen zu einer Verlängerung der Reaktionszeit, nicht jedoch zu einer veränderten Richtigkeit im Antwortverhalten.



**Abbildung 8:** Antwortrichtigkeit im Eriksen Flanker Test.



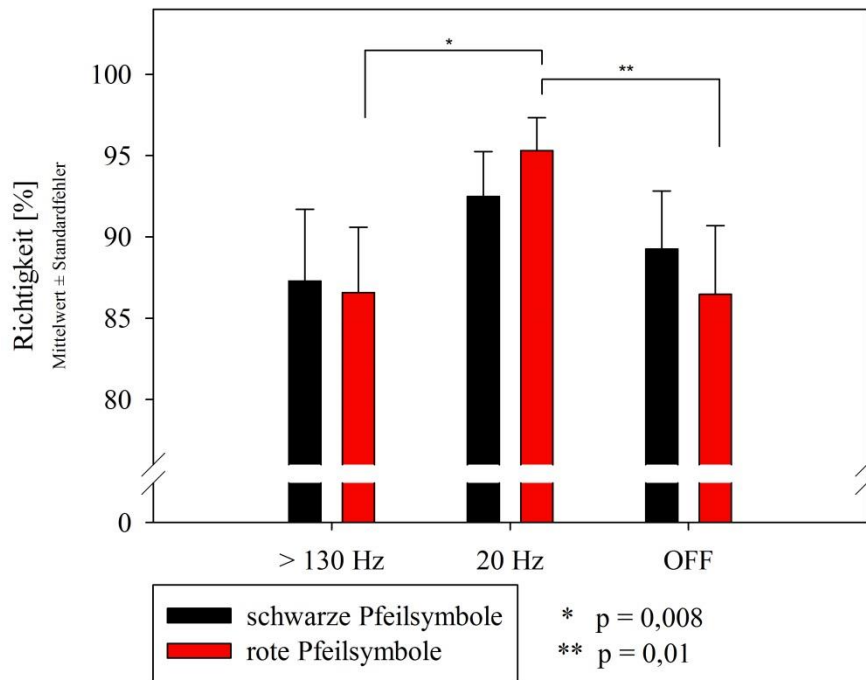
**Abbildung 9:** Reaktionszeiten im Eriksen Flanker Test.

### 3.6 Go / No-Go Test

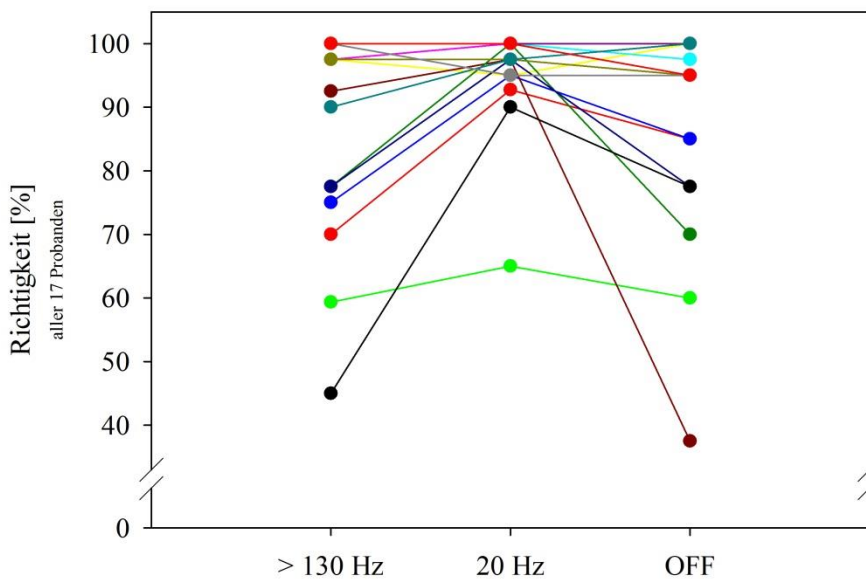
Die Richtigkeit im Antwortverhalten zeigte bezüglich der schwarzen Pfeilsymbole (Go) keine Gruppenunterschiede ( $p=0,23$ ). Bei den konflikträchtigen roten Pfeilsymbolen (Go und No-Go) war im Friedman Test ein signifikanter Unterschied festzustellen ( $p=0,03$ ). Im Subgruppenvergleich zeigte der Wilcoxon Test eine signifikant erhöhte Richtigkeit im Antwortverhalten unter 20 Hz Stimulation gegenüber hochfrequenter und gegenüber keiner STN-Stimulation (vgl. Abbildung 10). Wie in Abbildung 11 ersichtlich, lag eine erhöhte Richtigkeit unter 20 Hz bei der Mehrzahl der Probanden vor, jedoch war die Effektstärke individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Zur Analyse der Ursachen dieser individuellen Unterschiede wurde eine nichtparametrische Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen patientenimmanenten Faktoren (Alter, Erkrankungsdauer, L-Dopa Tagesdosis und MMST) und dem individuellen Unterschied beim korrekten Antwortverhalten auf rote Pfeilsymbole zwischen 20 Hz und hochfrequenter Stimulation ( $\Delta$  Richtigkeit) durchgeführt (vgl. Tabelle 9). Hier zeigte sich eine signifikante positive Korrelation für die Tagesäquivalenzdosis von L-Dopa und  $\Delta$  Richtigkeit. Weiterhin wurde auch die Korrelation nach Spearman zwischen der Gesamtrichtigkeit im Go/No-Go Test über alle Stimulationsbedingung und  $\Delta$  Richtigkeit bestimmt. Es ergab sich eine signifikante (negative) Korrelation (vgl. Tabelle 9). Hieraus lässt sich ein Deckeneffekt ableiten, welcher in Abbildung 11 bereits visuell erkennbar ist. In anderen Worten ist bei Patienten, welche im Go/No-Go Test keine oder nur sehr wenige Fehler begangen haben, auch die Veränderung der Richtigkeit durch die Stimulationsfrequenz nicht vorhanden oder sehr gering. In einer weiteren Berechnung zeigt sich eine starke negative Korrelation zwischen der Gesamtrichtigkeit im Go/No-Go Test und der Tagesäquivalenzdosis von L-Dopa (Korrelationskoeffizient  $-0,74$ ,  $p=0,001$ ). Eine hohe



dopaminerge Tagesdosis führt somit zu einer größeren Fehlerzahl im Go/No-Go Test und konsekutiv zu einem stärkeren Effekt beim Vergleich verschiedener Stimulationsfrequenzen.



**Abbildung 10:** Richtigkeit des Antwortverhaltens für schwarze und rote Pfeilsymbole im Go/No-Go Test.



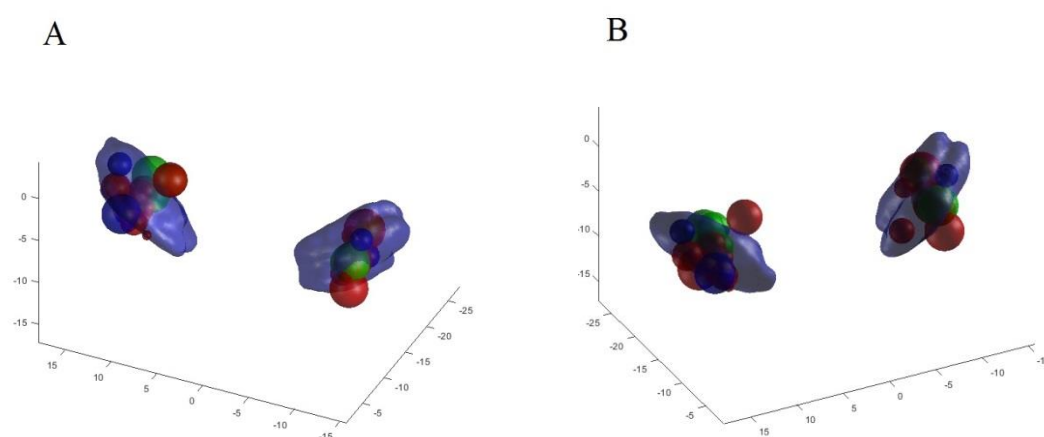
**Abbildung 11:** Richtigkeit des Antwortverhaltens aller 17 Probanden für rote Pfeilsymbole im Go/No-Go Test. Im oberen Abschnitt der Abbildung kommt es zur Überlagerung mehrerer Ergebnisse und resultierend zur fehlenden Identifizierbarkeit einzelner Probanden.

**Tabelle 9** Korrelation nach Spearman von patientenimmanenten Faktoren sowie der Gesamtrichtigkeit im Go/No-Go Test mit dem Unterschied der Richtigkeit im Go/No-Go Test für rote Pfeilsymbole zwischen 20 Hz und hochfrequenter Stimulation.

	Korrelationskoeffizient (Signifikanz der Korrelation)				
	Alter	Erkrankungs- dauer	L-Dopa Tagesdosis	MMST	Gesamtrichtigkeit im Go/No-Go Test
$\Delta$ Richtigkeit für roter Pfeile zwischen 20Hz und $\geq 130$ Hz	0,10 (p=0,69)	0,26 (p=0,31)	<b>0,68</b> (p= <b>0,002</b> )	-0,38 (p=0,13)	<b>-0,79</b> (p< <b>0,001</b> )

Neben dem genannten Deckeneffekt könnte auch die Lage der aktiven Stimulationskontakte Einflüsse auf die Performance im Go/No-Test haben. Gemäß früheren Studien<sup>101</sup> scheint insbesondere eine ventrale Stimulation des STN kognitive Effekte zu bedingen.

Um die Lage der aktiven Stimulationselektrode zu ermitteln, wurden T1 gewichtete Aufnahmen von prä- und postoperativen kranialen Magnetresonanztomographien ausgewertet. Da bei fünf Patienten keine postoperativen Magnetresonanztomographien durchgeführt wurden, konnten nur 12 Probanden für diese Auswertung berücksichtigt werden. Die Parameter für die Normalisierung (Referenzraum vom Montreal Neurological Institute) wurden durch Analyse der präoperativen Bilddaten bestimmt und dann auf die postoperativen Daten übertragen (Ko-Registrierung). Durch diese Methode wurde die Qualität der Normalisierung postoperativer Bilddaten erhöht, welche methodisch bedingt Elektrodenartefakte aufweisen. Zur grafischen Darstellung der Position des STN wurden probabilistische Daten des Basalganglienatlas von Keuken und Forstmann<sup>102</sup> verwendet.

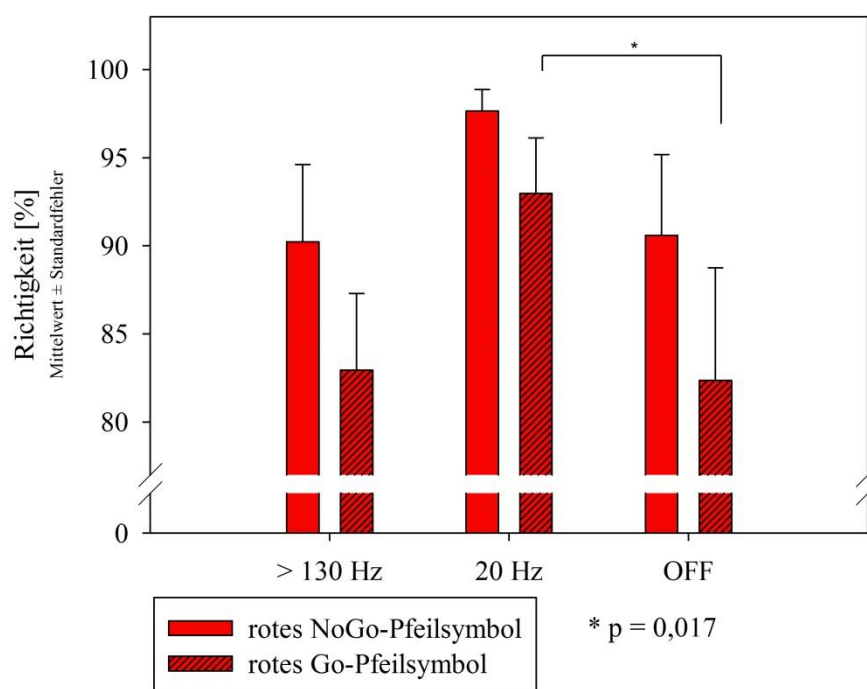


**Abbildung 12** Darstellung der Elektrodenpositionen in räumlicher Beziehung zum STN.

(A) Schräge Ansicht von links und (B) rechts frontal. Die Achsenbeschriftung entspricht Millimetern. In violett ist die probabilistische Position des STN (Range 0,1) hinterlegt. Die eingezeichneten Kugeln stehen für die aktiven Stimulationselektroden, wobei die Größe der Stimulationsamplitude angepasst wurde (1 Volt  $\hat{=}$  0,5mm) und die Farbe die Veränderung der Richtigkeit für konfliktträchtige Pfeilsymbole zwischen 20 Hz und  $\geq 130$  Hz repräsentiert (rot  $\hat{=}$  keine relevante Veränderung [ $<5\%$ ], blau  $\hat{=}$  wenig Veränderung [5% bis  $<20\%$ ], grün  $\hat{=}$  große Veränderung [ $\geq 20\%$ ]).

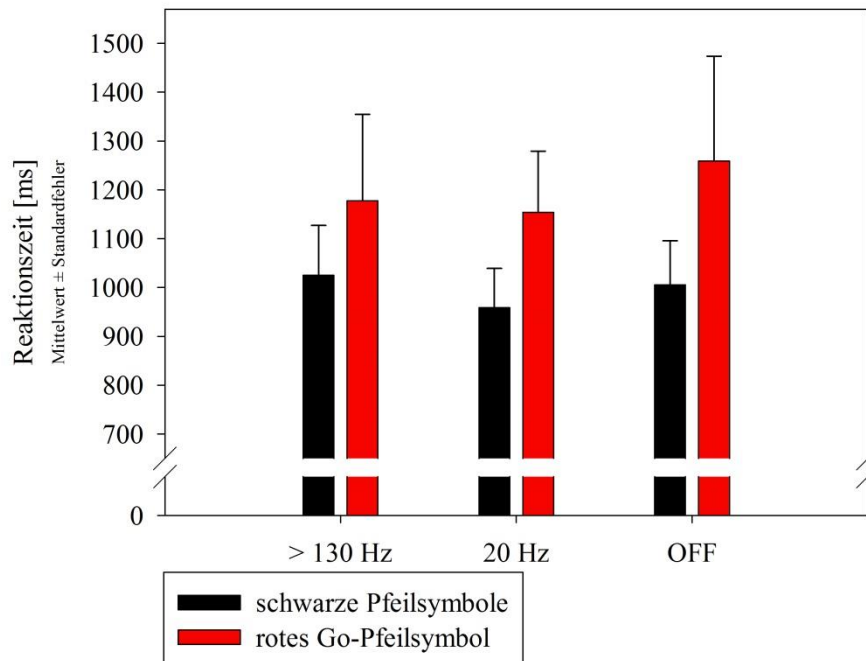
Wie bereits durch die visuelle Darstellung in Abbildung 12 ersichtlich, scheint die Lage der Stimulationselektroden im STN keinen relevanten Einfluss auf den Performanceunterschied im Go/No-Go Test zu haben. Auch eine Varianzanalyse (Zielvariablen: ventrodorsalen [y] und kraniokaudale [z] Elektrodenposition; Faktor: Veränderung der Richtigkeit für konfliktrüchtige Pfeilsymbole zwischen 20 Hz und  $\geq 130$  Hz gemäß der Gruppeneinteilung in Abbildung 12) zeigte keine signifikant unterschiedlichen ventrodorsalen (links  $p=0,52$ ; rechts  $p=0,31$ ) oder kraniokaudalen (links  $p=0,34$ ; rechts  $p=0,09$ ) Elektrodenpositionen im Vergleich der unterschiedlichen Performancegruppen.

In einer weiteren Post-Hoc-Analyse wurde die Antwortrichtigkeit für den roten Go- und NoGo-Pfeil mit dem Friedman-Test auf Unterschiede zwischen den Stimulationsgruppen geprüft. Nur für den roten Go-Pfeil waren diesbezüglich signifikante Unterschiede festzustellen ( $p=0,013$ ; roter NoGo-Pfeil  $p=0,96$ ). Somit ist anzunehmen, dass der Haupteffekt der verbesserten Antwortrichtigkeit auf rote Pfeilsymbole unter 20 Hz stärker durch die Reaktion auf das rote Go Signal als durch die Antwortinhibition beim No-Go Signal bedingt ist. Zwischen den Stimulationsbedingungen wurde die Richtigkeit für den roten Go-Pfeil im Wilcoxon-Test verglichen (vgl. Abbildung 13). Auf dem korrigierten Signifikanzniveau für multiple Gruppenvergleiche zeigte die 20 Hz Stimulationsbedingung eine signifikant erhöhte Richtigkeit gegenüber keiner Stimulation sowie einen gleichgerichteten Trend gegenüber der hochfrequenten Stimulationsgruppe ( $p=0,027$ ).



**Abbildung 13:** Richtigkeit des Antwortverhaltens für rote Go- und NoGo-Symbole im Go/No-Go Test.

Die Reaktionszeiten für die schwarzen Pfeilsymbole und die roten Go-Pfeilsymbole zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulationsgruppen (Friedmann Test: schwarze Pfeilsymbole  $p=0,19$ ; rote Go-Pfeilsymbole  $p=0,66$ ; vgl. Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Reaktionszeiten im Go/No-Go Test.

Weiterhin wurde das *Diffusion Drift Modell* gemäß Kapitel 2.6 auf den Go/No-Go Test angewendet. Parameter  $a$  (*response threshold*) und  $T_{er}$  (*response time constant*) wurden hierbei für den gesamten Test berechnet,  $v$  (*drift rate*) jedoch explizit für die roten Go-Pfeile. Vergleiche zwischen den Stimulationsgruppen ergaben keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 10).

**Tabelle 10** Diffusion Drift Modell beim Go/No-Go Test.

Parameter	Mittelwert $\pm$ Standardfehler			Friedman Test p - Wert
	$\geq 130$ Hz	20 Hz	OFF	
$a$ ( <i>response threshold</i> )	$2,18 \pm 0,79$	$2,16 \pm 0,62$	$1,96 \pm 0,63$	0,66
$v$ ( <i>drift rate</i> ) für roten Go-Pfeil	$2,20 \pm 1,36$	$2,24 \pm 0,92$	$2,23 \pm 1,30$	0,94
$T_{er}$ ( <i>response time constant</i> )	$0,76 \pm 0,25$	$0,88 \pm 0,17$	$0,84 \pm 0,20$	0,19

### 3.7 Stopp-Signal Test

Die gemäß Kapitel 2.4.5 errechnete SSRT (*stop signal reaction time*) zeigte keinen Unterschied zwischen den Stimulationsgruppen (vgl. Tabelle 12). Durch die implementierte dynamische Anpassung der Verzögerungszeit des Stopp Signals (SSD) sollte die Antwortrichtigkeit der Stopp Durchgänge nahe 50% liegen (siehe Kapitel 2.4.5). Bei den Probanden dieser Studie lag die Antwortrichtigkeit jedoch höher (vgl. Tabelle 11), wodurch die Berechnung der SSRT nur ungenau möglich ist.<sup>94</sup> Die erhöhte Antwortrichtigkeit der Stopp Durchgänge ist der anfänglich geringen Verzögerungszeit (50 ms) sowie der relativ geringen Anzahl von 30 Stopp-Durchgängen geschuldet. Hierdurch kam es regelhaft bei Testbeginn zu vermehrt richtig beantworteten Stopp-Signalen mit geringer SSD. Diese schlugen sich aufgrund der geringen Gesamtzahl von Stopp-Durchgängen relevant auf die Mittelwerte der Antwortrichtigkeit nieder. Zur Vermeidung dieses systematischen Fehlers wurde die SSRT nochmals anhand der mittleren SSD der letzten 10 Stopp-Durchgänge errechnet. Die Antwortrichtigkeit lag für diese Gruppe wesentlich näher an 50% (vgl. Tabelle 11). Ein Unterschied der SSRT zwischen den Stimulationsgruppen konnte jedoch gleichsam nicht festgestellt werden (vgl. Tabelle 12).

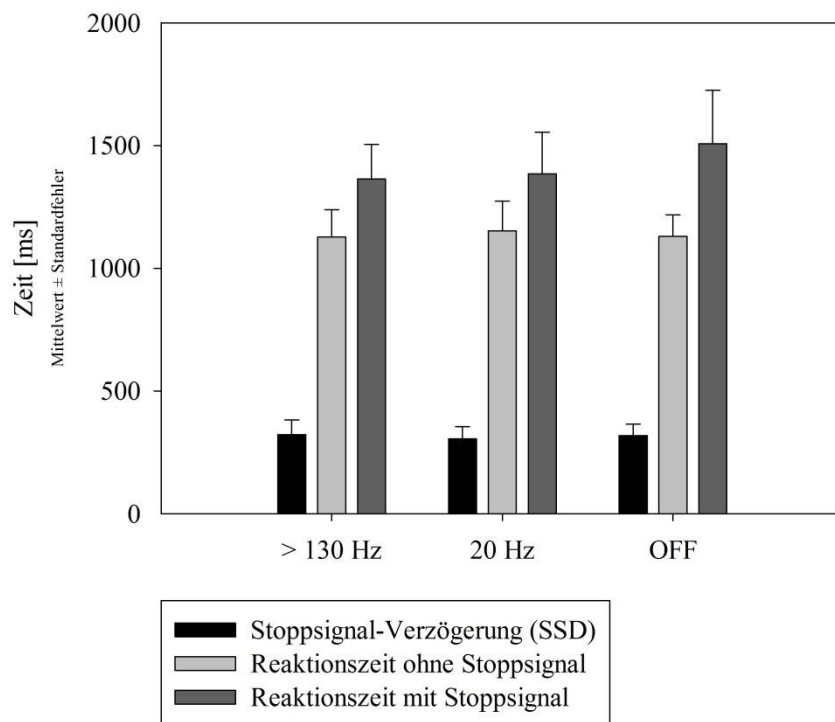
**Tabelle 11:** Erfolgreiche Stoppreaktionen im Stopp-Signal Test.

	Erfolgreiche Stoppreaktionen [%]		
	Mittelwert $\pm$ Standardfehler		
	$\geq 130$ Hz	20 Hz	OFF
alle Stopp Durchgänge (n=30)	56,4 $\pm$ 3,8	56,3 $\pm$ 3,1	58,6 $\pm$ 2,7
finale 10 Stopp Durchgänge	52,9 $\pm$ 3,5	52,3 $\pm$ 5,3	50,6 $\pm$ 4,1

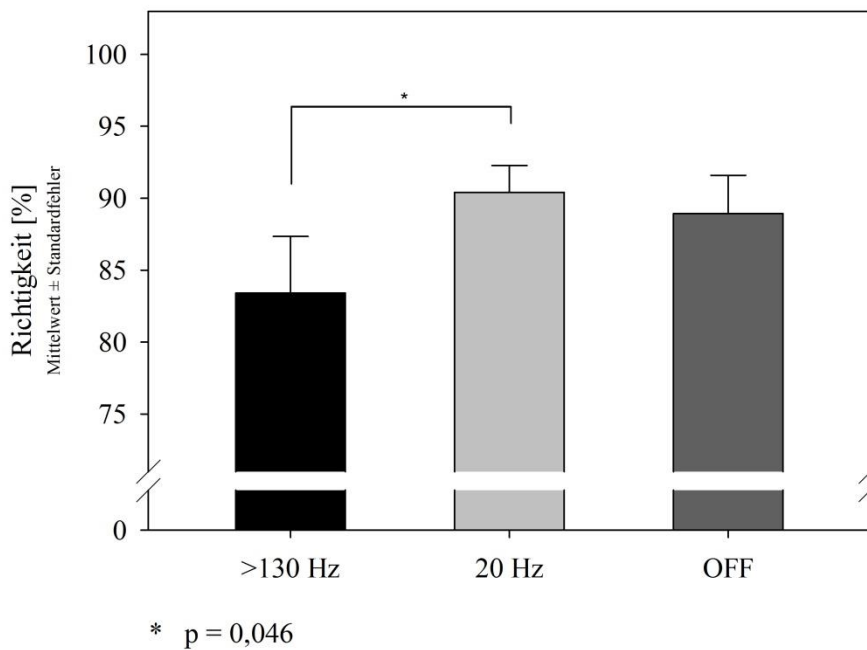
**Tabelle 12:** SSRT im Stopp-Signal Test.

	SSRT [ms]			Friedman Test p - Wert
	Mittelwert $\pm$ Standardfehler			
	$\geq 130$ Hz	20 Hz	OFF	
alle Stopp Durchgänge (n=30)	1041,9 $\pm$ 132,8	1075,9 $\pm$ 177,1	1185,9 $\pm$ 227,6	0,47
finale 10 Stopp Durchgänge	785,0 $\pm$ 116,5	887,7 $\pm$ 152,4	850,9 $\pm$ 143,2	0,53

Weiterhin wurden die SSD sowie und die Reaktionszeiten für Durchgänge mit und ohne Stopp-Signal auf Unterschiede zwischen den Stimulationsgruppen untersucht (vgl. Abbildung 15). Signifikante Unterschiede waren nicht festzustellen (SSD:  $p=0,94$ ; Reaktionszeit ohne Stoppsignal:  $p=0,79$ ; Reaktionszeit mit Stoppsignal:  $p=0,63$ ). Die Antwortrichtigkeit für die Durchgänge ohne Stoppsignal zeigte einen Trend hinsichtlich eines Gruppenunterschieds (Friedman Test:  $p=0,095$ ), welcher gemäß Wilcoxon Test auf die verbesserte Richtigkeit unter 20 Hz gegenüber  $\geq 130$  Hz zurückzuführen war (vgl. Abbildung 16).



**Abbildung 15:** Reaktionszeiten und Stoppsignal-Verzögerungszeiten (SSD) im Stopp-Signal Test. Zwischen den Stimulationsbedingungen besteht kein signifikanter Unterschied.



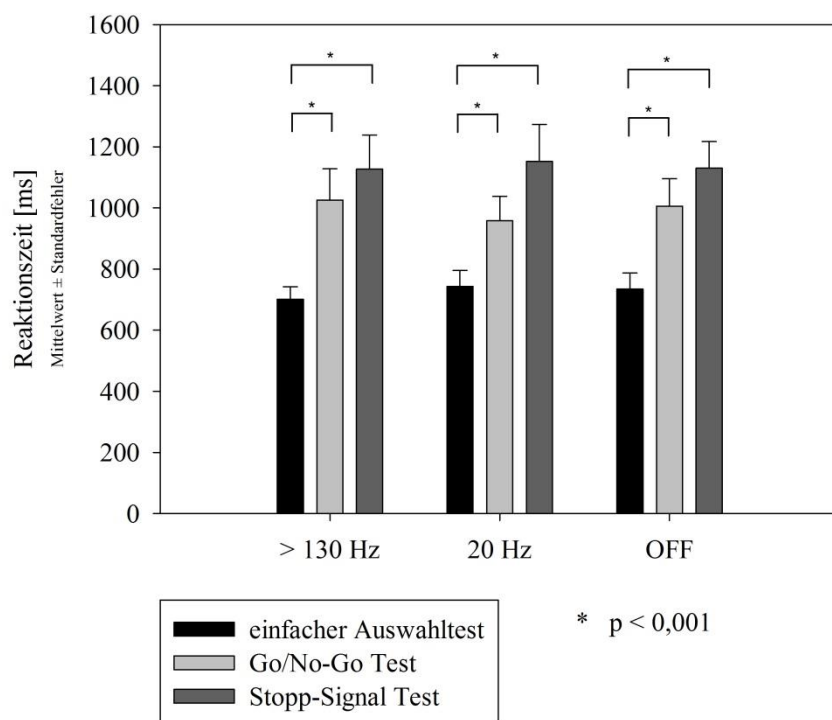
**Abbildung 16:** Antwortrichtigkeit der Durchgänge ohne Stopp-Signal im Stopp-Signal Test.

### 3.8 Proaktive Inhibition

Zur Darstellung der proaktiven Inhibition wurden die Reaktionszeiten der schwarzen Go-Pfeilsymbole im einfachen Auswahl-, Go/No-Go und Stopp-Signal Test in der jeweiligen Stimulationsbedingung verglichen (vgl. Abbildung 17). Es zeigte sich für alle Stimulationsbedingungen ein hochsignifikanter Anstieg der Reaktionszeit zwischen Auswahl- und Go/No-Go Test sowie zwischen Auswahl- und Stopp-Signal Test als Zeichen einer proaktiven Inhibition (vgl. Abbildung 17). Weiterhin wurden die Reaktionszeiten des Auswahltests von derer im Go/No-Go und Stopp-Signal Test abgezogen und folgend ein Vergleich zwischen den Stimulationsbedingungen durchgeführt. Hierbei war ein leichter Trend hinsichtlich eines Gruppenunterschieds bei der proaktiven Inhibition im Go/No-Go Test festzustellen ( $p=0,1$ ; s. Tabelle 13). Im Wilcoxon Test beruhte dieser Trend auf einer geringeren Zeitdifferenz unter 20 Hz Stimulation im Vergleich zur  $\geq 130$  Hz Stimulation ( $p=0,068$ ). Dies deutet auf eine verringerte proaktive Inhibition unter 20 Hz Stimulation hin.

**Tabelle 13:** Proaktive Inhibition im Go/No-Go und Stopp-Signal Test

Differenz der Reaktionszeit	Reaktionszeit [ms] $\pm$ Standardfehler			Friedman p - Wert
	$\geq 130$ Hz	20 Hz	OFF	
Go/No-Go Test	323,0 $\pm$ 78,8	215,6 $\pm$ 33,0	270,9 $\pm$ 73,2	0,10
Stopp-Signal Test	423,4 $\pm$ 105,6	406,6 $\pm$ 99,7	393,8 $\pm$ 81,5	0,53



**Abbildung 17:** Darstellung der proaktiven Inhibition durch Vergleich der Go-Reaktionszeiten von Auswahltest, Go/No-Go Test und Stopp-Signal Test.

### 3.9 UPDRS Teil III

Zwischen den Stimulationsgruppen bestand ein hochsignifikanter Unterschied in der Punktzahl des UPDRS Teil III ( $p < 0,001$ ). Beim paarweisen Vergleich der Gruppen im Wilcoxon Test war unter hochfrequenter Stimulation ein signifikant geringerer Wert als unter 20 Hz und unter keiner Stimulation festzustellen (vgl. Abbildung 18). Zwischen 20 Hz und keiner Stimulation ergab sich kein Gruppenunterschied ( $p = 0,43$ ).

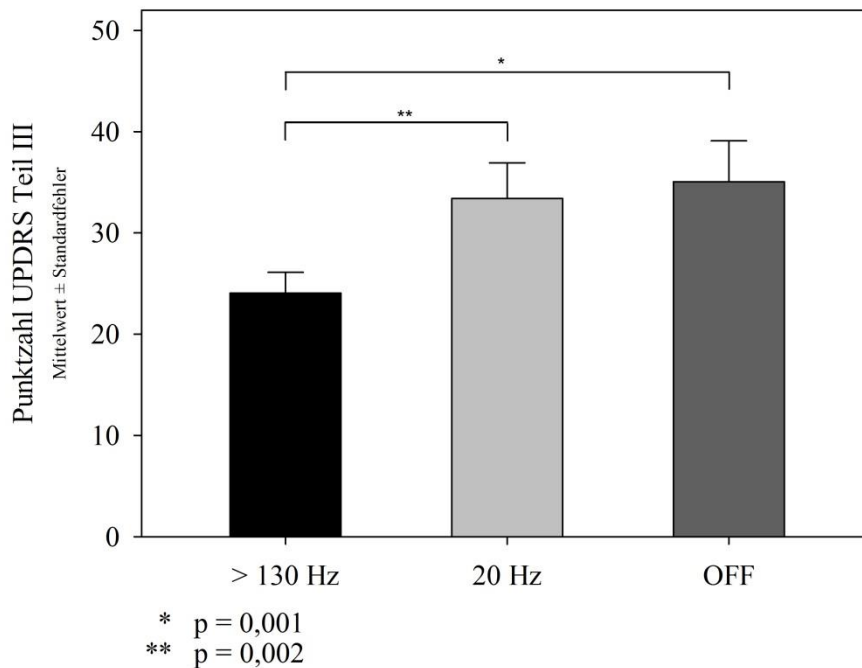


Abbildung 18: UPDRS Teil III. Darstellung der Mittelwerte der Stimulationsgruppen.

### 3.10 Subjektive Einschätzung der Beweglichkeit

Die erhobene Punktzahl zeigte zwischen den Stimulationsgruppen keinen Unterschied ( $\geq 130$  Hz:  $6,9 \pm 0,7$ ; 20 Hz:  $5,7 \pm 0,7$ ; OFF:  $5,2 \pm 0,9$  [Mittelwert  $\pm$  Standardfehler]; Friedman Test:  $p = 0,193$ ).



## 4 Diskussion

### 4.1 Hypothese 1: Antwortinhibition unter 20 Hz STN-Stimulation

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Antwortrichtigkeit im Auswahltest unter 20 Hz Stimulation gegenüber  $\geq 130$  Hz Stimulation verbessert ( $p=0,002$ ). Der Go/No-Go Test untersuchte neben der Antwortselektion auch die Antwortinhibition. Es zeigte sich in Bezug auf konfliktreiche Reize eine geringere Fehlerrate unter 20 Hz gegenüber  $\geq 130$  Hz ( $p=0,008$ ) und keiner Stimulation ( $p=0,01$ ). Die Reaktionszeiten blieben bei beiden genannten Untersuchungen von den Stimulationsbedingungen unbeeinflusst. Im Eriksen Flanker, Signal-Stopp und Stroop Test zeigten die relevanten Messwerte keine Unterschiede zwischen den Stimulationsgruppen.

Die Daten dieser Studie zeigen, dass der STN eine relevante Rolle bei der Antwortinhibition (AI) spielt. Unter diesem Aspekt konnten die Ergebnisse zahlreicher bildgebender Studien<sup>52, 103, 104</sup> und anderer experimenteller Arbeiten, welche auf dem Vergleich verschiedener Stimulationseinstellungen beruhen,<sup>34, 35, 37, 58, 62</sup> bestätigt werden.

Nicht alle in dieser Studie verwendeten Tests zur Messung der AI zeigten signifikante Veränderungen zwischen den verschiedenen Stimulationsbedingungen. Nur sehr spezifische Testbedingungen scheinen geeignet zu sein, um den kognitiven Funktionsunterschied unter 20 Hz gegenüber  $\geq 130$  Hz und keiner Stimulation zu detektieren. Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Antwortinhibitionstests diskutiert, um den Einfluss der 20 Hz STN-Stimulation möglichst präzise herauszuarbeiten.

#### 4.1.1 Auswahltest

In Studien, welche auf der Methode des Vergleichs zwischen hochfrequenter und keiner STN-Stimulation bei Parkinsonpatienten basieren, finden sich in der Literaturrecherche keine Arbeiten, die dem hier benutzten Auswahltest entsprechen. In der Regel wurden Reaktionstests mit nur einer Antwortmöglichkeit<sup>57, 105</sup> oder entsprechend elaboriertere Untersuchungen zur Überprüfung der Antwortinhibition verwendet (z.B. Go/No-Go<sup>34, 58</sup>, Stroop<sup>35, 37</sup> oder Stopp-Signal Test<sup>59, 106, 107</sup>). Die Ergebnisse des Auswahltests in die bisherige Studienlage einzuordnen, ist demnach erschwert. Im Tiermodell finden sich jedoch Arbeiten mit vergleichbaren Versuchsanordnungen. Baunez et al.<sup>60</sup> untersuchten Ratten nach operativ herbeigeführter STN Läsion anhand einer Reaktions- und Auswahlaufgabe mit zwei Antwortmöglichkeiten. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe wurden nach STN Läsion eine erhöhte Fehlerzahl bei der Antwortselektion sowie vermehrt verfrühte Antwortreaktionen und Perseverationen beobachtet. Die gleiche Arbeitsgruppe führte ein Folgeexperiment mit 130 Hz STN-Stimulation der Ratten durch.<sup>108</sup> Die Tiere durchliefen in diesem Experiment einen Auswahltest mit insgesamt fünf Antwortmöglichkeiten. Unter 130 Hz Stimulation kam es ebenfalls zu mehr Fehlern und Perseverationen bei der Antwortselektion.

Die Daten aus den Tierexperimenten sind eingeschränkt übertragbar, stimmen in wesentlichen Punkten jedoch mit den Ergebnissen dieser Studie überein. In dieser Studie wurde ebenfalls eine erhöhte Fehlerzahl unter  $\geq 130$  Hz Stimulation bei der Antwortselektion beobachtet. Dieser Effekt war tendenziell stärker ausgeprägt, wenn sich der Reiz von dem zuvor

präsentierten unterschied (vgl. Abbildung 6). Dies könnte durch eine vermehrte Neigung zur Perseveration unter  $\geq 130$  Hz erklärt werden. Weiterhin lagen die Reaktionszeiten für falsche Antworten signifikant unter derer richtiger Antworten (vgl. Abbildung 7). Ein Teil der Fehler wurde demnach im Rahmen einer verfrühten Antwortreaktion verursacht. Analog zu methodisch verwandten Tierstudien konnte diese Studie demnach unter  $\geq 130$  Hz STN-Stimulation eine Verschlechterung der Antwortselektion in einem Auswahltest feststellen, welche zu Teilen auf eine verfrühte Antwortreaktion und einer Neigung zur Perseveration zurückgeführt werden kann. Im Gegensatz zu den tierexperimentellen Daten wurde dies zwischen den Bedingungen  $\geq 130$  Hz und 20 Hz, und nicht zwischen  $\geq 130$  Hz und OFF, nachgewiesen. Gemäß der postulierten Hypothese einer gegensätzlichen Wirkung von 20 Hz und  $\geq 130$  Hz STN-Stimulation wäre zwischen diesen Gruppen der größte Effekt festzustellen, während sich die Antwortrichtigkeit der OFF Bedingung dazwischen befinden sollte. Bei der Betrachtung der Mittelwerte und des entsprechenden Standardfehlers trifft dies auch tendenziell zu (vgl. Abbildung 5), so dass die fehlende Abgrenzung der OFF Bedingung auf eine geringe Effektgröße zurückgeführt werden könnte. Die errechneten Parameter des Diffusion Drift Modells ergaben keine signifikanten Unterschied zwischen und Stimulationsgruppen und lassen somit keine weitere Interpretation der Veränderung des zugrundeliegenden Antwortverhaltens zu.

#### 4.1.2 Go/No-Go Test

Die Ergebnisse dieser Studie stehen in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten, welche einen Einfluss der STN-Stimulation auf die Performance in einem Go/No-Go Test zeigen konnten.<sup>34, 57, 58, 109</sup> Allerdings unterscheiden sich auch hier die Stimulationseinstellungen, zwischen denen die signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten. Bisher waren unter STN-Stimulation  $\geq 130$  Hz ein Abnahme des Diskriminierungsindex<sup>34, 58</sup> (Diskriminierungsindex [%] = richtige Antworten bei Go-Symbolen [%] – falsche Antworten bei NoGo-Symbolen [%]), ein vermindertes Stoppvermögen bei NoGo-Symbolen<sup>57</sup> und insgesamt verkürzte Reaktionszeiten<sup>57</sup> gegenüber keiner STN-Stimulation beobachtet worden. In der vorliegenden Studie konnten keine Unterschiede zwischen hochfrequenter und keiner STN-Stimulation festgestellt werden.

Dies mag in Zusammenhang mit dem Versuchsaufbau, insbesondere mit den Anteil der NoGo-Symbole stehen. Der NoGo-Anteil betrug bei den genannten Studien nur 17% gegenüber 25 % in dieser Studie und führte zu einer höheren Fehlerrate. Zusätzlich könnte die Einnahme dopaminerger Medikation sowie die individuell unterschiedliche Lokalisation der aktiven Elektrode im STN die Effektgröße gemindert haben (vgl. Kapitel 4.5). In dieser Studie konnte eine negative Korrelation zwischen der L-Dopa Tagesdosis und der Performance im Go/No-Go Test darstellt werden (s. Kapitel 3.6). Dies könnte zum einen durch vermehrte Impulsivität unter dopaminerger Stimulation<sup>62, 110</sup> erklärt werden. Ein weiterer anzunehmender Zusammenhang ist, dass die Krankheitsprogression (und die hiermit einhergehenden Defizite der Antwortselektion und -inhibition<sup>48</sup>) bei Patienten mit hoher im Vergleich zu niedriger L-Dopa Tagesdosis fortgeschrittener ist. Diese Probanden begangen

mehr Fehler im Go/No-Go Test und erlagen im geringeren Umfang einem Deckeneffekt (vgl. Abbildung 11).

In der verwendeten Adaptation des Go/No-Go Tests fand sich im Gegensatz zum klassischen Versuchsaufbau auch die Möglichkeit, zwischen konfliktreichen Reizen (rote Pfeilsymbole) und konfliktarmen Reizen (schwarze Pfeilsymbole) zu unterscheiden. Im Computermodell nach M. J. Frank<sup>23</sup> kommt dem STN in Konfliktsituationen die Funktion zu, die motorische Antwortreaktion bis zur adäquaten Entscheidungsfindung zurückzuhalten. Gemäß dem Modell entspricht das einer Aktivitätserhöhung des STN bis zur Verarbeitung aller relevanten afferenten Signale (z.B. vom IFG). Letztlich kommt es nach dieser Theorie zu einer Verschiebung des Geschwindigkeits-Genauigkeits-Ausgleichs (*speed-accuracy tradeoff*) zugunsten der Genauigkeit bei STN Aktivierung und zugunsten der Geschwindigkeit bei Hemmung des STN. In einer Probandenstudie von Frank et al.<sup>62</sup> führte die hochfrequente STN-Stimulation bei Parkinsonpatienten hypothesenkonform zu einer verfrühten Antwortreaktion bei Konfliktentscheidungen. In der vorliegenden Studie konnte jedoch eine signifikante stimulationsbedingte Veränderung der Reaktionszeiten in keiner Untersuchung beobachtet werden. Im Gegensatz zum Modell von M. J. Frank<sup>23</sup> zeigte sich unter 20 Hz Stimulation eine Verbesserung der Antwortqualität unter Konfliktentscheidungen ohne messbare Modulation der Reaktionszeiten. Zusätzlich wurden zur Analyse des Antwortverhaltens die Parameter des *Diffusion Drift Modells* errechnet; zeigten jedoch keine Veränderung zwischen den Stimulationsbedingungen. Dies spricht ebenfalls gegen das Vorliegen einer Verschiebung des Geschwindigkeits-Genauigkeits-Ausgleichs, da dieser im *Diffusion Drift Modell* in der Regel gut abgebildet wird.

### 4.1.3 Stopp-Signal Test

Die SSRT, der Zielparameter des Signal-Stopp-Tests, zeigte sich in dieser Studie von den Stimulationsbedingungen nicht signifikant beeinflusst. Beim Signal-Stopp-Test fanden sich, im Gegensatz zum Go/No-Go Test, in der Literatur wesentlich widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf den Einfluss hochfrequenter STN-Stimulation. So konnte sowohl eine Verlängerung<sup>59, 106</sup>, als auch eine Verkürzung der SSRT<sup>107, 111</sup> unter hochfrequenter STN-Stimulation gemessen werden. Wahrscheinlich beeinflusst das genaue Studiendesign sehr stark das Ergebnis im Signal-Stopp-Test. So unterschieden sich die zitierten Arbeiten in Bezug auf die Art des Go- und Stopp-Stimulus, in der Antworteingabe (z.B. ein-<sup>59</sup> oder beidhändig<sup>107, 111</sup>), in der medikamentösen Stimulation, in dem prozentualen Anteil der Stoppdurchgänge und der Art der STN-Stimulation (uni-<sup>59</sup> oder bilateral<sup>107</sup>). Letztlich könnte auch der die genaue Lage der aktiven Elektrode im STN bei der Performance des Stopp-Signal-Tests eine Rolle spielen. Eine Arbeit von Greenhouse et al.<sup>112</sup> konnte jedoch beim Vergleich von ventraler gegenüber dorsaler Stimulation des STN keinen Unterschied der SSRT feststellen.

Der Stopp-Signal-Test gehört neben dem Go/No-Go Test zu den etablierten Testverfahren der Antwortinhibition. Beide Aufgaben untersuchen jedoch verschiedene Aspekte der Antwortinhibition. Während im Go/No-Go Test die Fehlerrate beim Befolgen des

Stoppsymbols im Fokus steht, wird beim Stopp-Signal-Test die Reaktionszeit zum Befolgen eines Stoppsymbols berechnet (SSRT). Aufgrund der dynamischen Anpassung der SSD führen vermehrt erfolgreiche Stoppreaktionen zwar indirekt auch zu einer Verkürzung der SSRT, dieser Einfluss ist jedoch sehr gering. Im Wesentlichen beschreibt die SSRT eine Reaktionszeit. Da bei allen gemessenen Reaktionszeiten dieser Studie kein Einfluss der Stimulationsbedingungen erkennbar war, scheint es schlüssig, dass auch die SSRT diesbezüglich keine Veränderung zeigte. Aufgrund der widersprüchlichen Vorbefunde sowie dem negativen Ergebnis dieser Studie ist es wahrscheinlich, dass die STN-Stimulation keinen wesentlichen Einfluss auf die SSRT hat.

Nebenbefundlich zeigte sich im Stopp-Signal Test bei den Durchgängen ohne Stopp Signal eine Tendenz zur verbesserten Antwortselektion unter 20 Hz Stimulation gegenüber hochfrequenter Stimulation (vgl. Abbildung 16). Dies entspricht dem Ergebnis des Auswahltests.

#### 4.1.4 Stroop-Farben und Eriksen-Flanker Test

Die benötigte Zeit sowie der Richtigkeit der Antworten wiesen im Stroop-Farben Test und im Eriksen-Flanker Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulationsgruppen auf.

Bezüglich des Eriksen-Flanker Tests konnte in der Literaturrecherche keine Studie gefunden werden, welche diesen Test in Abhängigkeit zur STN-Stimulation untersuchte. Anders beim Stroop-Farben Test. So zeigte Jahanshahi et al.<sup>37</sup>, dass unter hochfrequenter STN-Stimulation ein rascheres Antwortverhalten, verbunden mit einer erhöhten Fehlerzahl gegenüber keiner Stimulation im Stroop Test resultiert. Witt et al.<sup>35</sup> konnte das Ergebnis einer erhöhten Fehlerzahl unter hochfrequenter STN-Stimulation reproduzieren. In Umfang und Art war der verwendete Stroop Test dieser Studie weitgehend identisch zu den zitierten Arbeiten<sup>35, 37</sup>. Die Untersuchung von Witt et al.<sup>35</sup> wurde ebenfalls unter Fortsetzung der vorbestehenden dopaminergen Medikation durchgeführt. Eine spezifische Ursache für die fehlende Reproduzierbarkeit der früheren Ergebnisse kann demnach nicht bestimmt werden. Jedoch ist zu beachten, dass die gemessenen Effektstärken der stimulationsabhängigen Veränderung der Fehlerrate im Stroop Test bei den genannten Arbeiten nicht groß waren (Witt et al.<sup>35</sup>: OFF 0,78±1,44; ON 1,74±1,66; Cohens D=0,61; Jahanshahi et al.<sup>37</sup>: OFF 4,1±3,5; ON 6,7±2,7; Cohens D=0,83 [Mittelwert±Standardabweichung]). Anhand der Mittelwerte zeigte sich in dieser Arbeit ein gleichgerichteter Trend (OFF 7,6±3,5; ON 11,0±4,3 [Mittelwert±Standardfehler]), welcher wie beschrieben jedoch nicht signifikant war. Erwähnenswert ist in diesem Kontext auch die Probandenselektion: Während zur Zeit der zitierten Studien von Jahanshahi et al.<sup>37</sup> und Witt et al.<sup>35</sup> Patienten für die DBS selektiert wurden, welche einen Krankheitsverlauf von über 12 Jahren durchschritten hatten, erfolgte bei einem Teil der Patienten der vorliegenden Studie eine frühere Stimulation im Sinne der EarlyStim Studie<sup>113</sup>, welche klar zeigen konnte, dass die Lebensqualität auch bei kürzerem Krankheitsverlauf durch die STN-DBS verbessert werden kann. Diese Effekte der Patientenselektion können durchaus auch die Untersuchungsergebnisse beeinflussen und als Erklärung für divergente Studienergebnisse dienen.

Zusätzlich könnte man für den Eriksen-Flanker und Stroop-Farben Test argumentieren, dass bei diesen Tests die Distraction vom Zielreiz eine größere Rolle spielt als die Inhibition einer automatisierten motorischen Reaktion. Beim Go/No-Go Test stellt der Knopfdruck die habituelle Antwortreaktion dar, im Wesentlichen aufgrund des geringen Anteils von Stoppsymbolen (25%). Im Stroop Test wird hingegen bei jeder zu benennenden Farbe der Distraktor zeitgleich präsentiert. Dem Probanden ist bewusst, dass jeder Durchgang konfliktträchtig ist. Auch beim Eriksen-Flanker Test betrug der Anteil konfliktträchtiger Durchgänge (Distraktoraufgabe) in dieser Studie 50%. Eine automatisierte Antwortreaktion konnte so nicht entstehen. Hershey et al.<sup>34</sup> konnte für den Go/No-Go Test zeigen, dass nur bei einem geringen Anteil von Stoppsymbolen (hier 17%) eine Verschlechterung der Antwortrichtigkeit unter hochfrequenter STN-Stimulation nachzuweisen ist. Möglicherweise ist es gerade die Fähigkeit des plötzlichen Unterbrechens einer automatisiert ablaufenden motorischen Handlung, welche durch die 20 Hz STN-Stimulation positiv beeinflusst wird. Diese Überlegung zeigt sich kongruent zu einer Hypothese von Isoda et al.,<sup>114</sup> nach welcher die wesentliche Funktion STN das Umschalten zwischen einer automatisierten und einer kontrollierten motorischen Reaktion darstellt.

#### 4.1.5 Proaktive Inhibition

Die Hypothese einer verstärkten proaktiven Inhibition unter 20 Hz Stimulation konnte nicht bestätigt werden. Im Gegenteil: Es fand sich eine Tendenz zur geringeren proaktiven Inhibition unter 20 Hz gegenüber  $\geq 130$  Hz STN-Stimulation im Go/No-Go Test. Das Ergebnis der erhöhten Richtigkeit unter 20 Hz im Go/No-Go Test kann somit nicht durch eine Veränderung der inneren Motivation, im Sinne eines Geschwindigkeits-Genauigkeits-Ausgleichs, gewertet werden. Vielmehr scheint die kognitive Funktionsverbesserung unter 20 Hz unabhängig von der Verarbeitungsgeschwindigkeit vorzuliegen.

#### 4.1.6 Fazit

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass sich die Richtigkeit der Antwortselektion und –inhibition unter 20 Hz gegenüber  $\geq 130$  Hz und keiner Stimulation unter bestimmten Bedingungen verbessert. Es zeigten sich die Tests signifikant verändert, in denen einer rasche Auswahl zwischen zwei Antwortmöglichkeiten (Auswahltest) oder ein vollständiger Stopp einer habituellen motorischen Reaktion (Go/No-Go Test) gefordert wurde. Die verbesserte Antwortselektion unter 20 Hz ist am ehesten auf eine geringere Zahl verfrühter Antworten und eine verminderte Perseverationsneigung zurückzuführen. Tests, welche schwerpunktmäßig durch die Verwendung von Distraktoren die Antwortinhibition überprüften (Stroop-Farben Test, Eriksen Flanker Test), waren stimulationsbedingt nicht signifikant verändert. Entgegen der Hypothese von M. J. Frank,<sup>23, 62</sup> welche die Funktion des STN vor allem durch eine Verzögerung der Antwortreaktion bei Konfliktsituationen beschreibt, zeigten die Reaktionszeiten inklusive der SSRT in keinem Test eine Abhängigkeit von der Stimulationsbedingung. Signifikante Veränderungen der proaktiven Inhibition, gemessen durch Reaktionszeitdifferenzen, konnten stimulationsbedingt nicht festgestellt werden.

## 4.2 Hypothese 2: Verbale Flüssigkeit unter 20 Hz Stimulation

In dieser Studie fanden sich im verbalen Flüssigkeitstest keine Unterschiede zwischen den Stimulationsgruppen bezüglich Wörterzahl, Regelverstößen oder Repetitionen. Die Ergebnisse der Arbeit von Wojtecki et al.<sup>81</sup>, bei der es unter niedrigfrequenter STN-Stimulation zu einer tendenziellen Verbesserung der verbalen Flüssigkeit (VF) kam, konnten nicht reproduziert werden. Im Vergleich von prä- und postoperativen Patienten zeigte sich nach STN-Stimulation zwar eine deutliche Beeinträchtigung der VF in zahlreichen Studien.<sup>7, 31, 82</sup> Jedoch konnten intraindividuelle Vergleiche zwischen hochfrequenter und keiner STN-Stimulation mehrheitlich keine Veränderungen der VF registrieren.<sup>36-38, 115-117</sup> Auch 60 Hz Stimulation beeinflusste die VF nicht.<sup>118</sup> Es wird vermutet, dass die Lage des Einstichkanals für die Verschlechterung der VF verantwortlich sein könnte.<sup>117</sup> So konnte eine Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses einzelner Patienten mit einer Läsion des Nucleus caudatus durch den Stichkanal in Verbindung gebracht werden.<sup>117</sup> Für die VF gelang eine vergleichbare Korrelation mit einer anatomischen Struktur jedoch bisher nicht. Eine große randomisierte Studie<sup>119</sup>, in welcher ein Teil der Patienten für drei Monate nach STN DBS verblindet eine Schein-Stimulation erfuhr, zeigte keinen Unterschied in der postoperativen Reduktion der VF zwischen der hochfrequent-stimulierten und der schein-stimulierten Patientengruppe. Falls vorhanden, scheint der direkte Einfluss der STN-Stimulation auf die VF demnach nur sehr gering auszufallen. Ein Vergleich zwischen hochfrequenter STN-Stimulation der ventralen und dorsalen Kontakte zeigte keine Veränderung der VF.<sup>116</sup> In einer Arbeit von Mikos et al.<sup>101</sup> konnte jedoch unter Verbindung der intraoperativen Elektrodenableitungen mit bildgebenden Untersuchungen ein patientenspezifisches Computermodell erstellt werden, mit dem sich die Performance im VF-Test mit dem genauen Stimulationsort innerhalb des STN korrelieren ließ. Hier zeigte die Stimulation am ventralen Pol des STN eine Reduktion der VF. Die Kontroverse über den Einfluss des STN auf die VF ist demnach noch nicht abgeschlossen.

Zusammenfassend kann die fehlende Veränderung der verbalen Flüssigkeit unter 20 Hz als zusätzlicher Beleg für eine weitgehende Unabhängigkeit der VF von der Stimulation des STN angesehen werden. Das Ergebnis bekräftigt die Hypothese, dass vor allem die Läsion nach DBS Anlage für den postoperativen Rückgang der verbalen Flüssigkeit verantwortlich ist. Entgegen dieser Hypothese fand eine Studie jedoch Hinweise für eine Beeinflussung der VF bei Stimulation des ventralen STN.<sup>101</sup>

## 4.3 Hypothese 3: Verbale Gedächtnisfunktion unter 20 Hz Stimulation

Beim freien und gebundenen Abruf konnte im verbalen Gedächtnistest kein Unterschied zwischen den Stimulationsgruppen festgestellt werden. Ein Trend hinsichtlich einer Verbesserung unter 20 Hz war jedoch bei der Wiedererkennung gelernter Wörter festzustellen.

Bei der Wiedererkennungsaufgabe des verbalen Gedächtnistests entscheidet der Proband mehrfach, ob das vom Versuchsleiter genannte Wort zuvor gelernt wurde, oder ob es sich um ein neues Wort handelt. Der Proband wählt demnach zwischen zwei Antwortmöglichkeiten.

Natürlich sollte die Richtigkeit der Antwort vornehmlich auf die Gedächtnisfunktion zurückzuführen sein. Jedoch könnte in Analogie zum Auswahltest auch die Verbesserung der Antwortselektion unter 20 Hz eine Rolle spielen. Diese Hypothese bleibt spekulativ, würde jedoch erklären, warum lediglich die Wiedererkennung, nicht jedoch der freie und gebundene Abruf, eine Tendenz zur Verbesserung unter 20 Hz zeigte.

Da lediglich eine Unteraufgabe des verbalen Gedächtnistests eine Veränderung unter 20 Hz zeigte, kann in dieser Studie kein wesentlicher Einfluss der STN-Stimulation auf die verbale Gedächtnisfunktion nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse zeigen sich übereinstimmend mit der Mehrzahl der Studien, welche keine relevante Veränderungen der verbalen Gedächtnisfunktion nach STN-Stimulation feststellen konnten.<sup>7, 83, 84</sup>

Beim Arbeitsgedächtnis scheint der STN jedoch eine Rolle zu spielen. So konnten Eisenstein et al.<sup>17</sup> und Alberts et al.<sup>120</sup> eine Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses unter hochfrequenter gegenüber keiner STN-Stimulation feststellen. Verwendet wurden der „*n-back*“<sup>120</sup> bzw. der „*Spatial delayed response*“<sup>17</sup> Test. Die Effekte waren jedoch nur unter Multitasking<sup>120</sup> bzw. nur für die Subgruppe der im inferioren Teil des STN-stimulierten Patienten nachweisbar.<sup>17</sup> Die Definition von Arbeitsgedächtnis ist in der Fachliteratur nicht einheitlich.<sup>121</sup> In der Regel beinhaltet die Messung der Arbeitsgedächtnisfunktion die Anwendung von Kurzzeitgedächtnisinformationen in einem kognitiven Test. In dem hier verwendeten verbalen Gedächtnistest wurde das Arbeitsgedächtnis nicht explizit untersucht. Nur wenige Teile des Tests, z.B. der erste freie Abruf der gelernten Wörter unmittelbar nach der Lernphase, betreffen das Arbeitsgedächtnis. Eine gezielte Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses unter niedrigfrequenter STN-Stimulation wäre eine interessante Fragestellung künftiger Studien.

Zusammenfassend kann übereinstimmend mit der mehrheitlichen Studienlage kein relevanter Einfluss der STN-Stimulation auf das verbale Gedächtnis festgestellt werden. Die tendenzielle Verbesserung in dem Wiedererkennen von Wörtern unter 20 Hz Stimulation könnte einer verbesserten Antwortselektion geschuldet sein.

#### **4.4 Hypothese 4: Motorische Funktion unter 20 Hz Stimulation**

Erwartungsgemäß konnte gezeigt werden, dass sich unter therapeutischer hochfrequenter Stimulation eine deutliche Verbesserung der motorischen Funktion, gemessen mit dem UPDRS Teil III, gegenüber keiner und 20 Hz Stimulation einstellt. Eine motorische Verschlechterung unter 20 Hz gegenüber keiner Stimulation konnte in dieser Studie weder im UPDRS Teil III, noch in der subjektiven Beurteilung der Motorik nachgewiesen werden.

Bisherige Studien zeigten eine Verschlechterung der Bradykinese unter niedrigfrequenter STN-Stimulation.<sup>78-80</sup> Am häufigsten wurde in diesem Zusammenhang ein *Tapping-Test* benutzt. Dieser untersucht, wie häufig ein Knopf einhändig innerhalb einer bestimmten Zeit (zumeist 30 Sekunden) betätigt werden kann. Es fanden sich Verlangsamungen im *Tapping-Test* unter 5 Hz<sup>77, 80</sup> und 20 Hz<sup>78, 80</sup>. Diese Verlangsamung war jedoch zum Teil nur bei den Probanden nachweisbar, welche bei ausgeschaltetem Stimulationssystem noch eine

niedrignormale Tapping-Rate ( $>127$  Klicks in 30 s) aufwiesen.<sup>80</sup> Der signifikante unterschiedliche Mittelwert betrug in dieser Studie z.B.  $157\pm 5$  Klicks/30s in der OFF Gruppe gegenüber  $145\pm 7$  Klicks/30s in der 20 Hz Gruppe.<sup>80</sup> Es handelt sich demnach um eine Veränderung mit hoher Effektstärke (Cohens  $D=1,97$ ), jedoch mit einem absoluten Unterschied von weniger als zehn Prozent bei einer bei Subgruppe mit guter motorischer Funktion. Dies könnte erklären, warum sich die 20 Hz Gruppe im UPDRS III zur OFF Gruppe nicht signifikant unterschied. Denn selbst falls eine Veränderung der Bewegungsfrequenz um 10 Prozent für den geschulten Untersucher erkennbar wäre, würde sie sich im Skalensystem des UPDRS (0–5 Punkte je Item) nicht signifikant niederschlagen.

Timmermann et al. konnte jedoch unter 10 Hz STN-Stimulation eine signifikante Verringerung des UPDRS Teil III gegenüber keiner STN-Stimulation feststellen.<sup>79</sup> Interessanterweise galt dies nicht für 5, 20 und 45 Hz. Aufgrund der geringen Probandenzahl ( $n = 7$ ), ist die Aussage jedoch eingeschränkt übertragbar. Eine spätere Studie ( $n = 12$ ) konnte unter 10 Hz STN-Stimulation eine Veränderung des UPDRS Teil III nicht nachvollziehen.<sup>81</sup>

Zudem scheinen ausgeprägte interindividuelle Unterschiede bei dem motorischen Effekt niedrigfrequenter STN-Stimulation zu bestehen. Huang et al.<sup>122</sup> untersuchte den Einfluss der STN-Stimulationsfrequenz auf den raschen Wechsel von Faustschluss und Handöffnung mit einem Datenhandschuh. Die Daten zeigten ein höchst unterschiedliches Ansprechen der 6 Parkinsonpatienten bei niedrigfrequenter STN-Stimulation. So kam es z.B. bei einem Probanden zu einer Verbesserung der Bewegungsamplitude unter 5 Hz, jedoch bereits unter 10 Hz wieder zu einer Verschlechterung. Ein anderer Proband zeigte gegensätzliche Reaktionen; ein Gruppeneffekt konnte für niedrige Frequenzen nicht festgestellt werden. Die Autoren spekulieren, dass Resonanzinteraktionen zwischen der Stimulationsfrequenz und der individuellen pathologischen Oszillationsfrequenz die interindividuellen Unterschiede erklären könnte.

Zusammengefasst zeigt das Ergebnis dieser Studie, dass die vorbeschriebene Verschlechterung im *Tapping-Test* unter 20 Hz Stimulation durch den UPDRS III nicht erfasst werden kann. Weiterhin führt die 20 Hz Stimulation nicht zu einer Beeinträchtigung der allgemeinen motorischen Befindlichkeit. Die negativen motorischen Effekte der 20 Hz Stimulation beschränken sich, unter Berücksichtigung der bisherigen Studienlage, auf rasch repetitive Hand- bzw. Fingerbewegungen und weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf.

Hervorzuheben ist weiterhin, dass aufgrund der fehlenden motorischen Funktions- und Befindlichkeitsveränderungen dieser Studie im Vergleich zwischen 20 Hz und keiner Stimulation, die Ergebnisse der kognitiven Untersuchungen nicht durch motorische Effekte erklärt werden können. Auch fand sich in den verschiedenen computergestützten Tests keine signifikante Differenz der Reaktionszeiten oder der  $T_{er}$  (*response time constant* im *Diffusion Model*) im Vergleich aller Stimulationsgruppen. Es bestehen somit keine Hinweise dafür, dass die Verbesserung der Antwortselektion und –inhibition unter 20 Hz Stimulation durch eine motorische Funktionsveränderung bedingt ist.



#### 4.5 Limitationen der Studie

Die Probanden dieser Studie nahmen ihre dopaminerge Medikation für die Untersuchung in unveränderter Dosierung ein. Da mehrheitlich ambulante Patienten rekrutiert wurden, war ein Pausieren der Medikation (welche zum Teil aus langwirksamen Dopaminagonisten bestand) aus logistischen Gründen nicht möglich. Der Einflusses von L-Dopa auf zahlreiche kognitive Fähigkeiten, u.a. Antwortselektion<sup>123</sup> und –inhibition<sup>110</sup> sowie Lernverhalten<sup>62</sup>, ist nachgewiesen. Auch werden die Beta-Oszillationen im STN durch dopaminerge Medikation supprimiert<sup>72</sup> und in ihrer Reaktivität<sup>124</sup> gemindert. In vielen vorangehenden Arbeiten, welche die Kognition unter STN-Stimulation betrafen, wurden die Probanden unter Pausierung der dopaminergen Medikation untersucht.<sup>34, 37, 57</sup> Es wird vermutet, dass ein Teil der Heterogenität der Studienergebnisse in diesem Bereich auf die unterschiedliche Einnahme der dopaminergen Medikation zurückzuführen ist.<sup>43</sup> Aufgrund der langen Untersuchungsdauer (>3h) der Probanden ist weiterhin von einer unterschiedlichen dopaminergen Stimulationsstärke über die gesamte Testphase dieser Studie auszugehen. Es erfolgte daher ein randomisiertes Vorgehen bei der Reihenfolge der Stimulationsbedingungen. Es wäre trotzdem möglich, dass die gemessene Effektstärke durch Schwankungen der dopaminergen Stimulationsstärke über die verschiedenen Stimulationsbedingungen gemindert wurde. Eine geminderte Effektstärke könnte erklären, weshalb in keinem kognitiven Test dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied zwischen  $\geq 130$  Hz und ausgeschaltetem Stimulationssystem festgestellt wurde. Entsprechende Vorbefunde<sup>34, 35, 37, 57, 62</sup> konnten nicht reproduziert werden. Als Vorteil der Untersuchung unter dopaminergem Medikation kann angeführt werden, dass die parkinsonbedingte Fehlfunktion der Basalganglien zum Teil „therapiert“ ist und das Ergebnis dadurch eher auf die physiologische Funktion des STN bezogen werden kann.

Einheitliche Stimulationsparameter bezüglich des Stimulationsorts (Wahl der aktiven Elektrode) und der Stromstärke wurden in dieser Studie vermieden. Die diesbezüglich individuell voreingestellten Parameter, welche im Vorfeld aufgrund der besten motorischen Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgewählt waren, wurden beibehalten. Folglich wurden bei den Probanden verschiedene Anteile des STN mit unterschiedlichen Stromstärken stimuliert. Es ist anzunehmen, dass hiermit stimulationsbedingte Komplikationen vermieden und die Compliance während der Untersuchung verbessert werden konnte. Auf der anderen Seite bestehen Hinweise dafür, dass insbesondere die ventrale Stimulation des STN die Antwortinhibition beeinflusst<sup>58</sup>. Möglicherweise hätte eine gezielt ventrale STN-Stimulation zu einer größeren Effektstärke bei den Antwortinhibitionstests geführt. Die retrospektive Analyse dieser Studie, welche die gemessene Effektstärke mit der Elektrodenlage vergleicht (vgl. Kapitel 3.6), ergab jedoch keine signifikanten Ergebnisse.

In dieser Studie werden Ergebnisse durch Veränderungen der STN-Stimulation an Parkinsonpatienten gewonnen. Diese Ergebnisse werden im Kontext von tierexperimentalen Daten sowie bildgebenden Studien an gesunden Probanden betrachtet, um die spezifische Funktion des STN zu analysieren. Letztlich ist jedoch nicht geklärt, inwiefern sich die Funktion des STN bei Parkinsonpatienten von der bei gesunden Menschen unterscheidet. Zum einen bestehen im Rahmen der Parkinsonerkrankung Einschränkungen der Antwortselektion<sup>123</sup> und –inhibition<sup>48</sup>. Also der kognitiven Fähigkeiten, welche schwerpunktmäßig in dieser Studie untersucht wurden. Weiterhin beeinflusst die dopaminerge

Medikation eben diese kognitiven Fähigkeiten.<sup>110, 123</sup> Letztlich deuten die pathologischen Oszillationen im STN auf eine veränderte Funktionsstruktur der Basalganglien beim M. Parkinson hin. Demnach sind die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser Studie nur eingeschränkt auf die Funktion des STN bei gesunden Erwachsenen übertragbar.

#### 4.6 Interpretation

Wie berichtet, konnte in dieser Arbeit eine qualitativ verbesserte Antwortinhibition (AI) unter 20 Hz Stimulation gegenüber keiner Stimulation festgestellt werden. Zahlreiche Studien belegen eine Verschlechterung der AI in vergleichbaren kognitiven Tests unter hochfrequenter Stimulation gegenüber keiner Stimulation.<sup>34, 57, 58</sup> Unter Zusammenführung der Ergebnisse dieser Arbeit und der bisherigen Studienlage kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die 20 Hz STN-Stimulation im Vergleich zur hochfrequenten STN-Stimulation einen entgegengesetzten Effekt auf die Antwortinhibition bedingt.

Die Einordnung dieser Hypothese in ein schlüssiges Konzept bzgl. der neurophysiologischen Ursachen ist schwierig, da bereits die Wirkungsweise der therapeutischen hochfrequenten STN-Stimulation nicht abschließend verstanden ist.

Läsionsstudien<sup>49, 53</sup> und bildgebenden Verfahren<sup>51, 52, 54</sup> konnten den IFG, den STN und den prä-SMA im Zusammenhang mit dem Vorgang der Antwortinhibition bringen. Theoretischen Modelle<sup>23, 63, 125</sup> beschreiben den hyperdirekten Signalweg unter Beteiligung des IFG als wesentlichen Faktor für die Vermittlung einer raschen Stoppreaktion. Wie die STN-Stimulation neurophysiologisch den Signaltransfer des hyperdirekten und indirekten Wegs beeinflusst, bleibt jedoch weitgehend spekulativ.

Wie bereits in Kapitel 1.5 beschrieben, geht eine Hypothese zur Wirkungsweise der hochfrequenten STN-Stimulation von einem läsionsähnlichen Effekt aus. Zahlreiche Befunde sprechen für diese Vermutung. Eine Läsion des STN führt im Parkinsonmodell bei Primaten (Behandlung mit MPTP [1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine]) zu einer Besserung der typischen Symptomkonstellation von Hypokinese, Rigor und Tremor.<sup>67</sup> Auch bei Parkinsonpatienten wird regelhaft eine Symptomverbesserung nach operativer Anlage der STN-Stimulationselektroden beobachtet, noch bevor das Stimulationssystem in Betrieb genommen wird.<sup>126</sup> Nicht zuletzt bietet das beschriebene klassische Basalganglien-Schleifenmodell, welches auf anatomischen Grundlagen basiert, eine schlüssige Erklärung für die Verbesserung der Parkinsonsymptomatik nach STN Läsion. Elektrophysiologische Studien konnten die Läsionshypothese jedoch nicht eindeutig bestätigen. Aufgrund der starken stimulationsbedingten Artefakte kann die Eigenaktivität des STN erst nach Beendigung der externen Stimulation zuverlässig gemessen werden. Hier zeigen Studien im Tiermodell<sup>70</sup>, an Gewebepräparaten<sup>127</sup> und bei Parkinsonpatienten<sup>68, 69, 128</sup> zwar übereinstimmend eine Suppression der STN Aktivität nach hochfrequenter Stimulation. Jedoch wurde in Tiermodellen gezeigt, dass Efferenzen des STN (GPi, GPe) durch hochfrequente Stimulation aktiviert werden.<sup>129</sup> Es wird vermutet, dass hochfrequente STN-Stimulation das Generieren von Aktionspotentialen am Nervenzellkörper unterbindet, jedoch diese an Axonen auslösen könnte.<sup>130</sup> Letztlich bleibt die Art der genauen lokalen Wirkung

hochfrequenter STN-Stimulation noch ungeklärt, jedoch scheint der klinische Nettoeffekt einer Läsion zu entsprechen. Wenn eine läsionsähnliche Wirkung am STN angenommen wird, wäre gemäß den Ergebnissen dieser Studie eine lokal exzitatorische Wirkung unter 20 Hz Stimulation denkbar.

Eine weitere Hypothese zur therapeutischen Wirkung der hochfrequenten STN-Stimulation betrifft die Reduktion der pathologischen Oszillationen im Beta-Frequenzbereich.<sup>74</sup> Vermehrte Betaaktivität wird beim Morbus Parkinson sowohl kortikal als auch in den Basalganglien beschrieben.<sup>72</sup> Neben der pathologischen Veränderung dieses Frequenzbandes beim Morbus Parkinson kommt es auch bei physiologischen Prozessen zu einer Verstärkung von Betaaktivität. Es wird angenommen, dass die Kommunikation zwischen funktionell verbundenen Hirnregionen über spezifische Frequenzmuster abläuft.<sup>131</sup> Es bestehen Hinweise dafür, dass gerade der Beta-Frequenzbereich um 20 Hz eine besondere Rolle bei der funktionellen Verbindung von präfrontalen Kortex, STN und Motorkortex spielt. Bei Planung und Ausführung einer motorischen Aktion kommt es regelhaft im primären und sekundären Motorkortex zu einer Reduktion der physiologischen Betaaktivität,<sup>132, 133</sup> welche auch als Beta-Desynchronisation bezeichnet wird.

Swann et al.<sup>134</sup> untersuchte in einem Stopp Signal Paradigma das Frequenzmuster im primären Motorkortex und im Gyrus frontalis inferior (IFG) mittels Elektrokortikographie. Bei erfolgreichen Stoppvorgängen war gegenüber erfolgter motorischer Reaktion die Beta-Desynchronisation im primären Motorkortex geringer ausgeprägt. Kurz nach dem Stoppsignal wurde eine Erhöhung der Betafrequenzaktivität im rechten IFG festgestellt. Die Autoren vermuten, dass die Betaaktivität der Signalübertragung in dem vom Aron et al.<sup>63</sup> postulierten Netzwerk (rechter IFG → STN → prä-SMA → Motorkortex) entspricht, welches eine erfolgreiche Antwortinhibition vermittelt. Vermehrte Betaaktivität im rechten IFG führt nach dieser Hypothese zu einer verminderten Beta-Desynchronisation im Motorkortex (a.e. über den hyperdirekten Signalweg) und bedingt somit eine stärkere motorische Hemmung. Brittain et al.<sup>135</sup> untersuchte Potentialfeldveränderungen (*local field potentials*) an der STN Elektrode bei operierten Parkinsonpatienten während der Durchführung eines Stroop Farben Tests. Etwa 150ms nach Stimuluspräsentation kam es regelhaft zu einer Beta-Desynchronisation im STN, welche laut den Autoren das Signal für die Ermöglichung einer motorischen Reaktion darstellen könnte. Interessanterweise kam es bei korrekten Antworten zu einem Wiederanstieg von Betaaktivität im STN kurz vor der Antwortreaktion. Im Fall einer falschen Antwort fehlte dieser Wiederanstieg. Die Autoren argumentieren, dass dieser zwischenzeitliche Anstieg der Betaaktivität während der Beta-Suppressionsphase einem Signal vom frontalen Kortex entsprechen könnte, welches das motorische System bis zur endgültigen Konfliktlösung pausiert.

Man könnte anhand der beschriebenen Arbeiten folgern, dass die pathologischen Oszillationen des STN bei Parkinsonpatienten die Verstärkung eines physiologischen Frequenzspektrums darstellen, welches insbesondere bei der Antwortinhibition der Signalübertragung dient. Die weitere Verstärkung dieses Frequenzspektrums durch die in dieser Arbeit angewendete 20 Hz STN-Stimulation könnte demnach eine verbesserte Antwortinhibition erklären, unabhängig von einem lokal inhibitorisch oder exzitatorischen

Effekt (welcher sich z.B. auf die Häufigkeit von Aktionspotentialen beziehen würde). Voraussetzung für diese Annahme wäre allerdings, dass die frequenzsynchronen Potentialschwankungen im STN nicht nur ein Epiphänomen sind, sondern dass das Frequenzspektrum einen Teil der Information bei der Signalübertragung zwischen Kortex, STN und GPi / GPe darstellt. Einen weiteren Hinweis dafür, dass gerade die 20 Hz STN-Stimulation einen frequenzspezifischen Effekt auf die kortikale Aktivität bedingt, liefert eine Arbeit von Eusebio et al.<sup>136</sup>. In dieser wurden aus dem Elektroencephalogramm kortikal evozierte Potentiale errechnet, welche durch Stimulation des STN mit 5, 10, 15, 20 und 30 Hz bei Parkinsonpatienten erzeugt wurden. Bei 20 Hz Stimulation kam es am ausgeprägtesten zu kortikalen Resonanzphänomenen mit Amplitudenerhöhungen.

Neben einer anterograden Verstärkung des hyperdirekten Signalweges durch 20 Hz STN Stimulation wäre auch eine unphysiologische retrograde Beeinflussung frontaler Kortexaktivität durch Stimulation der dort endenden Axone denkbar. So konnte bei zeitgleicher Ableitung eines Elektroenzephalogramms und hochfrequenter STN Stimulation eine Verminderung der Theta-Aktivität im medialen präfrontalen Kortex während einer Entscheidungsaufgabe festgestellt werden.<sup>137</sup> Gemäß dieser Hypothese könnten die Ergebnisse dieser Arbeit dahingehend gedeutet werden, dass hochfrequente STN Stimulation eine Funktionsbeeinträchtigung durch retrograde Desynchronisation frontaler Kortexareale bedingt, während 20 Hz Stimulation durch Synchronisation die Fähigkeit zur Antwortinhibition verbessert.

Zusammenfassend liefert diese Studie Hinweise dafür, dass eine 20 Hz Stimulation den hyperdirekten Weg des Basalganglien-Schleifensystems stärkt und hierdurch die Antwortinhibition verbessert. Dies könnte durch eine lokal exzitatorische Wirkung am STN erklärt werden, wenn man von einer inhibitorischen Wirkung der hochfrequenten Stimulation ausgeht. Elektrophysiologische Studien stützen diese These jedoch nur bedingt. In aktuellen Arbeiten wurde eine Zunahme der Beta-Aktivität im STN und assoziierten kortikalen Arealen im Rahmen von Antwortinhibitionsprozessen festgestellt.<sup>134, 135</sup> Es kann vermutet werden, dass durch die 20 Hz STN-Stimulation dieses spezifische Frequenzband verstärkt und in der Folge der hyperdirekte Weg des Basalganglien-Schleifensystems aktiviert wird. Auch könnte eine retrograde Stimulation von Axonen frontaler Kortexareale frequenzspezifisch die Antwortinhibition verändern. Weitere Studien sind notwendig, um die Wirkung der 20 Hz Stimulation auf den STN und die verbundenen Kerngebiete zu untersuchen und somit auch die Wirkungsweise der hochfrequenten Stimulation genauer zu verstehen.

Diese Arbeit konnte zum ersten Mal eine signifikante Verbesserung in einem kognitiven Test unter 20 Hz STN-Stimulation gegenüber dem ausgeschalteten Stimulationssystem feststellen. Aufgrund des negativen Einflusses auf die Motorik ist eine 20 Hz STN-Stimulation sicherlich keine therapeutische Option. Das Ergebnis zeigt jedoch prinzipiell, dass kognitive Prozesse durch niedrigfrequente Stimulation verbessert werden können. Die tiefe Hirnstimulation wird zunehmend, im Rahmen von experimentellen Studien, zur Behandlung von psychiatrischen und dementiellen Erkrankungen in verschiedenen Hirnregionen eingesetzt.<sup>138, 139</sup> Die Wirkung niedrigfrequenter Stimulationseinstellungen sollte in diesem Zusammenhang weiter untersucht werden.

## 5 Zusammenfassung

Die hochfrequente elektrische Stimulation des STN ( $> 100$  Hz) ist ein etabliertes therapeutisches Verfahren beim M. Parkinson und geht mit einer Verbesserung der motorischen Funktion und der Lebensqualität einher. Die genaue Wirkungsweise der hochfrequenten STN-Stimulation ist nicht abschließend geklärt. Eine Hypothese geht von einer läsionsähnlichen Wirkung am STN aus. Obwohl sich postoperativ keine generelle Verschlechterung kognitiver Funktionen einstellt, können spezifische Defizite bei der Antwortinhibition festgestellt werden. Im Gegensatz zur hochfrequenten Stimulation ist eine niedrigfrequente STN-Stimulation (5-50 Hz) therapeutisch nicht wirksam und führt sogar zu einer weitergehenden Verschlechterung der Bradykinese im Vergleich zu keiner Stimulation. Hieraus lässt sich ableiten, dass hochfrequente und niedrigfrequente STN-Stimulation motorisch gegensätzliche Effekte bedingen. Die Auswirkungen niedrigfrequenter 20 Hz STN-Stimulation auf kognitive Funktionen wurden bisher nicht systematisch untersucht und sind Gegenstand dieser Studie. Falls sich, analog zur Motorik, auch hier gegensätzliche Effekte von hoch- und niedrigfrequenter STN-Stimulation zeigen, müsste eine Verbesserung der Antwortinhibition unter 20 Hz Stimulation resultieren.

17 STN-stimulierte Parkinsonpatienten wurden unter drei Stimulationsbedingungen untersucht: 1.  $\geq 130$  Hz, 2. 20 Hz und 3. keine Stimulation. Unter jeder Stimulationsbedingung wurden die gleichen Tests durchgeführt, welche die Antwortselektion und –inhibition (Auswahltest, Go/No-Go Test, Eriksen Flanker Test, Stroop Farben Test, Stopp-Signal Test), die verbale Flüssigkeit, das verbale Gedächtnis und die motorische Funktion (UPDRS III) umfassten.

Es zeigte sich eine signifikant verbesserte Richtigkeit der Antwortselektion unter 20 Hz gegenüber  $\geq 130$  Hz Stimulation im Auswahltest ( $p = 0,002$ ). Im Go/No-Go Test war ebenfalls die Richtigkeit der Antwortselektion und –inhibition unter 20 Hz erhöht, wobei dies insbesondere in Konfliktsituationen deutlich wurde. Hier war unter 20 Hz eine signifikante Verbesserung gegenüber  $\geq 130$  Hz ( $p = 0,01$ ) und keiner Stimulation ( $p = 0,008$ ) festzustellen. Die Reaktionszeiten zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulationsbedingungen. Im UPDRS III konnte erwartungsgemäß eine verbesserte motorische Funktion unter  $\geq 130$  Hz gegenüber 20 Hz ( $p=0,002$ ) und keiner Stimulation ( $p=0,001$ ) festgestellt werden. Zwischen 20 Hz und keiner Stimulation bestand im UPDRS III jedoch kein signifikanter Unterschied. Ebenfalls fanden sich in den übrigen Untersuchungen der Antwortinhibition sowie den verbalen Flüssigkeits- und Gedächtnistests keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Stimulationsbedingungen.

Es konnte übereinstimmend zur aktuellen Studienlage gezeigt werden, dass der STN in dem kognitiven Prozess der Antwortinhibition involviert ist. Weiterhin belegt diese Studie zum ersten Mal eine Funktionsverbesserung in einem kognitiven Test unter niedrigfrequenter STN-Stimulation gegenüber keiner Stimulation. Die vermehrte Richtigkeit der Antwortselektion und –inhibition unter 20 Hz unterstützt die Hypothese, dass niedrig- und hochfrequente STN-Stimulation nicht nur motorisch, sondern auch kognitiv gegensätzliche Effekte bedingen. Unter der Annahme einer lokal läsionsähnlichen Wirkung der hochfrequenten Stimulation wäre eine Verstärkung der STN Funktion unter 20 Hz

Stimulation denkbar. Im Rahmen des Basalganglien-Schleifenmodells würde dies zur Fazilitation des hyperdirekten und indirekten Weges führen. Insbesondere eine Verstärkung des hyperdirekten Weges würde die verbesserte Antwortinhibition erklären, da beteiligte Areale des präfrontalen Kortex ihrerseits ebenfalls die Antwortinhibition beeinflussen. Die Funktionsverstärkung des STN wäre zum einen durch eine lokal exitatorische Wirkung der 20 Hz Stimulation erklärbar. Alternativ könnte die 20 Hz Stimulation auch zu einer Stärkung der lokalen Beta-Aktivität führen, welche möglicherweise ein spezifisches Frequenzband zur Vermittlung eines Antwortinhibitionsprozesses darstellt. Weitere Untersuchungen mit zusätzlich elektroencephalographischen oder funktionell bildgebenden Verfahren sind notwendig, um die Wirkung der 20 Hz STN-Stimulation auf das Basalganglien-Schleifensystem räumlich genauer zu erfassen und die entwickelten Hypothesen zu untermauern.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Steigerwald F, Volkmann J. [deep brain stimulation for movement disorders]. *Der Nervenarzt*. 2012;83:988-993
2. Kuncel AM, Cooper SE, Grill WM. A method to estimate the spatial extent of activation in thalamic deep brain stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2008;119:2148-2158
3. Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of parkinson disease: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2007;68:267-271
4. Mestre TA, Espay AJ, Marras C, Eckman MH, Pollak P, Lang AE. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in parkinson's disease-the earlystim trial: Early is not always better. *Mov Disord*. 2014;29:1751-1756
5. Deuschl G, Schupbach M, Knudsen K, Pinsker MO, Cornu P, Rau J, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of parkinson's disease: Concept and standards of the earlystim-study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:56-61
6. Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for parkinson's disease with early fluctuations: Balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol*. 2013;12:1025-1034
7. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinsker MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for parkinson's disease: A randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2008;7:605-614
8. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:896-908
9. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S290-304
10. Luys JB. Recherches sur le système cérébro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies. *Baillière, Paris*. 1865
11. Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S15-21
12. Nishioka H, Taguchi T, Nanri K, Ikeda Y. Transient hemiballism caused by a small lesion of the subthalamic nucleus. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2008;15:1416-1418
13. Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol*. 2005;76:393-413
14. Mink JW. The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*. 1996;50:381-425

15. Castrioto A, Lhomme E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2014;13:287-305
16. Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, et al. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage.* 2012;60:83-94
17. Eisenstein SA, Koller JM, Black KD, Campbell MC, Lugar HM, Ushe M, et al. Functional anatomy of subthalamic nucleus stimulation in parkinson disease. *Ann Neurol.* 2014;76:279-295
18. Mallet L, Schupbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, et al. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2007;104:10661-10666
19. Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD. Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of anatomy.* 2000;196 ( Pt 4):527-542
20. Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience.* 1998;86:353-387
21. Schroll H, Hamker FH. Computational models of basal-ganglia pathway functions: Focus on functional neuroanatomy. *Frontiers in systems neuroscience.* 2013;7:122
22. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience.* 1986;9:357-381
23. Frank MJ. Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw.* 2006;19:1120-1136
24. Nambu A, Tokuno H, Inase M, Takada M. Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: Comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neuroscience letters.* 1997;239:13-16
25. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience research.* 2002;43:111-117
26. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12:366-375
27. Bähr M. FM. Neurologisch-topische-diagnostik. *Georg Thieme Verlag.* 2014;10
28. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. Iii. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the mptp model of parkinsonism. *J Neurophysiol.* 1994;72:521-530
29. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in parkinson disease. *Nature reviews. Neurology.* 2010;6:487-498
30. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced



- parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;301:63-73
31. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klingler H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:834-839
  32. Hill KK, Campbell MC, McNeely ME, Karimi M, Ushe M, Tabbal SD, et al. Cerebral blood flow responses to dorsal and ventral stn dbs correlate with gait and balance responses in parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2013;241:105-112
  33. Daniels C, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, et al. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:1583-1589
  34. Hershey T, Revilla FJ, Wernle A, Gibson PS, Dowling JL, Perlmutter JS. Stimulation of stn impairs aspects of cognitive control in pd. *Neurology*. 2004;62:1110-1114
  35. Witt K, Pulkowski U, Herzog J, Lorenz D, Hamel W, Deuschl G, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004;61:697-700
  36. Schneider F, Habel U, Volkmann J, Regel S, Kornischka J, Sturm V, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:296-302
  37. Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in parkinson's disease. *Brain*. 2000;123 ( Pt 6):1142-1154
  38. Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klingler H, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" stn or gpi stimulation in parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55:411-418
  39. Verbruggen F, Logan GD. Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn Sci*. 2008;12:418-424
  40. Aron AR. The neural basis of inhibition in cognitive control. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2007;13:214-228
  41. Mostofsky SH, Simmonds DJ. Response inhibition and response selection: Two sides of the same coin. *J Cogn Neurosci*. 2008;20:751-761
  42. Logan GD, Cowan WB, Davis KA. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: A model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1984;10:276-291
  43. Jahanshahi M. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on inhibitory and executive control over prepotent responses in parkinson's disease. *Frontiers in systems neuroscience*. 2013;7:118
  44. Enticott PG, Ogloff JR, Bradshaw JL. Response inhibition and impulsivity in schizophrenia. *Psychiatry research*. 2008;157:251-254
  45. Bellgrove MA, Chambers CD, Vance A, Hall N, Karamitsios M, Bradshaw JL. Lateralized deficit of response inhibition in early-onset schizophrenia. *Psychological medicine*. 2006;36:495-505
  46. McAuley T, Crosbie J, Charach A, Schachar R. The persistence of cognitive deficits in remitted and unremitted adhd: A case for the state-independence of

- response inhibition. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2013
47. G.D. Logan RJS, R. Tannock. Impulsivity and inhibitory control. *Psychological Science*, 8 (1997), pp. 60–64. 1997
  48. Gauggel S, Rieger M, Feghoff TA. Inhibition of ongoing responses in patients with parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:539-544
  49. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature neuroscience*. 2003;6:115-116
  50. Chambers CD, Bellgrove MA, Stokes MG, Henderson TR, Garavan H, Robertson IH, et al. Executive "brake failure" following deactivation of human frontal lobe. *J Cogn Neurosci*. 2006;18:444-455
  51. Chevrier AD, Noseworthy MD, Schachar R. Dissociation of response inhibition and performance monitoring in the stop signal task using event-related fmri. *Human brain mapping*. 2007;28:1347-1358
  52. Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: Role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci*. 2006;26:2424-2433
  53. Eagle DM, Baunez C, Hutcheson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW. Stop-signal reaction-time task performance: Role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex*. 2008;18:178-188
  54. Aron AR, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack RA. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (mri) and functional mri. *J Neurosci*. 2007;27:3743-3752
  55. Coxon JP, Stinear CM, Byblow WD. Intracortical inhibition during volitional inhibition of prepared action. *J Neurophysiol*. 2006;95:3371-3383
  56. Schroeder U, Kuehler A, Haslinger B, Erhard P, Fogel W, Tronnier VM, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects striato-anterior cingulate cortex circuit in a response conflict task: A pet study. *Brain*. 2002;125:1995-2004
  57. Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: Release your horses. *Ann Neurol*. 2009;66:817-824
  58. Hershey T, Campbell MC, Videen TO, Lugar HM, Weaver PM, Hartlein J, et al. Mapping go-no-go performance within the subthalamic nucleus region. *Brain*. 2010;133:3625-3634
  59. Ray NJ, Jenkinson N, Brittain J, Holland P, Joint C, Nandi D, et al. The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: Evidence from deep brain stimulation for parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2009;47:2828-2834
  60. Baunez C, Humby T, Eagle DM, Ryan LJ, Dunnett SB, Robbins TW. Effects of stn lesions on simple vs choice reaction time tasks in the rat: Preserved motor readiness, but impaired response selection. *Eur J Neurosci*. 2001;13:1609-1616
  61. Frank MJ, Gagne C, Nyhus E, Masters S, Wiecki TV, Cavanagh JF, et al. Fmri and eeg predictors of dynamic decision parameters during human reinforcement learning. *J Neurosci*. 2015;35:485-494
  62. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: Impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*. 2007;318:1309-1312

63. Aron AR. From reactive to proactive and selective control: Developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological psychiatry*. 2011;69:e55-68
64. Benis D, David O, Lachaux JP, Seigneuret E, Krack P, Fraix V, et al. Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with parkinson's disease. *Neuroimage*. 2014;91:273-281
65. Chikazoe J, Jimura K, Hirose S, Yamashita K, Miyashita Y, Konishi S. Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. *J Neurosci*. 2009;29:15870-15877
66. Nantel J, McDonald JC, Bronte-Stewart H. Effect of medication and stn-dbs on postural control in subjects with parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:285-289
67. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 1990;249:1436-1438
68. Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res*. 2004;156:274-281
69. Lozano AM, Dostrovsky J, Chen R, Ashby P. Deep brain stimulation for parkinson's disease: Disrupting the disruption. *Lancet Neurol*. 2002;1:225-231
70. Tai CH, Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003;17:1820-1830
71. Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience*. 2000;99:289-295
72. Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in parkinson's disease: Networks, models and treatments. *Trends Neurosci*. 2007;30:357-364
73. Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in parkinson's disease. *Brain*. 2002;125:1196-1209
74. Kuhn AA, Kempf F, Brucke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci*. 2008;28:6165-6173
75. Bronte-Stewart H, Barberini C, Koop MM, Hill BC, Henderson JM, Wingeier B. The stn beta-band profile in parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. *Exp Neurol*. 2009;215:20-28
76. Wingeier B, Tcheng T, Koop MM, Hill BC, Heit G, Bronte-Stewart HM. Intra-operative stn dbs attenuates the prominent beta rhythm in the stn in parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2006;197:244-251

77. Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on parkinson's disease of electrical parameter settings in stn stimulation. *Neurology*. 2002;59:706-713
78. Chen CC, Litvak V, Gilbertson T, Kuhn A, Lu CS, Lee ST, et al. Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 hz slows movement in parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2007;205:214-221
79. Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, Lehrke R, Voges J, Maarouf M, et al. Ten-hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19:1328-1333
80. Eusebio A, Chen CC, Lu CS, Lee ST, Tsai CH, Limousin P, et al. Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2008;209:125-130
81. Wojtecki L, Timmermann L, Jorgens S, Sudmeyer M, Maarouf M, Treuer H, et al. Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol*. 2006;63:1273-1276
82. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in parkinson's disease. *Brain*. 2000;123 ( Pt 10):2091-2108
83. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: A consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol*. 1999;46:217-223
84. Asahi T, Nakamichi N, Takaiwa A, Kashiwazaki D, Koh M, Dougu N, et al. Impact of bilateral subthalamic stimulation on motor/cognitive functions in parkinson's disease. *Neurologia medico-chirurgica*. 2014;54:529-536
85. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-184
86. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, Vol 18(6), Dec 1935, 643-662*. 1935
87. Delis DC KJ, Kaplan E, Ober BA. . California verbal learning test: Adult version. *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*. 1987
88. Marshall L, Helgadottir H, Molle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*. 2006;444:610-613
89. Aschenbrenner S TO, Lange KW. Regensburger wortflüssigkeits-test (rwt). *Hogrefe Verlag, Göttingen*. 2000
90. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12:189-198
91. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1993;269:2386-2391
92. Barbara A. Eriksen CWE. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & psychophysics*. 1974;16:143-149
93. Logan GD, Cowan, W.B. On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological review*. 1984;91:295-327

94. Verbruggen F, Logan GD. Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33:647-661
95. Mitchell SL, Harper DW, Lau A, Bhalla R. Patterns of outcome measurement in parkinson's disease clinical trials. *Neuroepidemiology.* 2000;19:100-108
96. Ratcliff R. A theory of memory retrieval. *Psychological review.* 1978;85:59-108
97. Zhang J, Rowe JB. Dissociable mechanisms of speed-accuracy tradeoff during visual perceptual learning are revealed by a hierarchical drift-diffusion model. *Frontiers in neuroscience.* 2014;8:69
98. Voss A, Voss J. Fast-dm: A free program for efficient diffusion model analysis. *Behavior research methods.* 2007;39:767-775
99. Voss A, Voss J, Lerche V. Assessing cognitive processes with diffusion model analyses: A tutorial based on fast-dm-30. *Frontiers in psychology.* 2015;6:336
100. Pote I, Torkamani M, Kefalopoulou ZM, Zrinzo L, Limousin-Dowsey P, Foltynie T, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation induces impulsive action when patients with parkinson's disease act under speed pressure. *Exp Brain Res.* 2016
101. Mikos A, Bowers D, Noecker AM, McIntyre CC, Won M, Chaturvedi A, et al. Patient-specific analysis of the relationship between the volume of tissue activated during dbs and verbal fluency. *Neuroimage.* 2011;54 Suppl 1:S238-246
102. Keuken MC, Forstmann BU. A probabilistic atlas of the basal ganglia using 7 t mri. *Data in brief.* 2015;4:577-582
103. Forstmann BU, Keuken MC, Jahfari S, Bazin PL, Neumann J, Schafer A, et al. Cortico-subthalamic white matter tract strength predicts interindividual efficacy in stopping a motor response. *Neuroimage.* 2012;60:370-375
104. Li CS, Yan P, Sinha R, Lee TW. Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage.* 2008;41:1352-1363
105. Temel Y, Blokland A, Ackermans L, Boon P, van Kranen-Mastenbroek VH, Beuls EA, et al. Differential effects of subthalamic nucleus stimulation in advanced parkinson disease on reaction time performance. *Exp Brain Res.* 2006;169:389-399
106. Obeso I, Wilkinson L, Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Jahanshahi M. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus has differential effects on reactive and proactive inhibition and conflict-induced slowing in parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 2013;226:451-462
107. van den Wildenberg WP, van Boxtel GJ, van der Molen MW, Bosch DA, Speelman JD, Brunia CH. Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in parkinson's disease. *J Cogn Neurosci.* 2006;18:626-636
108. Baunez C, Christakou A, Chudasama Y, Forni C, Robbins TW. Bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on attentional performance: Transient deleterious effects and enhanced motivation in both intact and parkinsonian rats. *Eur J Neurosci.* 2007;25:1187-1194
109. Campbell MC, Karimi M, Weaver PM, Wu J, Perantie DC, Golchin NA, et al. Neural correlates of stn dbs-induced cognitive variability in parkinson disease. *Neuropsychologia.* 2008;46:3162-3169

110. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003;41:1431-1441
111. Swann N, Poizner H, Houser M, Gould S, Greenhouse I, Cai W, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus alters the cortical profile of response inhibition in the beta frequency band: A scalp eeg study in parkinson's disease. *J Neurosci*. 2011;31:5721-5729
112. Greenhouse I, Gould S, Houser M, Hicks G, Gross J, Aron AR. Stimulation at dorsal and ventral electrode contacts targeted at the subthalamic nucleus has different effects on motor and emotion functions in parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2011;49:528-534
113. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368:610-622
114. Isoda M, Hikosaka O. Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *J Neurosci*. 2008;28:7209-7218
115. Morrison CE, Borod JC, Perrine K, Beric A, Brin MF, Rezai A, et al. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in parkinson's disease. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2004;19:165-181
116. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. Cognition and mood in parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: The compare trial. *Ann Neurol*. 2009;65:586-595
117. Witt K, Granert O, Daniels C, Volkmann J, Falk D, van Eimeren T, et al. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in parkinson's disease: Results from a randomized trial. *Brain*. 2013;136:2109-2119
118. Stegemoller EL, Vallabhajosula S, Haq I, Hwynn N, Hass CJ, Okun MS. Selective use of low frequency stimulation in parkinson's disease based on absence of tremor. *NeuroRehabilitation*. 2013;33:305-312
119. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in parkinson's disease: An open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:140-149
120. Alberts JL, Voelcker-Rehage C, Hallahan K, Vitek M, Bamzai R, Vitek JL. Bilateral subthalamic stimulation impairs cognitive-motor performance in parkinson's disease patients. *Brain*. 2008;131:3348-3360
121. Cowan N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Prog Brain Res*. 2008;169:323-338
122. Huang H, Watts RL, Montgomery EB, Jr. Effects of deep brain stimulation frequency on bradykinesia of parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29:203-206
123. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Mechanisms of cognitive set flexibility in parkinson's disease. *Brain*. 2001;124:2503-2512

124. Oswal A, Litvak V, Sauleau P, Brown P. Beta reactivity, prospective facilitation of executive processing, and its dependence on dopaminergic therapy in parkinson's disease. *J Neurosci.* 2012;32:9909-9916
125. Aron AR, Durston S, Eagle DM, Logan GD, Stinear CM, Stuphorn V. Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *J Neurosci.* 2007;27:11860-11864
126. Mann JM, Foote KD, Garvan CW, Fernandez HH, Jacobson CEt, Rodriguez RL, et al. Brain penetration effects of microelectrodes and dbs leads in stn or gpi. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:794-797
127. Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol.* 2001;85:1351-1356
128. Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, Bejjani PB, Mesnage V, Dormont D, et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol.* 2004;61:89-96
129. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci.* 2003;23:1916-1923
130. McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV. Cellular effects of deep brain stimulation: Model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol.* 2004;91:1457-1469
131. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci.* 2005;9:474-480
132. Sanes JN, Donoghue JP. Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1993;90:4470-4474
133. Klostermann F, Nikulin VV, Kuhn AA, Marzinzik F, Wahl M, Pogosyan A, et al. Task-related differential dynamics of eeg alpha- and beta-band synchronization in cortico-basal motor structures. *Eur J Neurosci.* 2007;25:1604-1615
134. Swann N, Tandon N, Canolty R, Ellmore TM, McEvoy LK, Dreyer S, et al. Intracranial eeg reveals a time- and frequency-specific role for the right inferior frontal gyrus and primary motor cortex in stopping initiated responses. *J Neurosci.* 2009;29:12675-12685
135. Brittain JS, Watkins KE, Joundi RA, Ray NJ, Holland P, Green AL, et al. A role for the subthalamic nucleus in response inhibition during conflict. *J Neurosci.* 2012;32:13396-13401
136. Eusebio A, Pogosyan A, Wang S, Averbeck B, Gaynor LD, Cantiniaux S, et al. Resonance in subthalamo-cortical circuits in parkinson's disease. *Brain.* 2009;132:2139-2150
137. Cavanagh JF, Wiecki TV, Cohen MX, Figueroa CM, Samanta J, Sherman SJ, et al. Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nature neuroscience.* 2011;14:1462-1467
138. Cleary DR, Ozpinar A, Raslan AM, Ko AL. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: Where we are now. *Neurosurgical focus.* 2015;38:E2
139. Oishi K, Lyketsos CG. Alzheimer's disease and the fornix. *Frontiers in aging neuroscience.* 2014;6:241

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Basalganglien-Schleifenmodell .....	2
Abbildung 2: Modell des Signal-Stopp Tests .....	17
Abbildung 3: Beispiele für Trajektorien des <i>Diffusion Drift Model</i> .....	19
Abbildung 4: Wiedererkennung im verbalen Gedächtnistest .....	22
Abbildung 5: Antwortrichtigkeit im Auswahltest .....	24
Abbildung 6: Antwortrichtigkeit im Auswahltest. Unterschieden nach Seitenwechsel.....	24
Abbildung 7: Reaktionszeiten für richtige und falsche Antworten im Auswahltest.....	25
Abbildung 8: Antwortrichtigkeit im Eriksen Flanker Test.....	26
Abbildung 9: Reaktionszeiten im Eriksen Flanker Test .....	27
Abbildung 10: Richtigkeit im Go/No-Go Test .....	28
Abbildung 11: Richtigkeit im Go/No-Go Test aller 17 Probanden .....	28
Abbildung 12 Darstellung der Elektrodenpositionen in räumlicher Beziehung zum STN .....	29
Abbildung 13: Richtigkeit für rote Go- und NoGo-Symbole im Go/No-Go Test.....	30
Abbildung 14: Reaktionszeiten im Go/No-Go Test.....	31
Abbildung 15: Zeiten im Stopp-Signal Test .....	33
Abbildung 16: Antwortrichtigkeit im Stopp-Signal Test .....	33
Abbildung 17: Proaktive Inhibition.....	34
Abbildung 18: UPDRS Teil III .....	35
Abbildung 19: Stroop-Farben-Test, Untersuchungsmaterial.....	63
Abbildung 20 Mini Mental Status Test, Seite 1 .....	64
Abbildung 21: Mini Mental Status Test, Seite 2.....	65
Abbildung 22 UPDRS III, Seite 1 .....	66
Abbildung 23 UPDRS III, Seite 2 .....	67
Abbildung 24 UPDRS III, Seite 3.....	68



## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Probanden.....	9
Tabelle 2: Therapeutische Stimulationsparameter der Probanden. ....	10
Tabelle 3: Verwendete Kategorien beim verbalen Flüssigkeitstest .....	13
Tabelle 4: Form und Bedeutung der verwendeten Testsymbole.....	15
Tabelle 5: Ergebnisse Stroop Test.....	21
Tabelle 6: Ergebnisse des verbalen Gedächtnistests .....	22
Tabelle 7: Verbale Flüssigkeit .....	23
Tabelle 8: Diffusion Drift Modell beim Auswahltest.....	25
Tabelle 9 Korrelation nach Spearman im Go/No-Go Test .....	29
Tabelle 10 Diffusion Drift Modell beim Go/No-Go Test.....	31
Tabelle 11: Erfolgreiche Stoppreaktionen im Stopp-Signal Test.....	32
Tabelle 12: SSRT im Stopp-Signal Test.....	32
Tabelle 13: Proaktive Inhibition im Go/No-Go und Stopp-Signal Test.....	34
Tabelle 14 Probandeninformationen .....	61
Tabelle 15 Test auf Normalverteilung für ausgewählte Messwerte.....	62
Tabelle 16 Wortlisten des verbalen Gedächtnistests .....	62
Tabelle 17: L-Dopa Äquivalenzdosen.....	65

**Tabelle 14** Probandeninformationen [M: männlich, F: weiblich, HR: hypokinetisch rigider Typ, Ä: Äquivalenztyp, T: tremordominanter Typ, R: rechts, L: links]

Proband	Alter (Jahre)	Geschlecht	Erkrankungsdauer (Jahre)	Krankheitstyp	Dominanzseite	Hoehn und Yahr Stadium	Dauer DBS (Jahre)	Medikation Tagesdosis
1	62	M	22	HR	L	4	5	L-Dopa 50mg
2	65	F	20	HR	L	2,5	7	L-Dopa 600mg, Pramipexol 2,1mg, Rivastigmin Pflaster 4,6mg
3	57	M	12	HR	R	3	4	L-Dopa 600mg, Cabaseril 4mg
4	69	M	18	HR	L	3	9	L-Dopa 300mg, Tolcapon 1mg
5	65	M	24	HR	R	2,5	3	L-Dopa 350mg
6	62	M	16	HR	L	2	4	L-Dopa 500mg Amantadin 300mg, Pramipexol 1,4mg
7	68	F	20	Ä	R	2,5	1	L-Dopa 100mg, Amantadin 100mg
8	75	F	24	Ä	R	4	3	L-Dopa 150mg
9	69	M	13	Ä	L	3	4	L-Dopa 600mg, Entacapon 800mg
10	66	M	19	HR	R	2,5	1	L-Dopa 425mg, Ropinirol 12mg
11	63	M	7	T	R	2,5	0,5	Pramipexol 2,1mg
12	54	F	9	T	R	3	4	L-Dopa 450mg, Pramipexol 2,6mg
13	52	M	9	Ä	R	2,5	2	Rasagilin 1mg, L-Dopa 300mg
14	60	M	13	Ä	R	2,5	1	Pramipexol 1,05mg, L-Dopa 200mg
15	52	M	3	T	R	2,5	1	Pramipexol 2,1mg
16	76	F	15	HR	L	3	4	L-Dopa 400mg, Ropinirol 10mg
17	66	M	13	HR	R	3	1	L-Dopa 200mg, Selegilin 10mg

**Tabelle 15** Test auf Normalverteilung für ausgewählte Messwerte [Im Fall eines signifikanten Ergebnisses im Shapiro-Wilk Test wird die Nullhypothese einer Normalverteilung der Messwerte verworfen]

Messwerte	Signifikanz im Shapiro-Wilk Test
Auswahltest, Antwortrichtigkeit unter $\geq 130$ Hz	<0,001
Auswahltest, Antwortrichtigkeit unter 20 Hz	<0,001
Auswahltest, Antwortrichtigkeit unter OFF	<0,001
Auswahltest, Reaktionszeiten unter $\geq 130$ Hz	0,227
Auswahltest, Reaktionszeiten unter 20 Hz	0,042
Auswahltest, Reaktionszeiten unter OFF	0,103
Go/No-Go Test, Antwortrichtigkeit unter $\geq 130$ Hz	0,002
Go/No-Go Test, Antwortrichtigkeit unter 20 Hz	<0,001
Go/No-Go Test, Antwortrichtigkeit unter OFF	0,001
Go/No-Go Test, Reaktionszeiten unter $\geq 130$ Hz	0,04
Go/No-Go Test, Reaktionszeiten unter 20 Hz	0,07
Go/No-Go Test, Reaktionszeiten unter OFF	0,19
Stroop-Farben Test, Fehlerzahl unter $\geq 130$ Hz	<0,001
Stroop-Farben Test, Fehlerzahl unter 20 Hz	<0,001
Stroop-Farben Test, Fehlerzahl unter OFF	<0,001
Stroop-Farben Test, Gesamtzeit unter $\geq 130$ Hz	0,028
Stroop-Farben Test, Gesamtzeit unter 20 Hz	0,026
Stroop-Farben Test, Gesamtzeit unter OFF	0,103

**Tabelle 16** Wortlisten des verbalen Gedächtnistests

<b>Durchgang 1</b>		
Wortpaare	Wiedererkennen, Liste 1	Wiedererkennen, Liste 2
Ereignis - Fest	Weber, Werbung, Fest, Wohnung,	Krallen, Fest, Bier, Befehl, Schritt,
Herrscher - Befehl	Befehl, Kiosk, Zügel, Alge, Feier,	Kiosk, Alge, Teer, Infanterie, Maske,
Bahnhof - Kiosk	Riese, Infanterie, Sport, Maske, Straße,	Glaube, Angabe, Aufstand, Schmerzen,
Meer - Alge	Schmerzen, Oboe, Ereignis, Säule,	Verzicht, Oboe, Glocken, Ereignis,
Heer - Infanterie	Zimmer, Herrscher, Wende, Bahnhof,	Herrscher, Zeuge, Vertrag, Bahnhof,
Gesicht - Maske	Kamm, Meer, Vertrag, Heer, Gesicht,	Schild, Arbeit, Meer, Heer, Gesicht,
Infektion - Schmerzen	Verordnung, Wald, Infektion,	Auftrag, Infektion, Tanne, Uhr,
Instrument - Oboe	Instrument, Hochzeit	Instrument
<b>Durchgang 2</b>		
Wortpaare	Wiedererkennen, Liste 1	Wiedererkennen, Liste 2
Getreide - Dinkel	Dinkel, Brücke, Bär, Fabrik, Dock,	Strom, Dinkel, Bär, Produktion, Deck,
Gletscher - Bär	Praxis, Flotte, Garten, Dachs, Möbel,	Gladiale, Dock, Praxis, Dachs, Spruch,
Schiff - Dock	Schauspiel, Reptil, Fleischer, Musik,	Fleischer, Schiene, Keule, Person,
Theorie - Praxis	Schiene, Gruppe, Vergehen, Getreide,	Vergehen, Note, Getreide, Leinwand,
Tier - Dachs	Gletscher, Maler, Schiff, Gedanke,	Gletscher, Schiff, Brüstung, Theorie,
Beruf - Fleischer	Theorie, Heft, Tier, Mauer, Reise, Post,	Tier, Lehne, Beruf, Blatt, Fahrrad,
Eisenbahn - Schiene	Beruf, Gelenk, Eisenbahn, Gefängnis	Eisenbahn, Kontinent, Gefängnis, Echse,
Gefängnis - Vergehen		Ausdruck
<b>Durchgang 3</b>		
Wortpaare	Wiedererkennen, Liste 1	Wiedererkennen, Liste 2
Labor - Pipette	Pipette, Ufer, Hufeisen, Kampf,	Damm, Pipette, Hufeisen, Höflichkeit,
Schmied - Hufeisen	Anstand, Berg, Öl, Feuer, Grillen,	Galerie, Kampf, Öl, Felsblock, Reihe,
Macht - Kampf	Reihe, Kette, Kleidung, Gras, Flasche,	Signatur, Herd, Kette, Gras, Lösung,
Energie - Öl	Lösung, Labor, Gebirge, Keller,	Papier, Tomatensaft, Labor, Treue,
Theater - Reihe	Schmied, Kaufhaus, Industrie, Freund,	Schmied, Schuppen, Macht, Energie,
Fahrzeug - Kette	Macht, Energie, Aquarell, Theater,	Sommer, Fahne, Theater, Fabrik,
Pflanze - Gras	Bibliothek, Flugzeug, Fahrzeug,	Fahrzeug, Puppe, Gitter, Pflanze,
Ergebnis - Lösung	Pflanze, Gebäude, Ergebnis	Ergebnis, Fliege

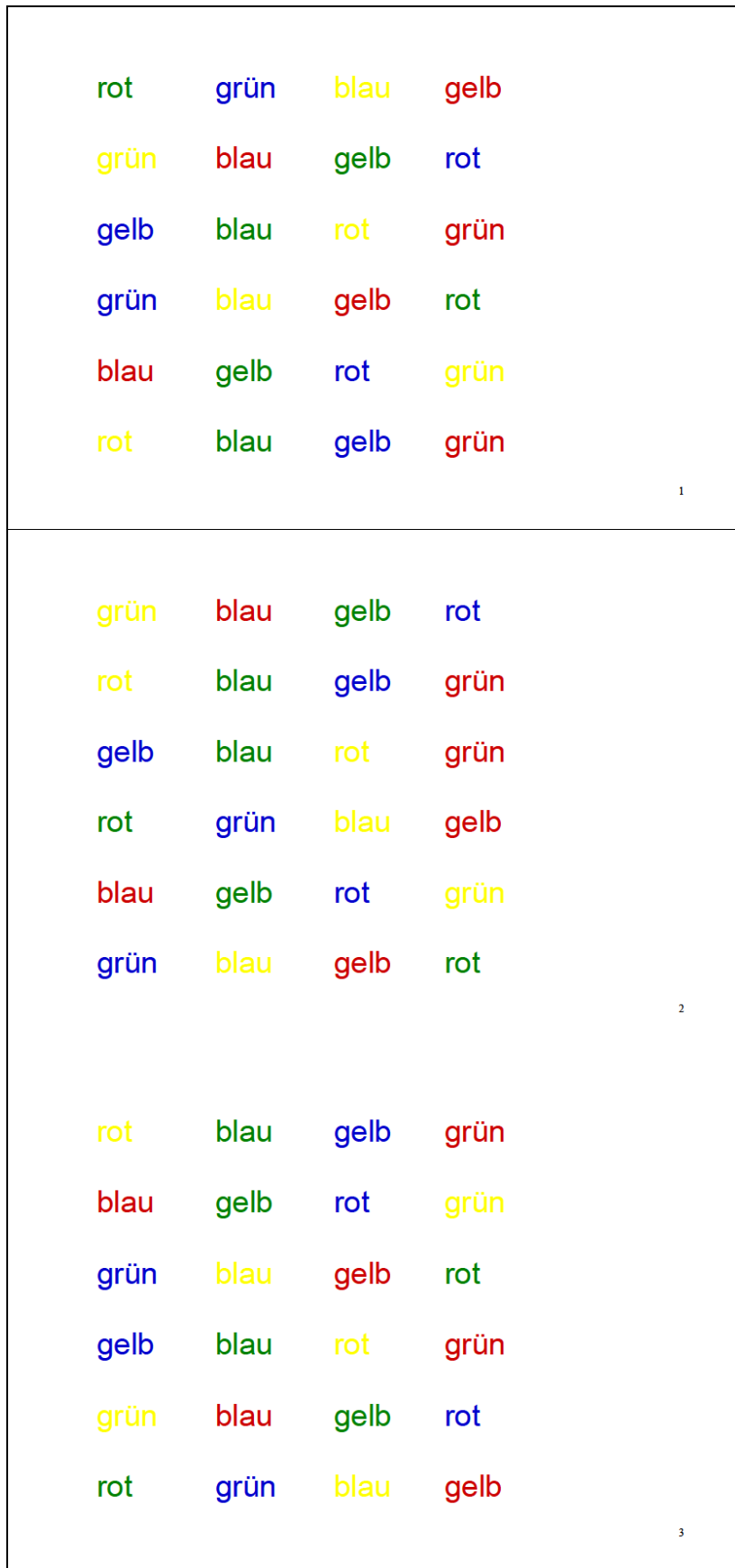


Abbildung 19: Stroop-Farben-Test Untersuchungsmaterial

<b>Der Mini – Mental – Status</b> nach Folstein et al. 1975		
	<b>Richtige Antwort = 1 Punkt</b>	<b>Total Punkte</b>
<i>Orientierungsvermögen</i>		
1. Fragen Sie nach:	Jahr .....	1
	Jahreszeit .....	1
	Monat .....	1
	Datum .....	1
	Wochentag .....	1
2. Fragen Sie nach:	Staat .....	1
	Bundesland .....	1
	Stadt bzw. Ortschaft .....	1
	Spital .....	1
	Stockwerk .....	1
<i>Merkfähigkeit</i>		
3. Nennen Sie 3 Gegenstände (z.B. Uhr, Schilling, Boot). Der Patient soll sie wiederholen (1 Punkt für jede korrekte Antwort). Wiederholen Sie die 3 Begriffe, bis der Patient alle gelernt hat.	.....	3
<i>Aufmerksamkeit und Rechnen</i>		
4. Beginnen Sie mit 100, jeweils 7 subtrahieren (1 Punkt für jede korrekte Antwort; Stop nach 5 Antworten). Andere Möglichkeit: Lassen Sie ein Wort mit 5 Buchstaben rückwärts buchstabieren (z.B. WIESE).	.....	5
<i>Erinnerungsfähigkeit</i>		
5. Fragen Sie nach den Namen der unter (3) genannten Gegenstände (1 Punkt für jeden richtigen Begriff).	.....	3
<i>Sprachvermögen und Verständnis</i>		
6. Zeigen Sie einen Bleistift und eine Uhr. Der Patient soll diese benennen (1 Punkt pro richtiger Antwort).	.....	2
7. Lassen Sie nachsprechen: "Bitte kein Wenn und Aber."	.....	1
8. Lassen Sie eine 3teilige Anweisung ausführen, z.B. "Nehmen Sie das Blatt Papier <u>in die rechte Hand</u> , falten Sie es <u>in der Mitte</u> und legen Sie es <u>auf den Boden</u> "	.....	3
9. Der Patient soll folgende auf einem Blatt (groß!) geschriebene Aufforderung lesen und sie befolgen: "Schließen Sie die Augen."	.....	1

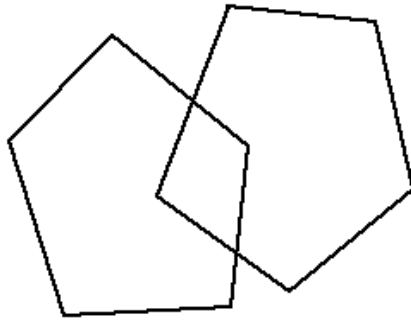
Abbildung 20 Mini Mental Status Test, Seite 1

11. Lassen Sie den Patienten unten stehende Abb. nachzeichnen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel richtig sind und die Überschneidungen ein Viereck bilden).

\_\_\_\_\_ 1

**Total Punkte**

\_\_\_\_\_ von 30



**Abbildung 21:** Mini Mental Status Test, Seite 2

**Tabelle 17:** L-Dopa Äquivalenzdosen

Präparat	Äquivalente Einzeldosis [mg]
L-Dopa	100
Cabaseril	1
Pramipexol	1
Ropinorol	5
Selegilin	10



3=	Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4=	Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>25.) Rasche Wendebewegung der Hände:</b> (Gleichzeitige Pronations/Supinations-Bewegung beider Hände, waagrecht oder senkrecht, mit größtmöglicher Amplitude)							
				re. li..			re. li..
0=	Normal	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1=	Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2=	Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3=	Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4=	Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>26.) Bein-Beweglichkeit:</b> (Der Patient tippt mit den Fersen rasch auf den Boden, wobei das ganze Bein angehoben wird. Die Amplitude der Bewegung sollte mindestens 10 cm betragen)							
				re. li..			re. li..
0=	Normal	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1=	Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2=	Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3=	Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4=	Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>27.) Vom Stuhl aufstehen:</b> (Der Patient versucht sich von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Lehne zu erheben, wobei die Arme auf der Brust verschränkt gehalten werden)							
0=	Normal	0	<input type="checkbox"/>		0	<input type="checkbox"/>	
1=	Langsam, benötigt eventuell mehr als einen Versuch	1	<input type="checkbox"/>		1	<input type="checkbox"/>	
2=	Stützt sich an den Armlehnen ab	2	<input type="checkbox"/>		2	<input type="checkbox"/>	
3=	Fällt leicht zurück, braucht möglicherweise mehr als einen Versuch, aber kann ohne Hilfe aufstehen	3	<input type="checkbox"/>		3	<input type="checkbox"/>	
4=	Kann ohne Hilfe nicht aufstehen	4	<input type="checkbox"/>		4	<input type="checkbox"/>	
<b>28.) Haltung:</b>							
0=	Normal aufrecht	0	<input type="checkbox"/>		0	<input type="checkbox"/>	
1=	Nicht ganz aufrecht, leicht gebeugt; könnte bei einem älteren Menschen normal sein	1	<input type="checkbox"/>		1	<input type="checkbox"/>	
2=	Mäßig gebeute Haltung, eindeutig pathologisch; eventuell leicht zur Seite geneigt	2	<input type="checkbox"/>		2	<input type="checkbox"/>	
3=	Stark gebeute Haltung mit Kyphose; eventuell mäßig zu einer Seite geneigt	3	<input type="checkbox"/>		3	<input type="checkbox"/>	
4=	Ausgeprägte Flexion mit extrem abnormer Haltung	4	<input type="checkbox"/>		4	<input type="checkbox"/>	
<b>29.) Gang:</b>							
0=	Normal	0	<input type="checkbox"/>		0	<input type="checkbox"/>	
1=	Geht langsam, schlurft eventuell kleinschrittig, aber keine Starthemmung oder Propulsionstendenz	1	<input type="checkbox"/>		1	<input type="checkbox"/>	
2=	Gang erschwert, aber keine oder nur geringe Hilfe notwendig; Starthemmung, Kurzschrittigkeit oder Propulsions-tendenz ist möglich	2	<input type="checkbox"/>		2	<input type="checkbox"/>	
3=	Schwere Gangstörung, Hilfe erforderlich	3	<input type="checkbox"/>		3	<input type="checkbox"/>	
4=	Gehen auch mit Hilfe nicht möglich	4	<input type="checkbox"/>		4	<input type="checkbox"/>	
<b>30.) Haltungsvermögen:</b> (Reaktion auf ein plötzliches Rückwärtsziehen an den Schultern, während er mit offenen Augen und leicht gespreizten Beinen aufrecht steht. Der Patient ist darauf vorbereitet)							
0=	Normal	0	<input type="checkbox"/>		0	<input type="checkbox"/>	
1=	Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe	1	<input type="checkbox"/>		1	<input type="checkbox"/>	
2=	Keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen	2	<input type="checkbox"/>		2	<input type="checkbox"/>	
3=	Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht	3	<input type="checkbox"/>		3	<input type="checkbox"/>	
4=	Kann ohne Hilfe nicht stehen	4	<input type="checkbox"/>		4	<input type="checkbox"/>	
<b>31.) Bradykinese:</b> (Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung)							
0=	Nicht vorhanden	0	<input type="checkbox"/>		0	<input type="checkbox"/>	
1=	Minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter; könnte bei manchen älteren Menschen normal sein. Reduzierte Bewegungsamplitude ist möglich	1	<input type="checkbox"/>		1	<input type="checkbox"/>	
2=	Leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist. Alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude	2	<input type="checkbox"/>		2	<input type="checkbox"/>	
3=	Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung	3	<input type="checkbox"/>		3	<input type="checkbox"/>	
4=	Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung	4	<input type="checkbox"/>		4	<input type="checkbox"/>	

Abbildung 23 UPDRS III, Seite 2





## 8 Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich herzlichst bei Herrn Professor Dr. med. Günther Deuschl für die Ermöglichung der Arbeit durch Bereitstellung des Arbeitsplatzes, seine geschätzte inhaltliche Hilfestellung und seine uneingeschränkte Unterstützung des Projektes. Weiterhin danke ich Frau Professorin Dr. med. Daniela Berg, welche als anschließende Klinikdirektorin die Voraussetzungen zur erfolgreichen Beendigung der Promotionsarbeit ermöglichte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Karsten Witt für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung bei der Konzeption und der Durchführung dieser Studie, sowie für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und dem Verfassen der Dissertationsschrift.

Für die Ermöglichung der Verblindung dieser Studie danke ich Frau Angelika Troyke. Sie nahm die Einstellungen am Stimulationsgerät der Probanden vor. Weiterhin möchte ich Herrn Dipl.-Inf. Oliver Granert für die Hilfe bei der Analyse und Visualisierung der magnetresonanztomographischen Daten sehr herzlich danken.

Ich bedanke mich zudem bei allen mitwirkenden Patienten, die durch ihren persönlichen Einsatz eine Grundvoraussetzung waren, diese Arbeit zu ermöglichen. Ohne diese beispiellose Unterstützung können wissenschaftliche Projekte nicht verwirklicht und daraus resultierende Erneuerungen nicht entwickelt werden. Vielen Dank!

Mein tiefster Dank gilt schließlich meiner Familie für die liebevolle Unterstützung.

## 9 Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name: Tilo Heinz Sauer  
 Geburtsdatum: 20.02.1980  
 Geburtsort: Berlin  
 Anschrift: Hofholzallee 89  
 24109 Kiel  
 Familienstand: verheiratet, 3 Kinder

### **Schulbildung:**

1986-1992 Ludwig Turek Grundschule in Berlin  
 1992-1993 4. Gymnasium Hellersdorf in Berlin  
 1997-1998 Sandusky High School in Michigan, USA  
 1993-2000 Oberschule am Elsengrund (Gymnasium) in Berlin; Abschluss Abitur

### **Zivildienst:**

2000-2001 Lebenshilfe gGmbH in Berlin

### **Studium:**

2001-2007 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock  
 2007-2008 Praktisches Jahr, Abschluss Approbation

### **Berufliche Tätigkeit:**

8/2008-7/2016 Assistenzarzt, wissenschaftlicher Mitarbeiter und seit 11/2015 Facharzt in der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
 seit 9/2016 Leitender Oberarzt der August-Bier-Klinik für Neurologie und Neurorehabilitation in Bad Malente-Gremsmühlen

Ergebnisse der Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

1. Sauer T, Deuschl G, Witt K: Die Stimulationsfrequenz der STN Elektrode modifiziert die Fähigkeit zur Inhibition von Handlungsimpulsen beim Morbus Parkinson.  
Posterpräsentation. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; München 2014.
2. Witt K, Sauer T, Deuschl G: Frequency of subthalamic nucleus (STN) stimulation in Parkinson's disease (PD) modifies response accuracy in a decision making task.  
Posterpräsentation. 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; San Diego 2015.