

Aus dem
Institut für klinische Neurowissenschaften
und medizinische Psychologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Schnitzler

Aktives Lernen aus Rückmeldungen
bei Parkinson-Patienten
mit implantiertem Hirnschrittmacher

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Henning Meyer-Wilm
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. rer. nat. Dr. Markus Butz

Zweitgutachter: Prof. Dr. phil. Christian Bellebaum

Meiner Familie

I. Zusammenfassung

Die neuronalen Mechanismen des aktiven Lernens aus unmittelbarer und verzögerter Rückmeldung sind unterschiedlich. So konnte in einer Studie von Foerde et al. (2011) gezeigt werden, dass Parkinson-Patienten beim Lernen mit unmittelbarer Rückmeldung schlechter abschnitten als gesunde Kontrollpersonen. Bekamen die Patienten hingegen eine um 7 s verzögerte Rückmeldung, war keine Beeinträchtigung zu beobachten. Dabei konnte bei gesunden Probanden während des Lernens aus unmittelbarer Rückmeldung Aktivität im Striatum mittels fMRT nachgewiesen werden, wohingegen sich bei verzögerter Rückmeldung Aktivität im Hippocampus zeigte. Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der motorischen Symptome bei Parkinson. Bisher gibt es aber nur wenige Studien zur Auswirkung der THS auf Lernen aus Rückmeldung. Eine vorherige Studie zum Lernen durch unmittelbare Rückmeldung bei Patienten mit THS zeigte, dass Patienten von einer Stimulation im *Nucleus subthalamicus* profitieren (Meissner et al., 2016). Ein Vergleich zwischen Lernen mit unmittelbarer Rückmeldung und verzögerter Rückmeldung bei Patienten mit THS fehlt bislang.

Diese Arbeit sollte den Einfluss von THS auf das aktive Lernen aus unmittelbarer und verzögerter Rückmeldung untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Lernleistungen von Parkinson-Patienten mit und ohne THS (ON vs. OFF) miteinander und mit den Leistungen einer gesunden, altersgleichen Kontrollgruppe verglichen. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Anzahl korrekter Reaktionen und die Reaktionszeiten von Parkinson-Patienten zwischen Aufgaben mit direkter und verzögerter Rückmeldung unterscheiden und welchen Einfluss die THS hat. Hierfür wurden 18 Parkinson-Patienten (65,2 +/- 7,7 Jahre) und 20 gesunde Kontrollpersonen (64,7 +/- 5,3 Jahre) getestet. Beide Gruppen führten eine Lernaufgabe mit Rückmeldung durch, die jeweils zwei Teile beinhaltete, einen mit unmittelbarer (1 s) und einen mit verzögerter Rückmeldung (7 s). Beide Teile bestanden aus jeweils drei Blöcken, in denen die Probanden Assoziationen zwischen Stimulus und Rückmeldung in drei Konditionen mit unterschiedlichen Belohnungswahrscheinlichkeiten (100 %, 80 %, 60 %) lernen sollten.

Es zeigte sich ein Effekt auf den Lernerfolg und zwar war die Lernleistung der gesunden Kontrollgruppe insgesamt besser als die der Parkinson-Patienten ($p = .012$). Wie durch eine Interaktion zwischen Gruppe und Block ($p = .003$) deutlich wurde, war der Zuwachs an korrekten Reaktionen über die Blöcke stärker bei den Kontrollpersonen als bei den Patienten. Zudem zeigte sich beim Vergleich der drei Belohnungswahrscheinlichkeiten, dass die 100 %-Kondition von den Kontrollpersonen besser gelernt werden konnte ($p = .01$), wohingegen es keinen Unterschied zu den Parkinson-Patienten bei den beiden anderen Konditionen (80 %, 60 %) gab. Signifikante Effekte des Zeitpunktes der Rückmeldung (unmittelbar vs. verzögert) und der THS fanden sich hingegen nicht.

Zusammenfassend zeigen Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen deutlich beeinträchtigtes aktives Lernen aus Rückmeldung. Ein Unterschied zwischen unmittelbarer und verzögerter Rückmeldung bzw. zwischen eingeschalteter und ausgeschalteter THS konnte hingegen nicht beobachtet werden. Daher sollte für weitere Schlussfolgerungen insbesondere im Hinblick auf eventuell bestehende kleine Effekte eine größere Gruppe an Parkinson-Patienten untersucht werden.

II. Abstract

The neural mechanisms of feedback learning from immediate and delayed feedback are different. In a study by Foerde et al. (2011), it was demonstrated that patients suffering from Parkinson's disease (PD) perform worse than healthy controls when learning from immediate feedback. In contrast, there were no differences between both groups, if the feedback was delayed by 7 s. In healthy individuals, activity in the striatum could be observed by fMRI during learning with immediate feedback, whereas with delayed feedback activity in the hippocampus was seen (Foerde et al., 2011). A study by Meissner et al. (2016) revealed that deep brain stimulation (DBS) in the subthalamic nucleus (STN) facilitates active feedback learning in PD patients, especially in more severely affected patients. However, there has not been a direct comparison between learning from immediate feedback and delayed feedback in PD patients with DBS yet. Therefore, this study was designed to examine the effects of DBS on feedback learning from immediate vs. delayed feedback.

To this end, learning performance of PD patients during active and no stimulation (DBS ON vs. DBS OFF) was compared with each other and with the performance of an age-matched healthy control group. In particular, the aim was to answer the question, if the number of correct reactions and the reaction times of PD patients differ between feedback learning with immediate and delayed feedback and if DBS has a modulating effect.

18 PD patients (65,2 +/- 7,7 y) and 20 healthy control subjects (64,7 +/- 5,3 y) were tested. Both groups performed a feedback learning task, each comprising two parts, one with immediate and one with delayed feedback. Both parts consisted of three blocks in which participants were to learn associations between stimulus and feedback in three conditions with different reward probabilities (100%, 80%, 60%). The measurements were carried out on two separate days, with PD patients varying whether they were initially examined with or without active DBS.

The learning performance of the healthy control group was overall better than the performance of PD patients ($p = .012$). As became clear from an interaction between group and block ($p = .001$), the increase in correct reactions across blocks was greater in control subjects than in PD patients. In addition, a comparison of the three reward probabilities revealed that the 100% condition could be learned better by the control group ($p = .01$), whereas there was no difference to the PD patients in the two other conditions (80%, 60%). Moreover, there were no significant effects neither of feedback timing (immediate vs. delayed) nor of DBS (ON vs. OFF).

Patients with PD demonstrate impaired learning from feedback compared to healthy age-matched control subjects. However, the timing of feedback and DBS did not modulate learning performance in the present study. Studies with larger samples would be needed to find out, if small effects exist which could not be revealed in the present work.

III. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
BDI-II	Beck Depression Inventory-II
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MDS	Mesencephalisches Dopaminerges System
MedOFF	Medikation pausiert
MedON	Medikation eingenommen
Min.	Minuten
MTL	Medialer Temporallappen
PD	Parkinson's disease
PD-NMS	Parkinson's disease Non-Motor Scale
RT	Reaktionszeit (<i>engl. reaction time</i>)
STN	<i>Nucleus subthalamicus</i>
THS	Tiefe Hirnstimulation
THS OFF	Tiefe Hirnstimulation ausgeschaltet
THS ON	Tiefe Hirnstimulation eingeschaltet
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised
ZNS	Zentrales Nervensystem

Teile dieser Arbeit wurde auf den folgenden Kongressen vorgestellt:

- 92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
(Stuttgart, 25. – 28. September 2019)

**P218 - Feedback-Lernen bei Parkinson-Patienten mit
implantiertem Hirnschrittmacher**

Henning Meyer¹, Benjamin Weismüller², Alfons Schnitzler¹,
Christian Bellebaum², Markus Butz¹

¹Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

²Institut für Experimentelle Psychologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

<https://www.dgnkongress.org/images/docs/abstracts2019/#314>

- International Conference on Deep Brain Stimulation – virtual meeting
(20. – 21. November 2020)

**PO 10 - Effects of DBS on delayed feedback learning
in Parkinson's disease patients**

Henning Meyer-Wilm¹, Benjamin Weismüller², Alfons Schnitzler¹,
Christian Bellebaum², Markus Butz¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Germany,

²Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Germany

https://jimdo-storage.global.ssl.fastly.net/file/9f9ccce1-81cd-4dcb-aa93-594a23ab4fad/DBS-IC2020_Abstracts_201119a.pdf

Inhaltsverzeichnis

I.	Zusammenfassung	I
II.	Abstract	II
III.	Abkürzungsverzeichnis	III
1	Einleitung	1
1.1	Idiopathisches Parkinsonsyndrom	2
1.1.1	Definition und Epidemiologie	2
1.1.2	Ätiologie und Pathophysiologie	3
1.1.3	Klinik.....	7
1.1.4	Diagnostik.....	8
1.1.5	Therapie.....	8
1.2	Aktives Lernen aus Rückmeldung	11
1.2.1	Mechanismen.....	12
1.2.2	Rückmeldungsbasiertes Lernen – Neuronale Strukturen	14
1.2.3	Lernen – Verzögerte Rückmeldung vs. direkte Rückmeldung.....	14
1.2.4	Entscheidungsschwelle (decision threshold).....	16
1.3	Rückmeldungsbasiertes Lernen bei Parkinson-Patienten	17
1.3.1	Effekte der THS auf das rückmeldungsbasierte Lernen.....	19
1.3.2	Einfluss der THS auf die Entscheidungsschwelle	20
1.3.3	Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Probandencharakterisierung	22
2.1.1	Probandengruppen	22
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.1.3	Edinburgh Handedness Inventory	23
2.1.4	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS).....	24
2.1.5	Mattis Dementia Rating Scale (MDRS).....	24
2.1.6	Beck Depression Inventory-II	25
2.1.7	Zahlenspanne	25
2.1.8	Blockspanne	26
2.2	Aktives Lernen aus Rückmeldungen bei IPS und THS	27
2.2.1	Presentation (software).....	27
2.2.2	Lernaufgabe	27
2.3	Rahmenbedingungen der Untersuchungen	29

2.4	Statistische Analyse.....	29
3	Ergebnisse	31
3.1	Untersuchungspopulation	31
3.1.1	Zahlenspanne	31
3.1.2	Blockspanne	32
3.1.3	UPDRS - Teil III	32
3.2	Lernen durch Rückmeldungen.....	34
3.2.1	Präzision	34
3.2.2	Reaktionszeiten.....	40
4	Diskussion	44
4.1	Hypothese I – Direkte Rückmeldung	44
4.2	Hypothese II – Verzögerte Rückmeldung	45
4.3	Hypothese III/IV – Rückmeldungs-basiertes Lernen und THS	47
4.4	Auswirkung der THS auf die Reaktionszeit.....	49
4.5	Klinische Implikationen	50
4.6	Kritische Bewertung der Arbeit und Limitationen	52
4.7	Ausblick	54
4.8	Schlussfolgerung	55
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	56

1 Einleitung

In den Industrieländern ist es in den letzten Jahrzehnten zu einer kontinuierlichen Steigerung der Lebenserwartung gekommen. Damit einhergehend nehmen auch die Prävalenz und Bedeutung neurodegenerativer Erkrankungen wie dem *Morbus Parkinson* zu. Der *Morbus Parkinson* ist eine neurodegenerative Erkrankung der Basalganglien mit progredienter Degeneration dopaminergener Neurone in der *Substantia nigra*. Hierdurch kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen den Transmittern im Striatum, zugunsten von Acetylcholin und Glutamat (Aosaki et al., 2010). Bei gesunden Menschen führen positive Verhaltensrückmeldungen (*engl. feedback*), z.B. in Form von Belohnungen, dazu, dass ein Verhalten künftig mit erhöhter Wahrscheinlichkeit gezeigt wird. Bei ausbleibenden und negativen Rückmeldungen, z.B. in Form von Schmerzen, hingegen sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Wiederholung eines Verhaltens. Das dopaminerge System des Mittelhirns, das Striatum und der anteriore cinguläre Cortex (ACC) sind von großer Bedeutung für die Verarbeitung und das aktive Lernen aus Verhaltensrückmeldungen (Holroyd et al., 2004; J. O'Doherty et al., 2004). In Primatenstudien konnte dargelegt werden, dass dopaminerge Neurone des Mittelhirns infolge einer Belohnung mit höherer Frequenz feuerten und beim Ausbleiben einer erwarteten Belohnung ihre Aktivität reduzierten (Schultz, 2002). Die Neurone kodieren somit einen „Vorhersagefehler“, der dem rückmeldungsbasierten Lernen zu Grunde liegt. Zaghoul et al. (2009) konnten zeigen, dass die Aktivität einzelner Neurone in der *Substantia nigra* bei Patienten mit *Morbus Parkinson* ebenfalls einen Vorhersagefehler widerspiegelt. Der Untergang dopaminergener Neurone in der *Substantia nigra pars compacta* führt bei *Morbus Parkinson* auf der anderen Seite dazu, dass die Varianz in der Aktivitätsrate der dopaminergen Neurone stark eingeschränkt ist. Daraus folgt die Hypothese, dass nicht medikamentös behandelte Parkinson-Patienten eine schlechtere Lernleistung bei Aufgaben erbringen, die das Lernen aus Rückmeldungen erfordern. Diese Annahme wurde bestätigt, z.B. von Shohamy, Myers, Onlaor, et al. (2004) in einer Studie, in der Patienten mit *Morbus Parkinson* probabilistische Zusammenhänge zwischen komplexen Stimuluskonfigurationen und positiven und negativen Rückmeldungen lernen sollten. Gleichzeitig zeigten die Autoren, dass die Patienten gleichartige Zusammenhänge in einer Vergleichsaufgabe ohne Rückmeldung lernen konnten. Daraus schlossen sie, dass Parkinson-Patienten bei der Verarbeitung von Rückmeldungen beeinträchtigt sind.

In einer Studie von Foerde et al. (2011) wurde mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) belegt, dass Patienten mit striataler Dysfunktion beim rückmeldungsbasierten Lernen schlechter abschnitten, wenn die Rückmeldung unmittelbar gegeben wurde. Bekamen sie hingegen ein um wenige Sekunden verzögerte Rückmeldung, war keine Beeinträchtigung zu sehen. Zusätzlich konnte in dieser Studie bei gesunden Probanden während des Lernens, bei sofortiger Rückmeldung, Aktivitäten im Striatum nachgewiesen werden. Bei einer verzögerten Rückmeldung konnte man hingegen im fMRT Aktivitätsmuster im Hippocampus beobachten.

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der motorischen Symptome bei Parkinson. Bisher gibt es allerdings noch sehr wenige Studien zur Auswirkung der THS auf das rückmeldungsbasierte Lernen. Eine vorherige Studie zum rückmeldungsbasierten Lernen bei Patienten mit THS verdeutlichte, dass die Patienten von einer Stimulation im *Nucleus subthalamicus* (STN) profitieren (Meissner et al., 2016). Ein Vergleich zwischen Lernen mit direkter Rückmeldung und verzögerter Rückmeldung bei Patienten mit THS hat bisher allerdings noch nicht stattgefunden und ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

1.1.1 Definition und Epidemiologie

„Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.“

(James Parkinson, London 1817)

Die Symptome des *Morbus Parkinson* oder idiopathischen Parkinsonsyndroms wurden erstmalig vor über 200 Jahren in der Arbeit „*An Essay of the shaking palsy*“ vom englischen Arzt James Parkinson beschrieben. Die Bezeichnung Parkinsonkrankheit, Parkinsonismus oder auch *Morbus Parkinson* wurden 1884 von dem französischen Psychiater Jean-Martin Charcot in der Öffentlichkeit etabliert (A. Lees, 2017). Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) macht mit etwa 75%, die größte Gruppe der Parkinsonsyndrome aus. Das genetische, die atypischen und die symptomatischen Parkinsonsyndrome bilden die restlichen Gruppen (de Rijk et al., 1997; von Campenhausen et al., 2005).

Das IPS ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit (Alves et al., 2008). Nach einer Schätzung leben allein in Deutschland ca. 220.000 Parkinson-Patienten und in Europa etwa 1.200.000 (Gustavsson et al., 2011). Männer sind mit dem Faktor 1,46 in der westlichen Population häufiger betroffen als Frauen. Die Prävalenz beträgt in etwa 100-250/100.000 Einwohner und die Inzidenz 11-19/100.000 Einwohner. Die Inzidenz als auch die Prävalenz steigen im höheren Lebensalter deutlich an, so beträgt die Prävalenz bei über 65-Jährigen 1,8% (von Campenhausen et al., 2005).

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Eine kausale Ursache konnte für das IPS bisher nicht gefunden werden, es gibt jedoch zahlreiche Forschungsansätze, die Umwelt- und genetische Bedingungen als potentielle Risikofaktoren ausgemacht haben. Neben dem Alter, als sehr bedeutender Faktor, konnten in den letzten Jahren auch zahlreiche Gene identifiziert werden, die für die Parkinsonkrankheit verantwortlich sind. Hierbei wurden speziell Mutationen im alpha-synuclein, parkin, UCHL1, DJ1, PINK1 und LRRK2 Gen ausfindig gemacht (Schapira, 2006).

Der Ursprungsort beim *Morbus Parkinson* liegt in den Basalganglien. Anatomisch setzen sich diese subkortikalen Kerne im Marklager des Großhirns aus dem Striatum (*Nucleus caudatus* und Putamen) und dem Pallidum (*Globus pallidus*) zusammen. Funktionell dazugezählt werden der STN und die *Substantia nigra*. Gemeinsam regulieren sie die unbewusste Motorik und generieren eine motorische Antwort vom ZNS für die Peripherie. Hierbei sind die Basalganglien vor allem für Ausmaß, Kraft und Geschwindigkeit der Bewegung verantwortlich. Neben der motorischen Komponente sind die Basalganglien aber auch von großer Bedeutung bei der Ausführung limbischer und kognitiver Prozesse (Yanagisawa, 2018).

Zusätzlich, zu den vielen anderen Informationen, bekommt das Striatum über kortikostriatale Bahnen motorische Impulse weitergeleitet. Über den direkten und den indirekten Weg wird der der Bewegungsablauf gesteuert. Beim direkten Weg vermittelt Dopamin über D1-Rezeptoren an die *Substantia nigra (Pars reticularis)*, den *Globus pallidus (Pars interna)* und den ventrolateralen Thalamus eine Motorik fördernde Wirkung. Beim indirekten Weg hingegen wirkt Dopamin über D2-Rezeptoren im

Striatum über den *Globus pallidus (Pars externa)* und den STN via Thalamus Motorik hemmend (Alexander et al., 1990).

Beim IPS kommt es zu einer asymmetrischen Degeneration dopaminerger Neurone in der *Pars compacta* der *Substantia nigra* und hierdurch zu einem Dopamin-Mangel an den Rezeptoren im Striatum. Dieser steht als Ursache für den Großteil der motorischen Symptome im Vordergrund. Aber auch andere Neurotransmitter sind bei der Erkrankung betroffen. Es kommt unter anderem zur Verminderung von Noradrenalin und Serotonin im Raphekern und Acetylcholin im *Nucleus basalis meynert*. Durch die Beeinflussung des serotonergen und des cholinergen Systems kann es zu einer Vielzahl nicht-motorischer Symptome kommen. Der Mangel an Serotonin wird unter anderem mit Depressionen und der Mangel an Acetylcholin mit dementiellen Symptomen in Zusammenhang gebracht (Bosboom et al., 2003; Tan et al., 2011).

In den 80er Jahren wurde ein Model entwickelt, das die Störungen zwischen den Basalganglien und dem motorischen Kortex bei Dopamin-Mangel beschreibt (Albin et al., 1989; Crossman, 1987; DeLong, 1990). Es wird angenommen, dass bei Parkinson-Patienten die Aktivität des indirekten Pfades zunimmt, wohingegen die des direkten Pfades abnimmt. Daraus resultiert eine verstärkte Hemmung des motorischen Systems (siehe **Abbildung 1**; DeLong1990).

Neben diesem vereinfachten Model gibt es zahlreiche weitere Überlegungen. So wird zum Beispiel neben dem direkten und indirekten auch von einem Hyperdirektem-Pfad zwischen Kortex und STN ausgegangen (Nambu et al., 1996), wobei die Ausprägung dieser Verbindung für die pathologischen Prozesse mitverantwortlich sein soll (Holgado et al., 2010). Außerdem wird in mehreren Studien beschrieben, dass die Veränderung der neuronalen Synchronisation in den Netzwerken von Kortex und Basalganglien und damit auch den kortiko-basalen Schleifen zum Krankheitsverständnis beiträgt (Hammond et al., 2007; Oswal et al., 2013; Schnitzler et al., 2005). Eine gesteigerte Aktivität der Beta-Oszillation wird hierbei in Zusammenhang mit der Schwere der motorischen Symptome gebracht (Beudel et al., 2017; Jenkinson et al., 2011; Kühn et al., 2006; Kuhn et al., 2009; Neumann et al., 2016; Oswal et al., 2013; Pollok et al., 2012). Die Veränderung der Oszillationsmuster scheint aber auch im Zusammenhang mit den nicht-motorischen Symptomen zu stehen, so sind Patienten mit erhöhter Beta-Aktivität kognitiv stärker beeinträchtigt, was sich unter anderem in verschlechterten Exekutivfunktionen widerspiegelt (Engel et al., 2010; Oswal et al., 2012).

Gleichzeitig kommt es bei der Erkrankung zur Fehlfaltung vom Protein α -Synuklein und zu dessen Ablagerung als sogenannte Lewy-Körper in den Nervenzellen. Pathologische Untersuchungen haben gezeigt, dass hiervon neben der *Substantia nigra* im weiteren Verlauf das gesamte ZNS, so wie weite Teile des peripheren Nervensystems betroffen sind. Trotz der Pathognomie, lassen sich diese Lewy-Körper in 10% der Fälle jedoch auch bei älteren gesunden Menschen histopathologisch finden (Braak et al., 2003).

Abbildung 1 - Neuronale Verschaltung motorischer Neurone bei hypokinetischen Bewegungsstörungen

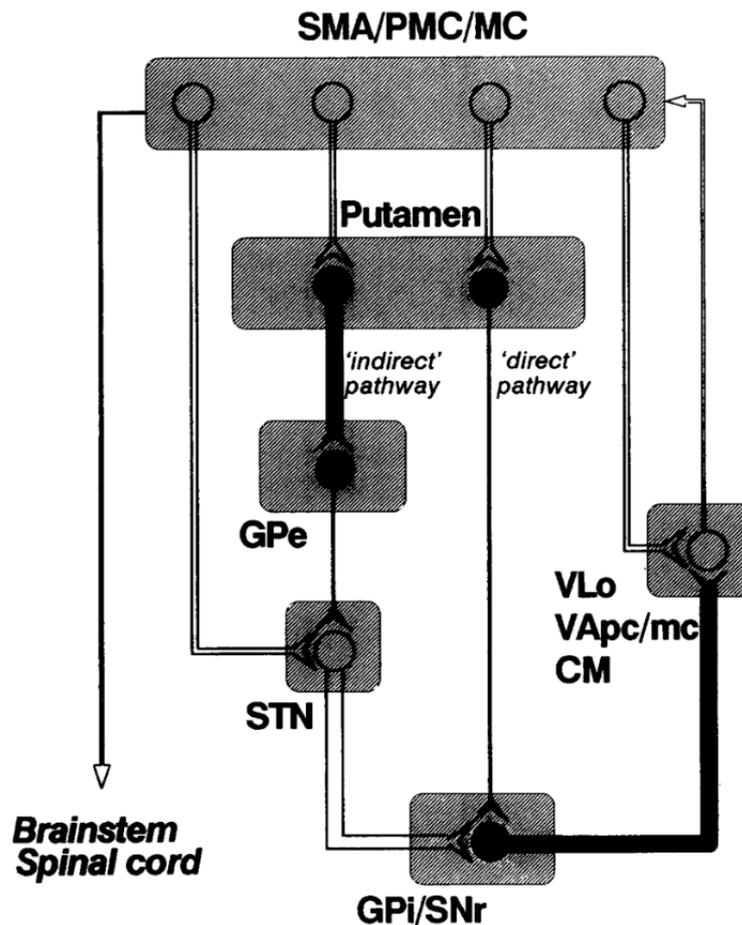


Abb. 1 - Schematische Darstellung der neuronalen Aktivität im motorischen Kreislauf bei hypokinetischen Störungen. Eine übermäßige Hemmung von *GPe* innerhalb des indirekten Weges führt zu einer Enthemmung des *STN*, was wiederum einen übermäßigen exzitatorischen Antrieb für die Ausgangskerne der Basalganglien (*GPi / SNr*) bewirkt, was zu einer übermäßigen Hemmung des Thalamus führt. Dies wird durch eine verringerte hemmende Eingabe in *GPi / SNr* über den direkten Weg verstärkt. Insgesamt werden diese Effekte postuliert, um den üblichen verstärkenden Einfluss des Motorstromkreises auf kortikal initiierte Bewegungen zu verringern. In dieser Abbildung werden inhibitorische Neuronen durch gefüllte Symbole und exzitatorische Neuronen durch offene Symbole dargestellt.

Abkürzungen: *CM* Nucleus centromedianus; *GPe* Globus pallidus externus; *GPi* Globus Pallidus internus; *MC* primär motorischer Kortex; *PMC* prämotorischer Kortex; *SMA* supplementär-motorische Rinde; *SNr* Substantia nigra pars reticulata; *STN* Nucleus subthalamicus; *VApc* Nucleus ventralis anterior, pars parvocellularis; *VLo* Nucleus ventralis lateralis pars oralis. Abbildung aus DeLong (1990).

1.1.3 Klinik

Zu den motorischen Kardinalsymptomen der Erkrankung zählen die Bradykinese, der Rigor, der Tremor und die posturale Instabilität. Ein Parkinson-Syndrom liegt vor, wenn die Hypokinese, also kleine und langsame Bewegungen, und mindestens eines der drei anderen oben genannten Symptome gemeinsam auftreten. Im Anfangsstadium treten die Symptome häufig asymmetrisch auf, wobei auch im Verlauf häufig eine Seitenbetonung bestehen bleibt. Die Verlangsamung und die kleinen Bewegungen betreffen häufig unbewusste Abläufe, wie das Mitschwingen der Arme beim Gehen (Rizek et al., 2016). Der Rigor ist gekennzeichnet durch eine Tonuserhöhung der Muskulatur, die während der gesamten Dauer der Bewegung auftritt und unabhängig von der Geschwindigkeit dieser ist (DeMaagd et al., 2015). Bei vielen Patienten kommt es hierdurch zu einseitigen Schmerzen in Rücken oder Schulter (Madden et al., 2010). In der klinischen Untersuchung äußert sich der Rigor durch das sogenannte Zahnradphänomen, welches eine Überlagerung des Tremors widerspiegelt (Deuschl et al., 1998). Der Ruhetremor ist das auffälligste Symptom, aber muss nicht zwingend gegeben sein und ist auch bei etwa 70% der Parkinson-Patienten zu finden (Hughes et al., 1993). Die Frequenz des Ruhetremors beträgt durchschnittlich 4-6 Hz, kann im Anfangsstadium aber auch bei höheren Frequenzen beobachtet werden. Oftmals wird der Tremor durch kognitive Beanspruchung oder emotionale Momente ausgelöst bzw. verstärkt. Im weiteren Krankheitsverlauf können ein Halte- und ein Intentionstremor hinzukommen (Jankovic et al., 1999). Typisch bei der Willkürmotorik ist ebenfalls eine reduzierte Amplitude im Bewegungsumfang der Patienten. Im fortgeschrittenen Stadium kommt meistens noch die posturale Instabilität hinzu, welche nicht selten zu schwerwiegenden Stürzen führt (Mazzoni et al., 2012).

Je nach Ausprägung der Leitsymptome wird beim IPS zwischen dem Tremordominanz-, dem akinetisch-rigiden und dem Äquivalenztyp unterschieden, wobei der akinetisch-rigide Typ mit einer schlechteren Prognose assoziiert wird (Eggers et al., 2012).

Die Schwere der motorischen Symptome kann durch den Teil III des *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), der *Movement Disorder Society*, erfasst werden (Goetz et al., 2008). Der Verlauf und der globale Schweregrad der Symptomausprägung wird hingegen durch die verschiedenen Stadien der Hoehn und Yahr Skala beschrieben, wobei Stadium 1 die einseitige Erkrankung beschreibt und Stadium 5 eine Bettlägerigkeit und die Abhängigkeit vom Rollstuhl bedeutet (Hoehn et al., 1967).

Die Parkinson-Erkrankung (PD) wurde traditionell als eine rein motorische Erkrankung betrachtet, doch mittlerweile wird sie als komplexes Krankheitsbild, welches neuropsychiatrische und nicht-motorische Symptome beinhaltet, angesehen (Chaudhuri et al., 2016). Zu den relevantesten nicht-motorischen Symptomen zählen die kognitive Dysfunktion und die Demenz, Psychosen und Halluzinationen, Stimmungsschwankungen, inklusive Depressionen, Angststörungen und Apathie. Des Weiteren zählen Schlafstörungen, Fatigue, autonome Dysfunktionen, olfaktorischen Störungen, Störungen des Gastrointestinaltraktes, sensorische Störungen, so wie die seborrhoische Dermatitis zu den nicht-motorischen Symptomen der PD. Im Allgemeinen werden diese Symptome im MDS-UPDRS erfasst. Weitaus spezifischer ist die Dokumentation darüber hinaus in dem Fragebogen zu den nicht motorischen Symptomen bei *Morbus Parkinson* (PD-NMS; (Chaudhuri et al., 2006)).

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnose *Morbus Parkinson* wird anhand der klinischen Symptomatik gestellt. Hierfür dienen die Kriterien der *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* noch immer als Gold Standard (Gibb et al., 1988). Ein dreistufiger Algorithmus dient bei der klinisch-neurologischen Untersuchung als Hilfestellung, hierbei sollte besonders auch auf Warnsymptome geachtet werden, die auf ein atypisches Parkinsonsyndrom hinweisen könnten (Hughes et al., 1992). Gibt es Zeichen für solch ein atypisches Parkinsonsyndrom, wie zum Beispiel das Nicht-Ansprechen auf die L-Dopa Medikation über einen längeren Zeitraum oder Zeichen der Kleinhirnbeteiligung, werden weitere Zusatzuntersuchungen hinzugezogen (Postuma et al., 2015).

Eine Meta-Analyse spiegelt jedoch wider, dass der positiv prädiktive Wert der klinisch gestellten Diagnose, im Vergleich mit der im Nachhinein gestellten neuropathologischen Diagnose nur zu 81% übereinstimmt (Rizzo et al., 2016), wobei Spezialisten für Bewegungsstörungen bei der Diagnosestellung im Allgemeinen durchaus präziser abschnitten (Tolosa et al., 2006).

1.1.5 Therapie

Für das IPS gibt es noch keine kausale Behandlungsmethode, es können lediglich die Symptome der Erkrankung behandelt werden. Hierfür steht eine Reihe von

Medikamenten zur Verfügung, die an den verschiedenen beteiligten Neurotransmittersystemen angreifen. Die Leitlinienempfehlungen sind aufgrund aktueller Forschungsansätze sehr komplex. Aktuell gibt es eine Überarbeitung der deutschen Leitlinie zur Therapie des IPS. Zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten zählen Levodopa, Dopaminagonisten und Monoaminoxidase-B-Hemmer (Caraceni et al., 2001; Fahn et al., 2004; A. J. Lees et al., 2001), wobei Levodopa das Medikament mit der höchsten Effektivität ist (Olanow et al., 1998). Bei gut eingestellter medikamentöser Therapie und guter Verträglichkeit der Substanzen ist in den ersten Jahren mit einer zufriedenstellenden Reduktion der Symptome zu rechnen, der so genannten „*Honeymoon-Phase*“.

Bei anhaltender Therapie kommt es bei einem Großteil der Patienten mit der Zeit zu Fluktuationen in der Wirkung der Medikamente. Zunächst treten diese lediglich, als „*wearing off*“ Phasen, kurz vor der nächsten Medikamenteneinnahme auf. Im Verlauf kann es jedoch vorkommen, dass der Patient unabhängig vom Wirkspiegel, aus einer guten Beweglichkeit heraus, plötzlich in einen akinetisch-rigiden Zustand verfällt. Dieser kann, so schnell wie er aufgetreten ist, auch nach einigen Sekunden wieder vorbei sein und die volle Beweglichkeit ist wieder vorhanden. Bei Dopamin-Langzeitbehandlung können, als weitere Nebenwirkung, choreatiforme Überwegungen (Hyperkinesien) auftreten, welche von den Patienten jedoch oft besser toleriert werden als die Unterbeweglichkeit (Thanvi et al., 2007). In verschiedenen Studien konnte demonstriert werden, dass Fluktuationen bereits nach 2-5 Jahren nach Beginn der Medikation, bei mehr als 50% der Patienten auftreten und das Risiko für Dyskinesien pro Jahr, um etwa 10% steigt (LeWitt, 2015; Schapira et al., 2006).

Falls Fluktuationen in der Wirkung auch nach Veränderungen der Medikation weiterhin auftreten, gibt es optionale Behandlungsmethoden, um diese zu therapieren. Neben der Applikation von L-Dopa per Jejunalsonde oder der subkutanen Verabreichung der Medikamente über eine Apomorphinpumpe, gibt es unter anderem die Möglichkeit, der Tiefen Hirnstimulation (THS) im STN (seltener im *Globus pallidus* oder Thalamus) (Garcia Ruiz et al., 2008; Olanow et al., 2014). Zahlreiche Studien haben übereinstimmend belegt, dass die STN-THS in Kombination mit den Parkinson-Medikamenten gegenüber zahlreichen Symptomen wirksamer ist, als die beste medikamentöse Behandlung als alleinige Therapie. Insbesondere gilt dies für Patienten, die medikamentös nicht behandelbare motorische Fluktuationen und Dyskinesien haben. Auch Patienten, die früher im Verlauf an motorischen Fluktuationen und oder

Dyskinesien leiden und jünger als 61 Jahre alt sind profitieren von der THS. Als Voraussetzung für diese Therapieoption demonstriert die aktuelle Studienlage aber auch, dass diese Patienten keine instabilen psychiatrischen Vorerkrankungen oder signifikante Komorbiditäten, keine Frühsymptome einer Demenz und keine neurochirurgischen Kontraindikationen aufweisen sollten (Deuschl et al., 2006; Okun et al., 2012; Schuepbach et al., 2013; Weaver et al., 2012; Williams et al., 2010).

Der Wirkmechanismus der THS ist, trotz immer besseren technischen Voraussetzungen und der wachsenden Erfahrung, noch nicht eindeutig geklärt. Es gibt zahlreiche wissenschaftliche Ansätze, die einen Erklärungsversuch liefern. Anfangs wurde eine, durch die Stimulation induzierte, Unterbrechung der pathologischen Kreisläufe im Gehirn angenommen (Ashkan et al., 2017; Lozano et al., 2013). Ebenfalls wurden Veränderungen auf neurochemischer Ebene, verbunden mit einer Umverteilung von geladenen Ionen im extrazellulären Raum und veränderten Aktivitätsmuster der Neuronen, vermutet (McIntyre et al., 2016). Ein weiterer Erklärungsversuch bezieht sich auf die veränderten lokalen Feldpotentiale und gestörte *beta*-Oszillation (13 – 35 Hz), welche mit dem Schweregrad der Krankheitssymptome im Zusammenhang steht (Sharott et al., 2014). Eine Unterdrückung der *beta*-Band-Aktivität bei Stimulationsfrequenzen über 100 Hz könnte hierbei ein wesentlicher Effekt zur Linderung der motorischen Symptome sein (Abbasi et al., 2018). Die THS erzielt wohlmöglich ihren therapeutischen Effekt, in dem sie die gestörte Synchronisation in den BG unterbricht, eine neue Organisation herstellt und somit die Wiederherstellung der Normalität zulässt (Wichmann et al., 2016). Neueste wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen jedoch, dass die THS nicht nur über lokale exzitatorische oder inhibitorische Mechanismen ihre Wirkung entfaltet. Es kommt vielmehr zu neuromodulatorischen Effekten und einer veränderten neuronalen Plastizität. Dies wird durch die zu unterschiedlichen Zeitpunkten einsetzende Wirkung und die Verbesserung der Symptome nach der Implantation des Hirnschrittmachers gezeigt (Ashkan et al., 2017; Herrington et al., 2016).

Die Studienlage zur Wirkung der THS auf die kognitiven Funktionen ist bisher wenig umfangreich und noch nicht eindeutig. Einerseits wird von leichten Verbesserungen oder gleichbleibender kognitiver Funktion berichtet (Ardouin et al., 1999; Funkiewiez et al., 2006), andererseits beschreiben weitere Studien Verschlechterungen in einzelnen Funktionen (Parsons et al., 2006; Witt et al., 2008). Eine Studie von Meissner et al. (2016) gab erste Hinweise auf die Verbesserung der kognitiven Leistung, im Bereich des rückmeldungsbasierten Lernens.

1.2 Aktives Lernen aus Rückmeldung

Im täglichen Leben müssen wir uns immer wieder neuen Begebenheiten und Situationen anpassen. Ein Mechanismus den unser Gehirn bei der Anpassung an die aktuelle Situation nutzt, ist das Lernen aus Rückmeldungen und der Verarbeitung von früheren Situationen bzw. Handlungen. Ein Beispiel zum assoziativen Lernen lieferte bereits der russische Mediziner, Physiologe und Nobelpreisträger Iwan Petrowitsch Pavlov in seinen Untersuchungen, in denen die Futtergabe seines Hundes mit einem Glockenton verbunden wurde. Die Futtergabe führte bei dem Hund als unconditionierter Stimulus zum Speichelfluss. Nach mehrmaliger Paarung von Futter und Glockenton reichte alleine die Darbietung des Glockentons (konditionierter Stimulus) aus, um bei dem Hund den Speichelfluss auszulösen (Pavlov, 1927; Pavlov et al., 1928).

Neben der klassischen Konditionierung ist die operante Konditionierung, auch Lernen am Erfolg genannt, ein weiteres wichtiges Beispiel für das assoziative Lernen. Handlungen, die positive Konsequenzen zur Folge haben, werden demnach häufiger gezeigt, als solche, die mit einer negativen Konsequenz verbunden sind (Skinner, 1938; Thorndike, 1927). Beim Lernen durch Rückmeldung ist die Herstellung einer Assoziation zwischen einer bestimmten Aktion und dem Ergebnis die Grundvoraussetzung für die Anpassung des Verhaltens. Diese kann durch Beobachtung des Verhaltens einer anderen Person und dessen Rückmeldung erlernt werden. Beim aktiven Lernen durch Rückmeldung wird hingegen die eigene Handlung mit der darauffolgenden Rückmeldung verknüpft (Bellebaum et al., 2010; Burke et al., 2010).

Der Vorhersagefehler beschreibt beim Lernen aus Rückmeldungen das Ausmaß zwischen dem erwarteten und dem tatsächlichen Ergebnis, was erzielt wird. Je größer der Vorhersagefehler, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Handlung in einer ähnlichen Situation nicht wiederholt wird und andersrum (Sutton et al., 1998). Studien an Tieren sowie an Menschen haben neuronale Muster des Vorhersagefehlers aufgedeckt. Einerseits zeigen dopaminerge Neurone von Affen eine höhere Aktivität, wenn ein unerwartetes Ereignis auftritt, andererseits sinkt die Feuerrate dopaminerger Neurone unter die Norm, wenn ein erwartetes Ereignis ausbleibt. Dopaminerge Neurone sind stärker aktiv, wenn auf eine Handlung ein Ergebnis folgt, welches besser als erwartet ist. Ist das Ergebnis hingegen so wie erwartet, bleibt die Aktivität der Neurone unbeeinträchtigt (Schultz, 1997, 1998a, 1998b; Schultz et al., 1997). Ein Anstieg der Dopamin-Freisetzung ist kennzeichnend dafür, dass die aktuelle Situation besser ist als

erwartet. Ist der aktuelle Zustand jedoch schlechter als erwartet, so ist auch die Freisetzung geringer (Montague et al., 1996).

Das Lernen aus Rückmeldungen ist eine Anpassung der Verhaltensweisen durch die Betrachtung des potentiellen Ergebnisses. Je genauer die Vorhersage für ein potentielles Ergebnis ist, desto vollendeter ist auch das Verhalten, welches zu diesem führt. Es wird angenommen, dass mit Hilfe des Vorhersagefehlers der Wert eines Stimulus oder einer Stimulus-Antwort Assoziation erlernt werden kann und hierdurch die Handlung optimiert wird (Maia, 2009, 2010; Sutton et al., 1998).

1.2.1 Mechanismen

Der Prozess beim rückmeldungsbasierten Lernen ist abhängig von verschiedenen Faktoren, die noch nicht alle abschließend geklärt wurden. Eine Rolle scheint hierbei der Nutzen zu spielen, den die Rückmeldung auf die Optimierung der Leistung hat (Holroyd et al., 2009). Ein weiterer Erklärungsansatz beschreibt verbessertes Lernen bei persönlichen Vorlieben. So konnte in einer fMRT Studie von Chib et al. (2009) ein Anstieg des Signals im ventromedialen Cortex bei präferierten Entscheidungen gemessen werden.

Das Lernen von Stimulus-Antwort-Ergebnis Assoziationen wird, besonders beim aktiven Lernen, stark vom Vorhersagefehler geprägt. In vorherigen Studien konnte durch bildgebende Verfahren bei diesem Lernprozess Aktivitäten im Striatum gemessen werden (Kobza et al., 2015).

Das rückmeldungsbasierte Lernen kann in verschiedenen Aufgaben, unter experimentellen Bedingungen, gemessen und untersucht werden. Eine Form davon nutzten Frank et al. (2004) in ihrer probabilistischen Lernaufgabe, in der die Probanden aus zwei asiatischen Symbolen jeweils eines auswählen sollten (siehe **Abbildung 2**). Für jede Auswahl erhielten sie eine Rückmeldung, ob ihre Entscheidung richtig oder falsch war, wobei die Validität der Rückmeldungen variierte. In anderen Studien wurde lediglich ein Stimulus gezeigt und die Probanden mussten sich durch Drücken der linken oder rechten Taste für eine Antwortmöglichkeit entscheiden (Bellebaum et al., 2014; Eppinger et al., 2008; Holroyd et al., 2002). Ein weiteres etabliertes Verfahren, den Prozess des rückmeldungsbasierten Lernens zu untersuchen, ist der „*Weather prediction task*“. Bei dieser Aufgabe sollen die Probanden aus multidimensionalen Stimuli ein Ergebnis vorhersagen (Knowlton et al., 1994).

Die Rückmeldung wird häufig in Form einer monetären Belohnung präsentiert, aber auch andere Belohnungen sind gebräuchlich (Bellebaum et al., 2014; Bellebaum et al., 2012; J. O'Doherty et al., 2004). Es werden zum Teil auch kognitiv anspruchsvollere Rückmeldungen verwendet, wobei das Ziel dasselbe bleibt, nämlich dem Probanden eine Information über dessen Antwort oder die Richtigkeit seiner Auswahl zu geben (Aron et al., 2004; Bellebaum et al., 2016; Frank et al., 2004).

Vom zeitlichen Aspekt können Rückmeldungen zum einen direkt, nach Auswahl einer Antwort, erfolgen. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit die Rückmeldung zeitlich verzögert zu erhalten. Vergleiche von Ergebnissen dieser Varianten zeigen interessanterweise, dass dabei unterschiedliche Lernmechanismen genutzt werden. Daher wird vermutet, dass jeweils unterschiedliche neuronale Prozesse für die Verarbeitung zuständig sind (Foerde et al., 2013; Foerde et al., 2011; Weismüller et al., 2018).

Abbildung 2 - Probabilistische Aufgabe Frank et al. (2004)

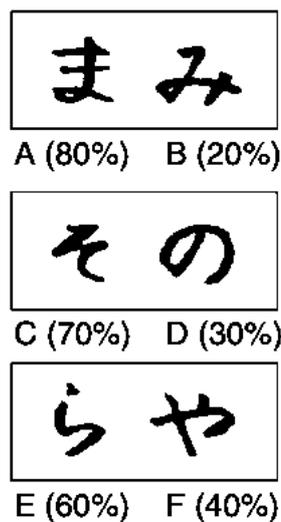


Abb. 2 - In der probabilistischen Auswahlaufgabe werden drei verschiedene Stimuluspaare (AB, CD, EF) in zufälliger Reihenfolge dargestellt. Die Teilnehmer müssen lernen, einen der beiden Stimuli auszuwählen. Die Rückmeldung folgt der Auswahl, um anzugeben, ob es richtig oder falsch war. Es gibt hierbei drei verschiedene Belohnungswahrscheinlichkeiten. Stimulus A führt in 80% der Versuche zu einer korrekten (positiven) Rückmeldung, während eine Auswahl von B in diesen Studien zu einer falschen (negativen) Rückmeldung führt (und umgekehrt für die verbleibenden 20% der Versuche). CD- und EF-Paare sind weniger zuverlässig: Stimulus C ist in 70% der CD-Versuche korrekt, während E in 60% der EF-Versuche korrekt ist. Abbildung aus Frank et al. (2004)

1.2.2 Rückmeldungs-basiertes Lernen – Neuronale Strukturen

Zu den Mechanismen beim rückmeldungs-basierten Lernen gibt es bisher zahlreiche Untersuchungen, die besagen, dass in diesem Prozess vor allem das dopaminerge System und die Basalganglien-Schleife eine bedeutende Rolle spielen. Dopamin wird eng mit belohnungssuchendem Verhalten, wie Annäherung, Konsum und Abhängigkeit assoziiert, inwiefern es jedoch die Wahl des Verhaltens beeinflusst wird bisher schlecht verstanden (Pessiglione et al., 2006). Zu den wichtigsten Strukturen im Belohnungssystem zählen der ACC, der orbital präfrontale Kortex, das ventrale Striatum, das ventrale Pallidum, sowie die dopaminergen Neurone im Mesencephalon (MDS) (Haber et al., 2010). Belohnungen durch Kokain (Breiter et al., 1997), Geld (Delgado et al., 2000; Elliott et al., 2003; Gehring et al., 2002; Knutson et al., 2001), Geschmack (Berns et al., 2001; McClure et al., 2003; J. P. O'Doherty et al., 2003; Pagnoni et al., 2002) und Schönheit (Aharon et al., 2001) konnten bereits in mehreren Studien als Stimuli ausgemacht werden, die das dopaminerge Systems aktivieren. In einer fMRT Studie von Aron et al. (2004) konnte demonstriert werden, dass auch rein kognitive Rückmeldungen, dasselbe System aktivieren wie die zuvor genannten Belohnungen. Die dopaminergen Neurone sind für die Kodierung des Unterschieds einer erwarteten und der tatsächlich erhaltenen Belohnung verantwortlich (Hollerman et al., 1998; Schultz, 1998b; Schultz et al., 1993; Schultz et al., 1997). Die *Substantia nigra* und das ventrale Tegmentum weisen eine stärkere Aktivierung bei unerwarteten Belohnungen im Vergleich mit erwarteten Belohnungen auf und werden daher dem Lernprozess zugeordnet (Hollerman et al., 1998). Pessiglione et al. (2006) veranschaulichte in seiner Studie, dass Probanden die mit L-Dopa (metabolischer Vorstufe des Dopamins) behandelt wurden, eine größere Neigung zeigten, die Handlung mit der größeren Belohnung zu wählen, als Probanden, die mit Haloperidol (Dopaminantagonist) behandelt wurden. Zudem gibt es Evidenz durch Studien an Primaten, die zu der Hypothese führen, dass dopaminerge Zellen im Mesencephalon den Fehler bei der Vorhersage einer Belohnung kodieren (Hollerman et al., 1998).

1.2.3 Lernen – Verzögerte Rückmeldung vs. direkte Rückmeldung

Das Lernen aus Konsequenzen einer Handlung ist ein unerlässlicher Mechanismus im täglichen Leben, um unser Verhalten an neue Situationen anzupassen und meist kommt es im Alltag zu Situationen, bei denen wir nach einer Handlung eine direkte Rückmeldung

erhalten. Beispielsweise kommt es beim Betätigen des Anschalters eines TV-Gerätes zu einer direkten Rückmeldung in Form eines Fernsehbildes. Im Gegensatz hierzu kommt es aber auch zu Situationen, in denen wir die Rückmeldung erst nach mehreren Sekunden, Minuten oder gar Stunden erhalten. Nach dem Betätigen eines Ampelknopfes an einer Straßenkreuzung dauert es meist mindestens eine halbe Minute bis wir eine Rückmeldung in Form eines Farbwechsels von Rot auf Grün erhalten. In den meisten Studien zum rückmeldungs-basierten Lernen wird die Rückmeldung unmittelbar, also innerhalb einer Sekunde, gegeben. Das Verständnis zu neuronalen Mechanismen beim Lernen durch direkte Rückmeldung ist bisher eindeutiger, die Mechanismen bei verzögerter Rückmeldung sind hingegen noch nicht eindeutig geklärt. In Untersuchungen zum Lernen aus direkter Rückmeldung konnte eine Beteiligung der Basalganglienschleife, hier vor allem eine essentielle Rolle des Striatums, so wie ein dopaminerger Einfluss nachgewiesen werden (Pessiglione et al., 2006; Schultz, 1998b). So wurde in einer fMRT Studie eine positive Korrelation zwischen dem Vorhersagefehler und der Aktivität im Striatum (v.a. bilaterales ventrales Striatum und linkes posteriores Putamen) berichtet (Pessiglione et al., 2006).

Elektrophysiologische Daten belegen, dass Belohnungen, die verzögert verabreicht werden, ein anderes Antwortverhalten der dopaminergen Neurone bewirken, als bei einer direkt verabreichten Belohnung. Die Rolle vom Dopamin und des Striatums ist beim Lernen durch Belohnungen möglicherweise beschränkt auf zeitlich direkte Belohnungen, die auf eine Antwort folgen. Vielmehr scheint der Hippocampus bei der Verarbeitung von verzögerten Rückmeldungen eine wichtige Rolle zu spielen (Foerde et al., 2011). Beim Lernen und Verknüpfen von Erfahrungen über einen gewissen Zeitraum, scheint der Hippocampus als unterstützenden Struktur mitzuwirken und kann die Rolle des Striatums komplementieren (Cohen et al., 1993; Shohamy et al., 2008; Staresina et al., 2009; Thompson et al., 1996). Um die Unterschiede zwischen der direkten und indirekten Rückmeldung zu untersuchen und die Rolle der nigrostriatalen Mechanismen zu bestätigen untersuchten Foerde et al. (2011) in einer Studie Parkinson-Patienten, da diese an einem erheblichen Untergang nigrostriataler dopaminerge Neurone leiden, welcher sich bereits im Anfangsstadium der Erkrankung manifestiert (Agid et al., 1989). Die Annahme dieser Untersuchung, dass Parkinson-Patienten eine selektive Beeinträchtigung haben, eine Aufgabe durch direkte Rückmeldung zu erlernen, wohingegen sie bei einer um 6 s verzögerten Rückmeldung keine Defizite zeigen, konnte belegt werden. In einer weiteren Lernaufgabe, die eine etwas modifizierte Version desselben Paradigmas

verwendete, konnte diese Hypothese im fMRT, an jüngeren gesunden Probanden, ebenfalls bestätigt werden. In der Bildgebung war nach verzögerter Rückmeldung lediglich eine Aktivität im Hippocampus zu beobachten, das Striatum zeigte keine Aktivierung. Im Gegensatz hierzu konnten Aktivitäten im ventralen und dorsalen Striatum nach direkter Rückmeldung beobachtet werden. Der mediale Temporallappen (MTL) und das Striatum scheinen an sich zwei getrennt zu betrachtende Systeme zu sein, die für unterschiedliche Gedächtnis- und Lernfunktionen zuständig sind. Der MTL wird als eine Struktur gesehen, die der Verarbeitung des non-deklarativen, episodischen Langzeitgedächtnisses dient. Das Striatum hingegen ist für die Verarbeitung von Stimulus-Feedback-Assoziationen zuständig (Gabrieli, 1998; Knowlton et al., 1996; Squire et al., 1996). Ein Vergleich zwischen Patienten mit zerebraler Schädigung im MTL und Parkinson-Patienten, in denen beide Gruppen eine rückmeldungs-basierte Lernaufgabe durchführten, konnte bestätigen, dass die Parkinson-Patienten Probleme bei der Verarbeitung der direkten Rückmeldung und die Patienten nach ischämischer Schädigung im MTL Schwierigkeiten bei der Verarbeitung der verzögerten Rückmeldung hatten (Foerde et al., 2013).

1.2.4 Entscheidungsschwelle (decision threshold)

Die Basalganglien dienen dazu, konkurrierende Mechanismen zu hemmen, die unsere Willkürmotorik stören würden. Die Unfähigkeit konkurrierende motorische Programme zu hemmen führt, wie beim *Morbus Parkinson*, zu langsamen Bewegungen und unwillkürlicher Muskelaktivität (Mink, 1996). Neben der motorischen Informationen steuern die Basalganglien auch kognitive und emotionale Verarbeitungsprozesse und sind hierdurch für ein breites Spektrum von Verhaltensweisen beim Menschen mitverantwortlich (Stephenson-Jones et al., 2011).

Unterschiedliche Entscheidungsfindungen sind mit unterschiedlichen Anforderungen verknüpft. Bei diesen Anforderungen stehen sich die Reaktionsgeschwindigkeit und die Reaktionsgenauigkeit gegenüber, wobei der Prozess der Entscheidungsschwelle vermittelnd wirkt (Forstmann et al., 2010). Die Striatum-Hypothese besagt, dass Menschen Antwortschwellen senken können, in dem die Aktivität zwischen Striatum und Cortex erhöht wird und dadurch eine Enthemmung stattfindet. Durch geringere Aktivierung des STN wird die Antwortschwelle hingegen verringert. Ebenfalls gibt es die Annahme, dass eine Abnahme der STN-Aktivität das Gehirn von der Hemmung befreit, was zu

schnelleren Reaktionszeiten führt, welche jedoch fehlerbehafteter sind. Die Ergebnisse von Forstmann et al. (2010) zeigen, dass bei Teilnehmern, die die Antwortschwellen flexibel ändern, starke Verbindungen zwischen dem präsupplementärem Kortex und dem Striatum bestehen. Kortikostriatale Bahnen scheinen demnach bei der Entscheidungsfindung zwischen vorsichtigem und riskantem Verhalten eine wesentliche Rolle zu spielen. Diese neuronalen Mechanismen konnten in einer Studie mittels funktioneller Bildgebung gezeigt werden. Hierfür wurden zwei Experimente kombiniert, in denen die Anforderungen an Geschwindigkeit und Genauigkeit variierten (Forstmann et al., 2010).

1.3 Rückmeldungs-basiertes Lernen bei Parkinson-Patienten

Daten von Studien sowohl an gesunden Menschen als auch an Tieren deuten darauf hin, dass das Lernen aus Rückmeldungen in enger Beziehung mit der Basalganglienschleife und Dopamin steht (Haber et al., 2010). So haben Aufzeichnungen von einzelnen Zellen in Affen gezeigt, dass dopaminerge Neurone den Vorhersagefehler kodieren (Hollerman et al., 1998; Schultz, 1997, 1998b; Schultz et al., 1993). Ähnliche Ergebnisse konnten bei Parkinson-Patienten beobachtet werden, die sich einer Tiefen Hirnstimulation (THS) unterzogen haben. Hier wurde mit Hilfe von Mikroelektroden während der Operation die elektrische Aktivität in der *Substantia nigra* aufgezeichnet, während die Probanden eine probabilistische Lernaufgabe durchführten. Die Aktivität der Neuronen war bei unerwarteten Gewinnen deutlich höher, als bei unerwarteten Verlusten. Die Fähigkeit neue Mechanismen zu erlernen und sich hierbei auf unerwartete Ergebnisse anzupassen ist nicht zuletzt abhängig von der Sensitivität unseres Gehirns. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die *Substantia nigra* eine bedeutende Rolle beim Lernen durch positive Rückmeldungen hat (Zaghloul et al., 2009). Die mittlerweile häufig bei fortgeschrittenem IPS angewandte Therapie mittels THS im *Nucleus subthalamicus* (Deuschl et al., 2006; Limousin et al., 1998), einem Teil der BG, bietet eine besondere Möglichkeit, die Bedeutung dieses Kerngebietes für das rückmeldungs-basierte Lernen zu untersuchen. Parkinson-Patienten, die an einem Mangel an Dopamin in den Basalganglien leiden, sind beim Lernen aus Versuch und Irrtum beeinträchtigt (Frank et al., 2004). Auch in bildgebenden Studien konnten weitere anatomische Strukturen identifiziert werden, die bei dieser Art des Lernens in Anspruch genommen werden. Neben der *Substantia nigra* und dem ventralen so wie dorsalen Striatum sind kortikale Bereiche, wie der ACC, von großer Bedeutung (Aron et al., 2004; Bellebaum et al., 2012;

Haber et al., 2010; J. O'Doherty et al., 2004). Bei einer Untersuchung von Knowlton et al. (1996) an Parkinson-Patienten konnte gezeigt werden, wie wichtig das Neostriatum (*Nucleus caudatus* und Putamen) für das Lernen von nicht motorischen Dispositionen und neuen Assoziationen ist. Hier fand ein Vergleich zwischen Amnestikern und Parkinson-Patienten statt, die eine probabilistische rückmeldungs-basierte Lernaufgabe durchführten. Die an Parkinson leidenden Patienten hatten Schwierigkeiten die neuen Assoziationen der Lernaufgabe zu bewältigen, trotz eines intakten Gedächtnisses für die zuvor stattgefundene Trainingsepisode (Knowlton et al., 1996). Ein Vergleich zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen konnte Defizite beim rückmeldungs-basierten Lernen aufdecken, die man beim Lernen ohne Rückmeldung, bei derselben Aufgabe, nicht beobachten konnte (Shohamy, Myers, Grossman, et al., 2004). Die Studien von Foerde et al. (2013); (Foerde et al., 2011) lassen weiterhin vermuten, dass die Defizite beim rückmeldungs-basierten Lernen nach direkter Rückmeldung auftreten und die Patienten bei verzögerter Rückmeldung keine Einschränkung haben, da das Striatum an der Verarbeitung dieser kognitiven Leistung beteiligt ist. Ein Mangel an Dopamin ist möglicherweise für die beeinträchtigte Verarbeitung der direkten Rückmeldung verantwortlich, welches in einer Studie an Parkinson-Patienten gezeigt werden konnte, die, nach einer 12-stündigen Medikamentenpause von L-Dopa eine rückmeldungs-basierte Lernaufgabe durchführten (Weismüller et al., 2018).

Das IPS wird häufig noch als eine reine Bewegungsstörung betrachtet, bei der die motorische Beeinträchtigung im Vordergrund steht. Der relative Erfolg, bei der Behebung der motorischen Symptome durch die pharmakologische Therapie und die THS lenkt den Fokus der Aufmerksamkeit nun mehr auf die nicht-motorischen Symptome, zu denen unter anderem die kognitive Dysfunktion zählt. Die Häufigkeit und die Schwere des kognitiven Abbaus, wie dem Arbeitsgedächtnis, der kognitiven Flexibilität und dem Lernen treten häufig bereits in frühen Stadien auf. Da dieses nicht-motorische Symptom eine besondere Stellung bei der Erkrankung einnimmt, sollte es im klinischen Alltag auch eine gesonderte Beachtung in Forschung, Diagnostik und Therapie einnehmen (Kehagia et al., 2010).

1.3.1 Effekte der THS auf das rückmeldungsbasierte Lernen

Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Effekte der THS bei Parkinsonpatienten auf das rückmeldungsbasierte Lernen untersuchen. Die erzielten Ergebnisse hierzu liefern gemischte Resultate. Die Bandbreite der Effekte reicht von Null-Effekten über Verschlechterung bis hin zu einer Verbesserung der Lernergebnisse (Coulthard et al., 2012; Frank et al., 2007; Hälbig et al., 2004; Meissner et al., 2016; van Wouwe et al., 2011; Wilkinson et al., 2011). In einer der ersten Studien von Frank et al. (2007), die in einer probabilistischen rückmeldungsbasierten Lernaufgabe Parkinson-Patienten mit THS (ON vs. OFF) untersuchte, konnten keine wesentlichen Effekte durch die Stimulation im STN auf die Richtigkeit der Ergebnisse nachgewiesen werden. Als ein weiterer Aspekt wurde in dieser Studie die Reaktionszeit der Probanden betrachtet. Hier konnte festgestellt werden, dass Patienten im THS ON eine erhöhte Impulsivität bei der Wahl von Stimuli mit erhöhtem Konfliktpotential aufweisen, also bei solchen die schwieriger zu lernen waren. In diesem Modell wird davon ausgegangen, dass der STN dazu dient die Entscheidungsschwelle (*engl. decision threshold*) bei schwierigen Entscheidungen zu erhöhen und durch eine Zeitverzögerung die Lösungsfindung zu optimieren. Eine Störung im STN, zum Beispiel durch die THS, verursacht durch die herabgesetzte Entscheidungsschwelle folglich eine erhöhte Impulsivität (Frank et al., 2007). Im Gegensatz hierzu gibt es Studien die gezeigt haben, dass durch die THS eine Verbesserung der Ergebnisse beim rückmeldungsbasierten Lernen, bei Patienten erzielt werden (Hälbig et al., 2004; Meissner et al., 2016; van Wouwe et al., 2011; Wilkinson et al., 2011). An Parkinson-Patienten mit THS konnte beobachtet werden, dass der positive Effekt beim belohnungsbasierten Lernen von Entscheidungen wahrscheinlich durch die Aktivierung des hyperdirekten Pfades, frontostriataler Motorschleifen, vornehmlich das Putamen eingeschlossen, bedingt ist (van Wouwe et al., 2011). In der Studie von Meissner et al. (2016) konnten ähnliche Ergebnisse beobachtet werden. Die kognitive Leistung der Patienten bei der aktiven Lernaufgabe, im THS ON, war vergleichbar mit der einer gesunden Kontrollgruppe, wohingegen die Leistung im THS OFF schlechter als die der Kontrollen war. Durch die Symptomatik stärker beeinträchtigte Patienten profitierten hierbei besonders von der THS als weniger beeinträchtigte Patienten (Meissner et al., 2016). Eine weitere Studie, die das rückmeldungsbasierte Lernen an Patienten mit IPS und implantierten Hirnschrittmacher untersucht hat, konnte keine wesentlichen Unterschiede zwischen THS ON und THS OFF im Gesamtergebnis feststellen. Im THS ON wurden

jedoch selektiv bessere Ergebnisse erzielt, wenn bei den Aufgaben mit schwächer assoziierten Stimuli gearbeitet wurde. Patienten im THS OFF konnten lediglich stark assoziierte Stimulus-Antwort Assoziationen erlernen. Es wird angenommen, dass durch die Stimulation des STN, der Beitrag der BG zum Lernen bei Parkinson zu einem gewissen Grad wiederhergestellt werden kann (Wilkinson et al., 2011).

1.3.2 Einfluss der THS auf die Entscheidungsschwelle

Die THS des STN verbessert die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit deutlich, kann jedoch auch kognitive Nebenwirkungen wie erhöhte Impulsivität verursachen (Deuschl et al., 2006; Frank et al., 2007; Timmermann et al., 2015; Weaver et al., 2009). Hierbei beeinträchtigt die THS selektiv die normale Fähigkeit bei Entscheidungskonflikten langsamer zu werden. Patienten im THS ON zeigen unter konfliktreichen Situationen ein beschleunigtes Antwortverhalten. Der Status der dopaminergen Medikation scheint auf diesen Effekt keine Auswirkung zu haben (Frank et al., 2007). Die THS beeinflusst den kognitiven Verarbeitungsprozess konfliktbehafteter Wahrnehmungsentscheidungen. Die Reaktionszeit steigt erheblich im THS OFF, wenn die Aufgaben schwerer werden, im Gegensatz hierzu ist die Reaktionszeit im THS ON bei schweren Aufgaben deutlich geringer (Green et al., 2013). Ein Vergleich zwischen Closed-Loop und kontinuierlicher THS konnte außerdem hinreichende Ergebnisse liefern, die belegen, dass der Einfluss auf die Entscheidungsschwelle durch den STN zeitlich begrenzt ist (Herz et al., 2018). Neben der Anzahl korrekter Reaktionen liegt der Fokus auch auf der Untersuchung der Reaktionszeit, um hierbei den Einfluss der THS auf die Entscheidungsschwelle erneut zu untersuchen.

1.3.3 Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit

Bisher gibt es wie oben bereits ausführlich aufgeführt nur wenige Studien zur Auswirkung der THS auf das rückmeldungs-basierte Lernen. Eine vorherige Studie zum rückmeldungs-basierten Lernen mit unmittelbarer Rückmeldung bei Patienten mit THS konnte zeigen, dass Patienten von einer Stimulation im *Nucleus subthalamicus* profitieren (Meissner et al., 2016). Ein Vergleich zwischen Lernen durch unmittelbare Rückmeldung und verzögerte Rückmeldung bei Patienten mit THS fehlt aber bislang.

Um diese Frage zu beantworten, soll in dieser Arbeit der Einfluss von THS auf das Lernen aus unmittelbarer (1 s) und verzögerter (7 s) Rückmeldung untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden Lernleistungen von Parkinson-Patienten mit und ohne THS (ON vs. OFF) miteinander und mit den Leistungen einer gesunden und altersgleichen Kontrollgruppe verglichen.

Dabei sollten folgende vier Hypothesen überprüft werden:

HYPOTHESE I: Parkinson-Patienten zeigen ohne THS gegenüber gesunden Kontrollpersonen ein beeinträchtigtes Lernen bei rückmeldungs-basierten Lernaufgaben durch **unmittelbare** Rückmeldung.

HYPOTHESE II: Parkinson-Patienten zeigen ohne THS gegenüber gesunden Kontrollpersonen kein beeinträchtigtes Lernen bei rückmeldungs-basierten Lernaufgaben durch **verzögerte** Rückmeldung.

HYPOTHESE III: Beim rückmeldungs-basierten Lernen gibt es bei den Parkinson-Patienten ohne THS einen Unterschied in der Anzahl korrekter Reaktionen zwischen den Aufgaben mit unmittelbarer und verzögerter Rückmeldung.

HYPOTHESE IV: Die Lernleistung ist bei Parkinson-Patienten in der Lernaufgabe mit unmittelbarer Rückmeldung hinsichtlich korrekter Reaktionen mit THS besser als die Lernleistung ohne THS.

2 Material und Methoden

2.1 Probandencharakterisierung

2.1.1 Probandengruppen

Für die vorliegende Arbeit wurden 18 Patienten mit IPS (5 akinetisch-rigider Typ, 13 Äquivalenztyp) (Hoehn et al., 1967) und THS im STN untersucht. Als Kontrolle dienten 20 altersgleiche gesunde Probanden. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollgruppe erfolgte über einen Pool an potentiellen Probanden, welche sich auf eine Annonce in einer lokalen Zeitung gemeldet hatten.

Die Messung der Patienten erfolgte im Rahmen der jährlichen, stationär durchgeführten Stimulorkontrolle auf der Station für Bewegungsstörungen und Neuromodulation (ZN24) am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD). Die Erhebungen, der Parkinson-Patienten, wurden mit eingeschalteter Stimulation (THS ON), sowie mit ausgeschalteter Stimulation (THS OFF) durchgeführt. Für die Messung im THS OFF wurde der Hirnschrittmacher mindestens 30 Minuten zuvor ausgeschaltet.

Vor Beginn der Messungen erfolgte eine ausführliche Aufklärung der Patienten bzw. der Probanden, bezüglich der Durchführung so wie etwaiger Risiken. Alle Patienten und Probanden mussten schriftlich ihr Einverständnis mit der Untersuchung erklären.

Die Prüfung und Genehmigung der Studie „*Aktives Lernen aus Rückmeldungen bei Parkinson-Patienten mit implantiertem Hirnschrittmacher*“ (Studiennummer 2018-70-KFogU) erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät, der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Sie wurde nach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt ("Human Experimentation: Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki)," 1964; World Medical, 2013).

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten untersucht, die die Diagnose IPS, gestellt nach den „*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria*“ (Hughes et al., 1992) bekommen haben, so wie mindestens seit drei Monaten mittels THS im *Nucleus subthalamicus* (STN) behandelt wurden.

Die Kontrollpersonen wurden alters- und geschlechtergleich ausgewählt. Die schriftliche Einwilligung galt, neben einem normalen Visus beziehungsweise korrigiertem Visus, bei beiden Teilnehmergruppen als Teilnahmevoraussetzung.

Als Ausschlusskriterien wurden Erkrankungen definiert, die das zentrale Nervensystem beeinflussen, wie Schlaganfälle oder Epilepsien. Psychiatrische Erkrankungen, wie Depressionen oder Schizophrenien und schwerwiegende internistische Erkrankung führten ebenso zum Ausschluss. Patienten oder Kontrollpersonen mit einer Medikation, die das zentrale Nervensystem beeinflusst, außer der Medikation zur Behandlung des *Morbus Parkinson* wurden ebenfalls nicht in der Studie eingeschlossen.

Bei den Parkinson-Patienten wurden lediglich der akinetisch-rigide und der Äquivalenztyp eingeschlossen. Der tremordominante Typ wurde nicht untersucht und galt als ein weitere Ausschlusskriterium, um eine motorische Beeinträchtigung bei der Durchführung der Lernaufgabe weitestgehend zu eliminieren.

2.1.3 Edinburgh Handeness Inventory

Der *Edinburgh Handeness Inventory* (EHI) ist ein Messinstrument, um die Händigkeit zu beurteilen (Oldfield, 1971) und somit einen Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe von Parkinson-Patienten für die vorliegende Studie zu schaffen.

Hierbei wird der Proband zu zehn alltäglichen Handlungen befragt, die mit den Händen ausgeübt werden. Wird bei den Tätigkeiten überwiegend oder ausschließlich nur die rechte oder die linke Hand verwendet, dann wird die Seite mit zwei Pluszeichen bewertet, werden jedoch in etwa beide Hände gleich häufig oder im Wechsel für diese Tätigkeit verwendet, bekommen beide Seite ein Pluszeichen bei der Beurteilung. Die Auswertung gibt eine Übersicht, welche Hand dominant verwendet wird und ermöglicht einen Vergleich zwischen den Probanden.

Folgende Tätigkeiten werden hierfür abgefragt:

- Schreiben
- Werfen
- Zahnbürste
- Löffel
- Streichholz anzünden
(Streichholz)
- Zeichnen
- Schere
- Messer (ohne Gabel)
- Besen (obere Hand)
- Dose öffnen (Deckel)

2.1.4 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Der UPDRS ist ein semiquantitatives, standardisiertes Testverfahren, welches weltweit eingesetzt wird um die Symptome der Parkinsonerkrankung hinsichtlich nicht-motorischer (Teil I), motorischer Beeinträchtigungen (Teil II und III) und Spätfolgen durch die L-Dopa-Therapie (Teil IV) zu erfassen. In dieser Studie wurde die durch die *Movement Disorder Society* überarbeitete Version angewandt (MDS-UPDRS) (Goetz et al., 2008).

Um die motorische Funktion der Patienten mit eingeschaltetem und ausgeschaltetem Schrittmacher zu vergleichen, wurde im Rahmen der klinischen Untersuchung, der UPDRS Teil III erhoben. In Teil III wird die motorische Funktion im Rahmen einer einheitlichen Untersuchung erfasst. Hierbei werden Sprache, Mimik, Rigor, Bradykinese, Diadochokinese, Gangbild, posturale Stabilität und Tremor untersucht.

2.1.5 Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)

Die Prävalenz einer Demenz bei Parkinson-Patienten beträgt in etwa 30% und die Wahrscheinlichkeit ist im Vergleich zur altersgleichen Bevölkerung um das 4-6-fache erhöht (Llebaria et al., 2008).

Der Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) ist ein neuropsychologisches Testverfahren, welches häufig im klinischen Setting eingesetzt wird, um einen Eindruck über die kognitive Leistungsfähigkeit zu bekommen und um eine Demenz auszuschließen (Mattis, 1988).

Bei diesem Testverfahren werden folgende Gedächtnisfunktion durch einfache Fragen und leichte Aufgaben untersucht:

- Aufmerksamkeit
- Konzentration
- Konstruktion
- Kombinatorik
- Gedächtnis

Für jede Aufgabe werden Punkte vergeben, die am Ende zu einem Gesamtergebnis addiert werden, wobei eine maximale Punktezahl von 144 Punkten erzielt werden kann. Ein Grenzwert von ≤ 130 Punkten wurde, in Anlehnung an die Studie von Meissner et al. (2016), bei der vorliegenden Arbeit als Ausschlusskriterium für gesunde Kontrollpersonen und Patienten mit IPS festgelegt.

2.1.6 Beck Depression Inventory-II

Das Beck Depressions Inventory-II (BDI-II) ist die überarbeitete Fassung eines psychologischen Testverfahrens, welches in Form eines Fragebogens bestehend aus 21 Fragen zu verschiedenen Kategorien depressive Symptome erfasst (Hautzinger et al., 2006). Pro Frage sind jeweils vier Antwortmöglichkeiten vorgegeben. Als Dauer der Durchführung sind 5-10 Minuten vorgesehen. Die verschiedenen Antworten sind jeweils mit Punkten versehen (0 bis 3), die am Ende des Testes addiert und mit Grenzwerten verglichen werden. Nach der Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (S3-Leitlinie) gilt ein Wert von ≥ 13 Punkten als milde Depression und führt in dieser Studie zu einem Ausschluss des Probanden.

Folgende 21 Kriterien werden im BDI-II erfasst:

- Traurigkeit
- Versagensgefühle
- Schuldgefühle
- Selbstablehnung
- Selbstmordgedanken
- Unruhe
- Entschlussunfähigkeit
- Energieverlust
- Reizbarkeit
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Veränderung der Schlafgewohnheiten
- Pessimismus
- Verlust von Freude
- Bestrafungsgefühle
- Selbstvorwürfe
- Weinen
- Interessenverlust
- Wertlosigkeit
- Verlust an sexuellem Interesse
- Veränderung des Appetits
- Ermüdung oder Erschöpfung

2.1.7 Zahlenspanne

Die Zahlenspanne (*engl. Digit Span Test*) ist ein Untertest aus der revidierten, deutschen Fassung des Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), einer Gedächtnis-Testbatterie, bestehend aus 13 Untertests mit breitem neuropsychologischem Anwendungsbereich (von Aster et al., 2006). Der WMS-R erlaubt die Beurteilung mnestischer Teilbereiche, wobei sich die Ergebnisse mit normierten Tabellen einer alters- und bildungs-

repräsentativen Stichprobe vergleichen lassen. Die Aufgabe besteht aus zwei Typen „Zahlenspanne vorwärts“ und „Zahlenspanne rückwärts“. Bei der Zahlenspanne vorwärts werden dem Probanden Zahlenfolgen wachsender Länge vorgelesen, die der Proband unmittelbar wiederholen soll. Bei der Zahlenfolge rückwärts werden dem Patienten ebenfalls Folgen von Zahlen wachsender Länge vorgelesen, welche der Proband nun rückwärts nachsprechen soll. Wichtig für die Durchführungsobjektivität ist, dass der Versuchsleiter eine Zahl pro Sekunde vorliest. Jede Folge wird zweimal getestet, misslingen beide Folgen mit derselben Zahlenlänge wird der Untertest beendet.

2.1.8 Blockspanne

Die Blockspanne (*engl. Block-Tapping-Test*) ist ein weiterer Untertest aus dem WMS-R, hierbei wird bei den Probanden die visuelle Merkspanne getestet (Schellis, 1997).

Dieser Untertest besteht ebenfalls aus zwei Aufgaben, der „Blockspanne vorwärts“ und der „Blockspanne rückwärts“. Bei der Blockspanne vorwärts werden dem Probanden auf dem Blockspannbrett Folgen wachsender Länge gezeigt, welche der Proband im Anschluss in gleicher Reihenfolge wiederholen soll. Bei der Blockspanne rückwärts soll der Proband die Folge in umgekehrter Weise nachmachen.

Bei dieser Aufgabe hat der Versuchsleiter auf seiner Seite des Brettes Zahlen auf den Würfeln, um die korrekte Reihenfolge zu zeigen und zu kontrollieren. Der Proband hat auf seiner Seite keine Zahlen auf den Würfeln. Bei dieser Aufgabe wird jede Spanne ebenfalls zweimal durchgeführt und auch hier wird bei misslingen von zwei gleichlangen Abfolgen der Test beendet. Um die Durchführungsobjektivität zu wahren, ist es in diesem Test ebenso wichtig, dass beim Vormachen der Reihenfolge jeder Würfel für eine Sekunde berührt wird.

2.2 Aktives Lernen aus Rückmeldungen bei IPS und THS

2.2.1 Presentation (software)

Presentation® ist ein Programm, mit dem man Verhaltensexperimente entwerfen und durchführen kann (Neurobehavioral Systems, Inc., San Francisco, USA). Es unterstützt die Darbietung von visuellen und auditorischen Stimuli, so wie die Aufzeichnung von Antworten durch verschiedenste Eingabegeräte. Zeitlich arbeitet das Programm bis auf eine Millisekunde präzise.

2.2.2 Lernaufgabe

Ablauf der Untersuchung

Die Lernaufgabe wurde in einem separaten Raum in ruhiger Atmosphäre absolviert. Hierbei saß der Proband vor einem Laptop mit 15"-Bildschirm. Es wurde eine zusätzliche Tastatur angeschlossen, an der beide Steuerungstasten gelb markiert waren. Der Teilnehmer wurde instruiert, beide Zeigefinger über den Steuerungstasten zu platzieren. Jeder Durchgang begann mit einer Lernphase, in der jeder Proband die korrekte Durchführung der Aufgabe erlernen sollte. In der Lern- und in der Testphase wurden jeweils dieselben Symbole verwendet. Die Lernaufgabe bestand aus drei Phasen, in denen jeweils 60 Symbole hintereinander auf dem Bildschirm präsentiert wurden.

Die Präsentation begann mit einem Fixierungskreuz, zufällig gefolgt von einem der 6 abstrakten asiatischen Symbole (A-F; jedes Symbol erscheint 10-mal). Zusammen mit dem Symbol erschien rechts und links davon eine rote Box, die jeweils für die beiden Antwortmöglichkeiten stand. Die Teilnehmer entschieden sich per Knopfdruck mit dem rechten oder linken Zeigefinger für eine Seite. Antworten die länger als 2.500 ms dauerten wurden als falsch gewertet, und es erschien ein Hinweis schneller zu reagieren. Wurde die Antwort rechtzeitig gegeben, änderte sich die Farbe der Box von Rot zu Grün. Anschließend erhielt der Proband eine Rückmeldung auf dem Display. Dabei diente ein grünes Häkchen als positive Rückmeldung und ein rotes Kreuz als negative Rückmeldung. Für Symbol A (linker Knopf korrekt) und Symbol B (rechter Knopf korrekt) war die Rückmeldung zu 100% gültig. Symbol C (linker Knopf korrekt) und D (rechter Knopf korrekt) waren jeweils nur mit einer gültigen Rückmeldung von 80% und

Symbole E (linker Knopf korrekt) und F (rechter Knopf korrekt) mit einer gültigen Rückmeldung von 60% belegt (siehe **Abbildung 3**).

Es wurden jeweils zwei Testungen durchgeführt, diese unterschieden sich lediglich in der Zeit zwischen Knopfdruck des Probanden und dem Erscheinen der Rückmeldung. Rückmeldungen gab es in den Durchgängen mit sofortiger Rückmeldung nach 500 ms und bei verzögerter Rückmeldung nach 6.500 ms. Die maximale Dauer der Testung mit sofortiger Rückmeldung betrug etwa 20 Minuten und die mit verzögerter Rückmeldung etwa 40 Minuten.

Die Parkinson-Patienten wurden mit eingeschalteter Stimulation (THS ON), sowie ohne Stimulation (THS OFF) getestet. Die Testung erfolgt im Rahmen des stationären Aufenthaltes der Patienten an zwei verschiedenen Tagen. Die maximale Zeit der Untersuchung betrug somit ca. 1 Stunde pro Tag. Um einen möglichst guten Vergleich zu erzielen, wurden auch die Kontrollen an zwei verschiedenen Tagen getestet. An jedem Versuchstag wurden jeweils neue Symbole (Version A-D) präsentiert, so dass ein Übungseffekt bei der sich wiederholenden Aufgabe vermieden wurde.

Die Durchführung des Experimentes geschah pseudorandomisiert, d.h. die Probanden führten die Versionen A - D in unterschiedlicher Reihenfolge durch. Auch die Testung im THS ON oder THS OFF erfolgte pseudorandomisiert.

Abbildung 3 - Ablauf eines einzelnen Versuchsdurchgangs

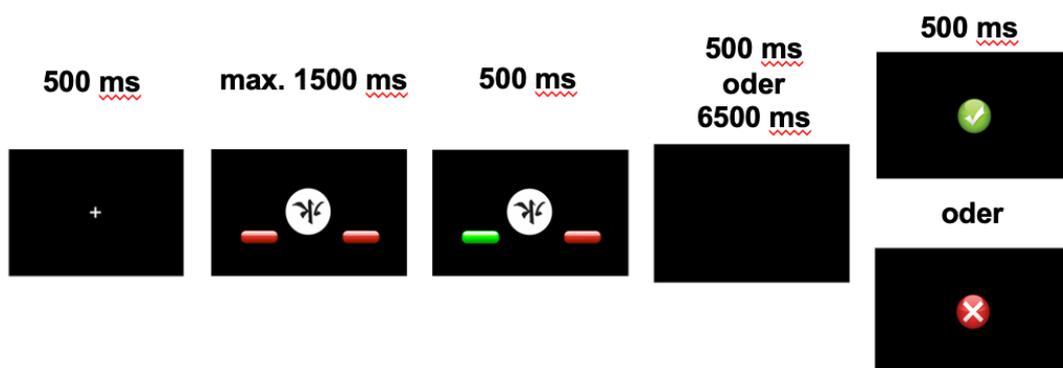


Abb. 3 - Abfolge von Ereignissen in einem Lernversuch. Das Kreuz der zentralen Fixierung, auf das eines von sechs abstrakten asiatischen Symbolen folgte. Anschließend folgte nach 500 ms (direkte Rückmeldung) oder nach 6.500 ms (verzögerte Rückmeldung) eine Rückmeldung in Form eines grünen Häkchens oder roten Kreuzes.

2.3 Rahmenbedingungen der Untersuchungen

Die Untersuchungen fanden in einem ruhigen Raum der Universitätsklinik Düsseldorf statt. Die Messungen der gesunden Kontrollen wurden in einem Testraum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Der Ablauf der Testungen erfolgte jeweils in gleicher Reihenfolge. Zuerst wurde mit allen Probanden eine Anamnese erhoben, daraufhin folgte die Durchführung eines kognitiven Assessments zum Demenzscreening (Mattis), die Testungen Zahlen- und Blockspanne, sowie das Ausfüllen des BDI-II. Die Parkinson-Patienten absolvierten zusätzlich den Part III des UPDRS zur Erfassung der motorischen Symptomatik. Im Anschluss folgte die Durchführung des Experimentes zum rückmeldungsbasierten Lernen. Zwischen den Teilbereichen der Untersuchungen gab es jeweils kurze vordefinierte Pausenzeiten von etwa 3 Minuten, die der Regeneration dienten. Der Ablauf der Untersuchungen entsprach pro Tag und Proband in etwa 90 Minuten (+/- 10 min.).

2.4 Statistische Analyse

Zur Ermittlung der Anzahl korrekter Reaktionen und der Reaktionszeit aus den Logfiles wurde die Software Matlab 2016b verwendet (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA). Die statistische Analyse erfolgte unter Zuhilfenahme der Software IBM SPSS Statistic 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Zur Darstellung der Effekte der THS auf das Lernen wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Als unabhängige Variablen dienten jeweils mit zwei Stufen die Innersubjektfaktoren Stimulation (THS ON vs. THS OFF) und die Verzögerung der Rückmeldung (direkte Rückmeldung vs. verzögerte Rückmeldung), außerdem mit drei Stufen der Faktor Kontingenz (100% vs. 80% vs. 60%), und der Faktor Block (1 vs. 2 vs. 3). Als Zwischensubjektfaktor wurde die Gruppe definiert (Patienten vs. Kontrollen). Die Anzahl korrekter Reaktionen (%) und die Reaktionszeit (ms) wurde jeweils als abhängige Variable definiert. Die Anzahl korrekter Reaktionen wurde in Prozent quantifiziert. Auch wenn bei den gesunden Kontrollpersonen keine THS zur Anwendung kam, wurden sie zur besseren Vergleichbarkeit wie oben bereits erwähnt an zwei Tagen gemessen und die beiden Testsitzungen wurden per Zufall den Bedingungen THS ON und THS OFF zugeordnet.

Um den Einfluss der THS auf die Ergebnisse bei den Messungen der Zahlenspanne und bei der Blockspanne zu testen und diese zwischen den Kontrollen und den Patienten zu vergleichen wurde jeweils für die Wiedergabe vorwärts bzw. rückwärts eine Varianzanalyse mit Messwiederholung gerechnet. Als unabhängige Variable diente hierbei der Innersubjektfaktor Stimulation mit zwei Stufen (THS ON vs. THS OFF). Die Gruppe (Patienten vs. Kontrollen) wurde als Zwischensubjektfaktor definiert. Die abhängige Variable war die Anzahl korrekter Wiedergaben.

Zur Berechnung der Auswirkung der Stimulation auf die motorischen Fähigkeiten im UPDRS Part III wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Der zweistufige Innersubjektfaktor Stimulation (THS ON vs. THS OFF) diente hierbei als unabhängige Variable. Die abhängige Variable waren die erzielten Punkte in der motorischen Testung. Zusätzlich wurden *t*-Tests für unabhängige Stichproben für die Merkmale Alter (in Jahren), Bildungszeit (in Jahren), BDI-II und MDRS (Punktwerte) durchgeführt, um die jeweiligen Variablen zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den Parkinson-Patienten zu vergleichen.

Bei Verletzungen der Sphärizität wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen. Wechselwirkungen wurden durch geeignete weitere Varianzanalysen aufgelöst. Das Vorgehen hierbei wird im Ergebnisteil beschrieben.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchungspopulation

Der Zeitraum der Datenerhebung für diese Arbeit erstreckte sich vom 21.11.2018 bis zum 16.08.2019. Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie 18 Parkinson-Patienten und 20 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Nähere Angaben zu den beiden Untersuchungsgruppen finden sich in **Tabelle 1**. Die t -Tests bei unabhängigen Stichproben zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich Alter und Ausbildungszeit, beide $p > .05$. Die erreichte Punkteanzahl des MDRS zeigte ebenfalls keine Gruppenunterschiede bzgl. einer möglichen Demenzsymptomatik, $p > .05$. Es zeigte sich jedoch bei den Patienten ein signifikant höherer Wert beim BDI-II, $t(36) = 2.849$, $p < .007$. Ein Grenzwert von > 13 , welcher zum Ausschluss geführt hätte, wurde dabei allerdings von keinem der Probanden erreicht. Die Auswertung der Händigkeitstestung ergab, dass sowohl bei allen 20 Kontrollpersonen als auch bei allen 18 Parkinson-Patienten die rechte Hand dominant verwendet wird.

Insgesamt wurden 18 Parkinson-Patienten mit einem Schweregrad von II und III auf der Hoehn und Yahr Skala untersucht. Hiervon hatten 5 Patienten ein hypokinetisch-rigides Parkinsonsyndrom und 13 Patienten ein Parkinsonsyndrom vom Äquivalenztyp diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug die Krankheitsdauer der Parkinson-Patienten im Mittel 12,9 Jahre (M , $SD = 4$) und die Levodopa-äquivalente Dosierung der eingenommenen Medikation (LED, *levodopa equivalent dose*) lag im Mittel bei 643,1 mg (M , $SD = 386.8$).

3.1.1 Zahlenspanne

Die Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung beim Test der Zahlenspanne vorwärts zeigten keine signifikanten Effekt durch den Faktor Stimulation, $p > .05$. Es zeigte sich ebenfalls kein signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Stimulation und Gruppe, $p > .05$. Bei der Zahlenspanne rückwärts ergab die Analyse ebenfalls keinen signifikanten Effekt durch den Faktor Stimulation oder eine signifikante Interaktion bei Gruppe und Stimulation (beide $p > .05$). Die deskriptiven Werte ließen ebenfalls keine Unterschiede erkennen.

3.1.2 Blockspanne

Deskriptiv zeigten die Ergebnisse der Blockspanne vorwärts, dass sowohl Parkinson-Patienten als auch Kontrollpersonen im THS OFF (Patienten: $M = 7.7$, $SD = 1.7$; Kontrollpersonen: $M = 9.3$, $SD = 1.8$) bessere Ergebnisse erzielen als im THS ON (Patienten: $M = 6.9$, $SD = 1.5$; Kontrollpersonen: $M = 8.6$, $SD = 1.6$). Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Effekt durch den Faktor Stimulation, $F(1,36) = 12.9$, $p < .005$, $\eta^2 = .264$. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Stimulation, $p > .05$. Auch die deskriptiven Werte ließen keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkennen. Die Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung der Blockspanne rückwärts wiesen keine signifikante Effekt durch Stimulation und auch keine Interaktion durch Gruppe und Stimulation auf, beide $p > .05$.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der Untertests aus der deutschen Fassung des WMS-R keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen und somit keinen Unterschied zwischen der Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnisleistung.

3.1.3 UPDRS - Teil III

Die Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung des UPDRS, Teil III, zeigen signifikante Effekte durch Stimulation, $F(1,17) = 24.754$, $p < .001$, partielles $\eta^2 = .593$. Die Patienten erzielen im THS OFF einen deutlich höheren UPDRS-Score, $M = 25.4$, $SD = 11.24$, als im THS ON, $M = 15.3$, $SD = 7.0$. Die Testergebnisse zur Überprüfung der Motorik waren somit durch die Stimulation wie erwartet wesentlich verbessert.

Tabelle 1 - Charakteristika der Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollprobanden

Gruppe	n	Geschlecht (♂:♀)	Alter (Jahre)	Bildungsjahre	MDRS	BDI-II
Patienten	18	13:5	65,2 +/- 7,7	15,1 +/- 2,7	139,7 +/- 3,5	6,5 +/- 3,7
Kontrollen	20	12:8	64,7 +/- 5,3	15,5 +/- 2,7	141,3 +/- 2,4	3,2 +/- 3,3

Gruppe	Zahlenspanne		Blockspanne	
	Vorwärts	Rückwärts	Vorwärts	Rückwärts
Patienten	THS ON: 8,7 +/- 1,5 THS OFF: 8,3 +/- 2,1	THS ON: 5,9 +/- 1,3 THS OFF: 6,2 +/- 1,4	THS ON: 6,9 +/- 1,5 THS OFF: 7,7 +/- 1,7	THS ON: 6,8 +/- 1,7 THS OFF: 7,2 +/- 1,7
Kontrollen	THS ON: 8,3 +/- 1,7 THS OFF: 8,6 +/- 1,6	THS ON: 6,9 +/- 1,9 THS OFF: 7,0 +/- 2,1	THS ON: 8,6 +/- 1,6 THS OFF: 9,3 +/- 1,8	THS ON: 7,9 +/- 1,2 THS OFF: 7,7 +/- 1,8

Parkinson-patienten	HY	Krankheitsdauer (Jahre)	Stimulationsdauer (Monate)	Tägliche LE-Dosis (mg)	UPDRS - THS-ON	UPDRS - THS-OFF	DBS-System (Firma/Model)	DBS Parameter Amplitude (mA)	Links/Rechts Impulsbreite (µs)	STN Frequenz (Hz)
1	2	7	19	500	15	17	Abbott Infinity	1,2 mA/1,2 mA	60/60	130/130
2	2	16	3	850	15	18	BSC Verise PC	1,7 mA/1,7 mA	40/40	130/130
3	2	14	6	1350	19	19	Abbott Infinity	1,25 mA/1,5 mA	50/50	130/130
4	3	20	73	200	9	25	MDT Activa	2,2 V/2,8 V	60/60	130/130
5	2,5	12	39	500	16	29	MDT Activa	2,3 mA/2,3 mA	60/60	60/60
6	2	17	18	600	5	7	Abbott Infinity	1,6 mA/1,9 mA	60/60	130/130
7	2	16	3	700	13	33	Abbott Infinity	1,6 mA/2,0 mA	50/50	130/130
8	2	10	33	1500	16	22	MDT Activa PC	2,7 mA/2,1 mA	40/40	130/130
9	3	17	144	150	30	38	BSC Verise PC	2,4 V/2,4 V	60/60	130/130
10	2	10	40	500	16	18	Abbott Infinity	2,1 mA/1,0 mA	60/60	130/130
11	3	14	13	375	19	54	Abbott Infinity	3,2 mA/2,2 mA	40/40	130/130
12	3	9	7	475	11	22	Abbott Infinity	1,0 mA/0,75 mA	40/40	130/130
13	2	9	4	200	9	26	Abbott Infinity	1,0 mA/3,0 mA	60/60	130/130
14	2	17	67	950	26	29	BSC Verise RC	3,3 mA/1,5 mA	30/30	174/130
15	2	10	4	925	5	9	Abbott Infinity	1,3 mA/1,5 mA	60/60	130/130
16	2,5	14	30	1000	25	34	Abbott Infinity	2,3 mA/3,2 mA	60/40	130/130
17	2	6	46	250	8	19	BSC Verise PC	1,8 mA/3,9 mA	60/40	130/130
18	3	15	65	550	18	34	MDT Activa RC	3,9 V/3,8 V	60/60	130/130
Durchschnitt	2,33	12,9 +/- 4,0	34,1 +/- 36,0	643 +/- 386,8	15,3 +/- 7,0	25,4 +/- 11,1				

Tabelle 1 - Die erhobenen Daten werden als Mittelwerte der zugehörigen Gruppe (Patienten und Kontrollen) dargestellt (Standardabweichung (SD)). MDRS = Mattis Dementia Rating Scale; BDI-II = Deutsche Version des Beck Depression Inventory-II; HY = Hoehn & Yahr Scale.; LE-Dosis = Levodopa-äquivalente Dosis; UPDRS - THS-ON = Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Tiefe Hirnstimulation eingeschaltet ; UPDRS - THS-OFF = Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Tiefe Hirnstimulation ausgeschaltet; MDT = Medtronic (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA); BSC = Boston Scientific (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA); Abbott infinity (Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA)

3.2 Lernen durch Rückmeldungen

3.2.1 Präzision

Im Hinblick auf die Präzision der Ergebnisse ergaben sich in der statistischen Analyse mehrere belastbare statistische Effekte.

Der Faktor Block, $F(1.62,58.15) = 55.24$, $p = .001$, $\eta^2 = .61$, zeigte sich in der Varianzanalyse mit Messwiederholung als ein signifikanter Effekt auf die Anzahl korrekter Reaktionen. Sowohl die Kontrollpersonen, als auch die Parkinson-Patienten waren in der Lage die Aufgabe über die drei Blöcke zu erlernen. Dies wurde in der deskriptiven Statistik anhand der steigender Prozentzahlen korrekter Reaktionen über die Blöcke ersichtlich (siehe **Tabelle 2 und 3**). Der Haupteffekt belegte, dass die Lernleistung der gesunden Kontrollgruppe insgesamt besser war, als die der Parkinson-Patienten.

Eine signifikante Interaktion zeigte sich durch Block und Gruppe, $F(1.62,58.15) = 14.50$, $p = .001$, $\eta^2 = .287$. Die deskriptiven Werte der korrekten Reaktionen in Prozent deuteten darauf hin, dass es im Verlauf der drei Blöcke einen deutlich steileren Anstieg der Lernkurve bei der gesunden Kontrollgruppe als bei der Gruppe der Parkinson-Patienten gab (siehe **Abbildung 5**).

Außerdem ergab sich eine 4-fach-Interaktion durch Gruppe, Block, Feedbackverzögerung und Stimulation, $F(1.63,58.72) = 5.90$, $p = .008$, $\eta^2 = .141$, welche im weiteren Verlauf durch entsprechende Varianzanalysen weiter aufgelöst werden konnte. Weitere signifikante Effekte auf die Präzision zeigten sich durch die Belohnungswahrscheinlichkeit, $F(2,72) = 48.17$, $p = .001$, $\eta^2 = .57$, und die Feedbackverzögerung, $F(1,36) = 6.74$, $p = .014$, $\eta^2 = .61$. Ebenfalls konnte in der ANOVA mit Messwiederholung eine signifikante Interaktion durch Gruppe und Belohnungswahrscheinlichkeit verzeichnet werden, $F(2,72) = 10.04$, $p = .001$, $\eta^2 = .218$. In der deskriptiven Statistik wird deutlich, dass sich die Anzahl korrekter Reaktionen in Prozent zwischen den drei Belohnungswahrscheinlichkeiten bei den Kontrollpersonen deutlicher unterscheiden als bei den Patienten (siehe **Tabelle 4 und Abbildung 4**). Eine weitere signifikante Interaktion konnte durch Belohnungswahrscheinlichkeit und Block gezeigt werden, $F(3.24,116.71) = 8.96$, $p = .001$, $\eta^2 = .199$. Der Faktor Stimulation wies keinen signifikanten Effekt auf ($p > .05$), auch alle weiteren Interaktionen zwischen den anderen Faktoren zeigten keine Signifikanz (alle $p > .05$).

Tabelle 2 - Direkte Rückmeldung: Mittlere Anzahl korrekter Reaktionen in Prozent

Block 1	THS OFF	THS ON
Patienten	54.2 +/-7.3 %	56.3 +/- 7.2 %
Kontrollpersonen	57.8 +/- 10.4 %	52.3 +/- 11.7 %
Block 2		
Patienten	55.27 +/- 8.4 %	55.6 +/- 8.2 %
Kontrollpersonen	67.4 +/- 11.5 %	66.0 +/- 12.6 %
Block 3		
Patienten	61.8 +/- 11.4 %	59.4 +/- 10.1 %
Kontrollpersonen	67.4 +/- 11.1 %	69.2 +/- 12.2 %

Tabelle 2 - Mittlere Anzahl und Standardabweichung korrekter Reaktionen in der Lernaufgabe mit direkter Rückmeldung. Angabe in Prozent (%). Tabellarische Darstellung der Anzahl korrekter Reaktionen über die Blöcke, links im THS OFF und rechts im THS ON. Die Werte wurden für alle Probanden über die drei Belohnungswahrscheinlichkeiten gemittelt.

Tabelle 3 – Verzögerte Rückmeldung: Mittlere Anzahl korrekter Reaktionen in Prozent.

Block 1	THS OFF	THS ON
Patienten	57.4 +/-12.1 %	54.1 +/- 7.8 %
Kontrollpersonen	62.5 +/-10.1 %	62.7 +/- 9.8 %
Block 2		
Patienten	58.8 +/- 9.7 %	58.6 +/- 15.1 %
Kontrollpersonen	71.2 +/- 12.8 %	69.9 +/- 11.3 %
Block 3		
Patienten	59.4 +/- 11.3 %	61.1 +/- 16.7 %
Kontrollpersonen	75.8 +/- 12.4 %	70.0 +/- 14.2 %

Tabelle 3 - Mittlere Anzahl und Standardabweichung korrekter Reaktionen in der Lernaufgabe mit verzögerter Rückmeldung. Angabe in Prozent (%). Tabellarische Darstellung der Anzahl korrekter Reaktionen über die Blöcke, links im THS OFF und rechts im THS ON. Die Werte wurden für alle Probanden über die drei Belohnungswahrscheinlichkeiten gemittelt.

Zur weiteren Auflösung der erzielten Interaktionen wurde der Effekt Kontingenz durch weitere Varianzanalysen mit Messwiederholung aufgelöst. Zunächst wurde hierfür die Auswirkung der Belohnungswahrscheinlichkeit als abhängige Variable gesondert für die gesunden Kontrollpersonen und Patienten auf die Anzahl korrekter Reaktionen analysiert. Es zeigte sich sowohl für die Kontrollpersonen, $F(2,38) = 48.91, p = .001$, als

auch die Patienten, $F(2,34) = 7.85$, $p = .002$, ein signifikanter Effekt durch die Belohnungswahrscheinlichkeit. Sowohl die Patienten als auch die Kontrollpersonen erzielten bei den höheren Belohnungswahrscheinlichkeiten eine höhere Prozentzahl korrekter Reaktionen (siehe **Tabelle 4**). Der Unterschied zwischen den Belohnungswahrscheinlichkeiten war dabei bei den Kontrollpersonen deutlich ausgeprägter als bei den Patienten (siehe **Abbildung 4**). Ein t -Test für unabhängige Stichproben zeigte, dass sich die Mittelwerte der Anzahl korrekter Reaktionen zwischen Patienten und Kontrollpersonen bei der Belohnungswahrscheinlichkeit von 100%, $t(36) = 4.78$, $p = .001$, und 80%, $t(36) = 3.12$, $p = .004$, signifikant unterschieden. Die Mittelwerte bei einer Belohnungswahrscheinlichkeit von 60% unterschieden sich hingegen nicht signifikant voneinander, $p > .05$ (siehe **Tabelle 4**).

Tabelle 4 - Anzahl korrekter Reaktionen in Abhängigkeit der Belohnungswahrscheinlichkeit in Prozent

Belohnungswahrscheinlichkeit	Patienten	Kontrollpersonen
100% (AB)	62.7 +/- 8.8 %	78.3 +/- 11.1 %
80% (CD)	56.8 +/- 10.0 %	66.4 +/- 8.8 %
60% (EF)	53.5 +/- 5.0 %	53.9 +/- 9.3 %

Tab. 4 - Mittlere Anzahl und Standardabweichung korrekter Reaktionen in Abhängigkeit der Belohnungswahrscheinlichkeit, Angabe in Prozent (%). Tabellarische Darstellung für die Bedingungen 100%, 80% und 60% Belohnungswahrscheinlichkeit, links für die gesunden Kontrollpersonen und rechts für die Parkinsons-Patienten. Die Werte wurden für alle Probanden über die drei Blöcke und die zwei Stimulationsvarianten gemittelt. Die Mittelwerte zwischen Patienten und Kontrollpersonen bei den Belohnungswahrscheinlichkeit von 100 und 80 unterscheiden sich signifikant.

Abbildung 4 - Mittlere Anzahl korrekter Reaktionen – Belohnungswahrscheinlichkeit

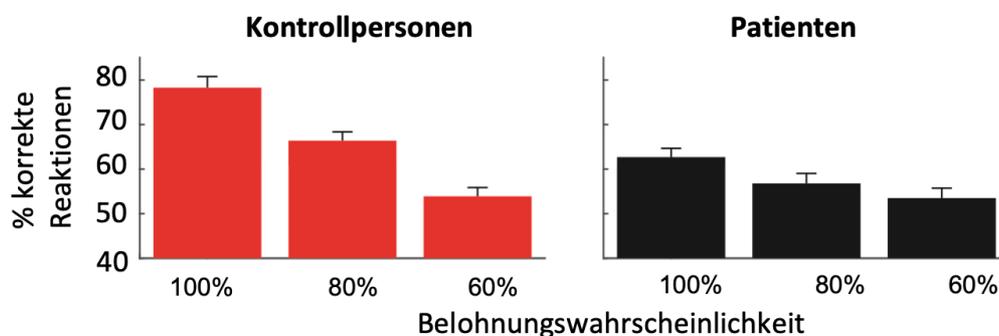


Abb. 4 - Anzahl korrekter Reaktionen in Abhängigkeit der Belohnungswahrscheinlichkeit, Werte wurden für alle Probanden über die Blöcke und Stimulationsbedingungen gemittelt, Angaben in Prozent (%), der Fehlerbalken präsentiert den Standardfehler (SEM)

In der folgenden Varianzanalysen mit Messwiederholung wurde die Anzahl der korrekten Reaktionen über die Belohnungswahrscheinlichkeiten gemittelt. In der ersten Analyse ergaben sich jeweils signifikante Effekte durch die Feedbackverzögerung, $F(1,36) = 6.74$, $p = .014$, $\eta^2 = .158$, den Faktor Block, $F(1.62,58.15) = 55.24$, $p = .001$, $\eta^2 = .605$, sowie eine signifikante Interaktion durch Block und Gruppe, $F(1.62,58.15) = 14.50$, $p = .001$, $\eta^2 = .287$.

Abbildung 5 - Anzahl korrekter Reaktionen über die Blöcke - Feedbackverzögerung

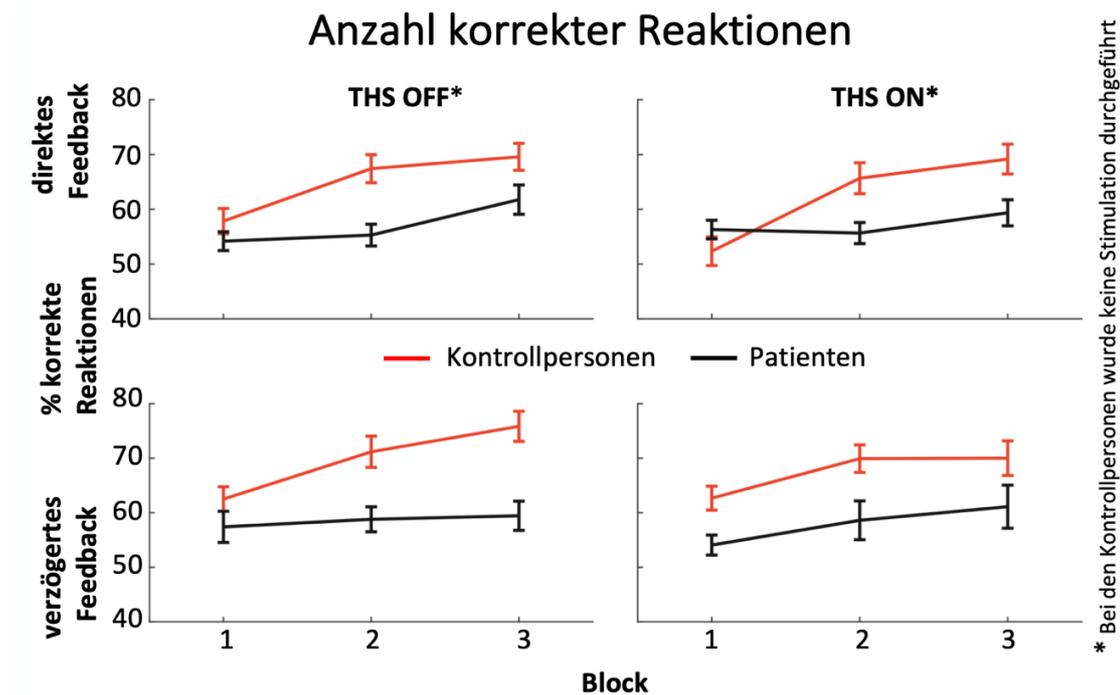


Abb. 5 - Anzahl korrekter Reaktionen über die drei Blöcke – Oben für die Lernaufgabe mit direkter Rückmeldung (Feedback) und unten für die Lernaufgabe mit verzögertem Feedback. Links im THS OFF und rechts im THS ON. Angaben in Prozent (%).

Die deskriptiven Werte verdeutlichen hierbei, dass sowohl Patienten als auch Kontrollpersonen bei der Variante mit verzögerter Rückmeldung eine höhere Anzahl an korrekten Antworten erzielen als bei der Lernaufgabe mit direkter Rückmeldung (siehe **Tabelle 2 und 3**). Die Anzahl korrekter Reaktionen nimmt von Block 1 bis Block 3 zu, wobei die Lernkurve bei den gesunden Kontrollpersonen deutlich steiler verläuft (siehe **Abbildung 5**).

Kein signifikanter Effekt zeigte sich durch den Faktor Stimulation ($p > .05$), zudem zeigten alle weiteren Interaktionen zwischen den Faktoren keine Signifikanz (alle $p > .05$).

Im Folgenden wurde für den Faktor Feedbackverzögerung, d.h. Verzögerung der Rückmeldung, jeweils getrennte Analysen für die Variante mit direkter und verzögerter Rückmeldung durchgeführt.

Die Analyse der Variante mit direkter Rückmeldung ergab einen signifikanten Effekt durch den Faktor Block, $F(1.57,56.38) = 37.57, p = .001, \eta^2 = .511$ und eine signifikante Interaktion durch Block und Gruppe, $F(1.57,56.38) = 13.61, p = .001, \eta^2 = .274$. Es fand sich jedoch kein signifikanter Effekt durch die Stimulation ($p > .05$) oder signifikante Interaktionen bei Stimulation und Gruppe; Stimulation und Block; sowie Stimulation, Block und Gruppe (alle $p > .05$).

Die Analyse der Variante mit verzögerter Rückmeldung zeigte ebenfalls einen signifikanten Effekt durch den Faktor Block, $F(2,72) = 21.95, p = .001, \eta^2 = .379$ und eine signifikante Interaktion durch Block und Gruppe, $F(2,72) = 3.65, p = .031, \eta^2 = .092$. Auch hier war kein signifikanter Effekt durch den Faktor Stimulation ($p > .05$) oder signifikante Interaktionen bei den Faktoren Stimulation und Gruppe, Stimulation und Block oder Stimulation, Block und Gruppe zu sehen (alle $p > .05$).

Die deskriptiven Statistiken beider Analysen ließen darauf schließen, dass die Anzahl korrekter Reaktionen bei den Kontrollpersonen als auch bei den Patienten in der Variante mit direkter Rückmeldung und in der Variante mit verzögerter Rückmeldung im Verlauf der drei Blöcke zunimmt, wobei die Lernkurve der Kontrollpersonen steiler verläuft als die der Patienten (siehe **Abbildung 5**).

Zur weiteren Auflösung der Interaktionen wurden die Ergebnisse der Patienten und gesunden Kontrollpersonen getrennt voneinander analysiert.

Bei der Analyse zeigte sich bei den gesunden Kontrollpersonen signifikante Effekte durch den Faktor Feedbackverzögerung, $F(1,19) = 9.92, p = .005, \eta^2 = .343$ und durch den Faktor Block, $F(2,38) = 78.92, p = .001, \eta^2 = .806$. Eine signifikante Interaktion zeigte sich durch Feedbackverzögerung, Stimulation und Block, $F(2,38) = 4.13, p = .024, \eta^2 = .179$.

Die deskriptive Statistik ließ darauf schließen, dass die gesunden Kontrollpersonen im THS ON in der Lernaufgabe mit direkter Rückmeldung einen höheren Lernzuwachs über die drei Blöcke haben als in der Aufgabe mit verzögerter Rückmeldung (siehe **Tabelle 2 und 3**). Kein signifikanter Effekt zeigte sich durch die Stimulation ($p > .05$) oder durch die Interaktionen Feedbackverzögerung und Stimulation; Feedbackverzögerung und Block oder Stimulation und Block (alle $p > .05$).

Bei der Analyse der Patienten zeigte sich lediglich ein signifikanter Effekt durch den Faktor Block, $F(2,34) = 7.15, p = .003, \eta^2 = .296$. Keine signifikanten Effekte waren bei den Faktoren Feedbackverzögerung und Stimulation zu verzeichnen (alle $p > .05$). Bei den Patienten gab es demnach keinen Unterschied in den beiden Feedbackvarianten. Auch die Interaktionen Feedbackverzögerung und Stimulation; Feedbackverzögerung und Block; Stimulation und Block; sowie Feedbackverzögerung, Stimulation und Block führten zu keinen signifikanten Ergebnissen (alle $p > .05$).

Im Folgenden wurden getrennte Analysen des Faktors Stimulation für die Variante THS ON und THS OFF durchgeführt.

Bei der Analyse im THS OFF ergab sich ein signifikanter Effekt durch den Faktor Block, $F(2,72) = 27.41, p = .001, \eta^2 = .432$ und eine signifikante Interaktion durch die Faktoren Block und Gruppe, $F(2,72) = 7.29, p = .001, \eta^2 = .168$. Kein signifikanter Effekt zeigte sich durch den Faktor Feedbackverzögerung ($p > .05$) und keine signifikante Interaktion durch die Faktoren Feedbackverzögerung und Block; Feedbackverzögerung und Gruppe; sowie durch Feedbackverzögerung, Block und Gruppe (alle $p > .05$). Es gab demnach keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Feedbackvarianten im THS OFF. Bei der Analyse THS ON zeigte sich neben dem signifikantem Effekt durch den Faktor Block, $F(2,72) = 30.72, p = .001, \eta^2 = .460$ und der signifikanten Interaktion Block und Gruppe, $F(2,72) = 7.95, p = .001, \eta^2 = .181$ auch die Interaktion Feedbackverzögerung, Block und Gruppe signifikant, $F(1.68,60.57) = 6.74, p = .004, \eta^2 = .158$. Die deskriptive Statistik ließ erneut darauf schließen, dass diese Interaktion durch die Kontrollpersonen im THS ON zustande kommt, da hier ein deutlicher Lernerfolg erkennbar wurde. Kein signifikanter Effekt kam durch den Faktor Feedbackverzögerung ($p > .05$) und keine signifikante Interaktion durch die Faktoren Feedbackverzögerung und Gruppe oder Feedbackverzögerung und Block zu Stande (alle $p > .05$).

Gesonderte Varianzanalysen für die beiden Rückmeldungsvarianten im THS ON wiesen jeweils signifikante Effekte für den Faktor Block auf (direkt - $F(1.6,57.61) = 26.61, p = .001, \eta^2 = .425$; verzögert - $F(2,72) = 11.42, p = .001, \eta^2 = .241$). Bei der Varianzanalyse mit direkter Rückmeldung ergab sich im THS ON zudem eine signifikante Interaktion durch die Faktoren Block und Gruppe, $F(1.6,57.61) = 16.85, p = .001, \eta^2 = .319$., welche sich bei der Analyse der verzögerten Rückmeldungsvariante nicht zeigte ($p > .05$).

Die deskriptiven Daten ließen erkennen, dass die Kontrollpersonen über die Blöcke einen größeren Lernerfolg im THS ON bei der direkten Rückmeldungsvariante haben als die Patienten. Eine getrennte Analyse für Patienten und Kontrollpersonen der direkten Rückmeldungsvariante im THS ON bestätigte diese Interaktion. Hier zeigt sich für die Kontrollpersonen ein signifikanter Effekt über die Blöcke, $F(2,38) = 51.33, p = .001, \eta^2 = .730$. Bei den Patienten fand sich hingegen kein signifikanter Effekt in der Varianzanalyse.

Zusammenfassend zeigte die Ergebnisanalyse der Präzision, dass sowohl die gesunden Kontrollpersonen als auch die Patienten im Verlauf der drei Blöcke in der Lage waren die Aufgabe zu erlernen, wobei die Lernkurve der Kontrollpersonen steiler verläuft als bei den Patienten. Beide Gruppen erzielten bei steigender Belohnungswahrscheinlichkeit eine höhere Anzahl korrekter Reaktionen. Die Unterschiede zwischen den Belohnungswahrscheinlichkeiten sind bei den Kontrollpersonen jedoch deutlich ausgeprägter als bei den Patienten. Die Anzahl korrekter Reaktionen bei der geringsten Belohnungswahrscheinlichkeit (60%) unterscheidet sich zwischen Patienten und Kontrollpersonen nicht signifikant voneinander. Bei den Kontrollpersonen gibt es in der Variante mit direkter Rückmeldung einen Stimulationseffekt auf die Anzahl korrekter Reaktionen über die Blöcke. Bei den Patienten konnte hingegen kein signifikanter Effekt durch Stimulation oder Feedbackverzögerung gezeigt werden.

3.2.2 Reaktionszeiten

Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung zur Untersuchung der abhängigen Variable Reaktionszeit (RT, *engl. reaction time*) zeigte jeweils signifikante Effekte für die Faktoren Feedbackverzögerung $F(1,36) = 70.64, p = .001, \eta^2 = .662$, Belohnungswahrscheinlichkeit, $F(2,72) = 10.73, p = .001, \eta^2 = .230$, und Block, $F(1.62,58.27) = 21.87, p = .001, \eta^2 = .378$. Signifikante Interaktionen ergaben sich bei den Faktoren Kontingenz und Gruppe, $F(2,72) = 6.07, p = .004, \eta^2 = .144$, Block und Gruppe $F(1.62,58.27) = 5.48, p = .01, \eta^2 = .132$, sowie für Feedbackverzögerung und Belohnungswahrscheinlichkeit $F(2,72) = 7.35, p = .001, \eta^2 = .170$. Eine signifikante 3-fach-Interaktionen zeigte sich zwischen den Faktoren Gruppe, Stimulation und Belohnungswahrscheinlichkeit $F(2,72) = 3.71, p = .030, \eta^2 = .093$ und für die Faktoren Feedbackverzögerung, Block und Gruppe, $F(2,72) = 3.95, p = .024, \eta^2 = .099$.

Die deskriptiven Werte belegten, dass die RT bei der Aufgabe mit verzögerter Rückmeldung länger ist als bei der Aufgabe mit direkter Rückmeldung. Zudem nimmt die Reaktionszeit bei den geringeren Belohnungswahrscheinlichkeiten zu, jedoch im Verlauf der drei Blöcke ab. Der Faktor Stimulation und alle weiteren Interaktionen zwischen den Faktoren zeigten keine Signifikanz (alle $p > .05$).

Zur Auflösung der Interaktion zwischen den Faktoren Stimulation, Block und Gruppe wurden zunächst weitere Varianzanalysen mit Messwiederholung gerechnet und anschließend entsprechende t -Tests durchgeführt. Die Varianzanalysen wurden jeweils getrennt für die Faktoren THS ON und THS OFF gerechnet. Die Reaktionszeiten wurden hierfür über die Blöcke (1, 2, 3) und über die Feedbackverzögerung gemittelt (direkt, verzögert).

Die Analyse für den Faktor THS OFF zeigte einen signifikanten Effekt der Belohnungswahrscheinlichkeit auf die RT, $F(2,72) = 8.635$, $p = .000$, $\eta^2 = .193$. Die Faktoren Belohnungswahrscheinlichkeit und Gruppe wiesen hingegen keine signifikante Interaktion auf, $p > .05$.

Die Analyse im THS ON zeigte einen signifikanten Effekt durch den Faktor Belohnungswahrscheinlichkeit, $F(2,72) = 5.419$, $p = .006$, $\eta^2 = .131$, sowie eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Belohnungswahrscheinlichkeit und Gruppe auf die RT, $F(2,72) = 8.894$, $p = .000$, $\eta^2 = .198$.

Bei den Patienten ergab die deskriptive Statistik, dass die RT bei den niedrigeren Belohnungswahrscheinlichkeiten länger ist als bei der größten Belohnungswahrscheinlichkeit (siehe **Abbildung 6**).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich die RT der unterschiedlichen Belohnungswahrscheinlichkeiten im THS ON zwischen beiden Gruppen deutlicher unterscheiden als im THS OFF. Ein anschließender t -Test für unabhängige Gruppen ergab jedoch, dass der Unterschied der RT zwischen beiden Gruppen nicht signifikant war (alle $p > .05$).

Zur weiteren Auflösung wurde jeweils für Patienten und Kontrollpersonen, eine gesonderte Varianzanalyse der RT im THS ON durchgeführt. Hier zeigt sich bei den Patienten kein Effekt durch die Belohnungswahrscheinlichkeit, $p > .05$.

Bei der Analyse der Kontrollpersonen zeigte sich hingegen ein signifikanter Effekt, $F(2,38) = 15.255$, $p = .001$, $\eta^2 = .445$. Im letzten Schritt wurde ein t -Test für abhängige Stichproben durchgeführt, um die RT der verschiedenen Belohnungswahrscheinlich-

keiten im THS ON zu untersuchen. Dieser zeigte bei den gesunden Kontrollpersonen einen signifikanten Unterschied der RT zwischen den verschiedenen Belohnungswahrscheinlichkeiten (RT_THS ON_AB vs. RT_THS ON_CD – $t = -3.159$, $p = .005$, $n = 20$; RT_THS ON_AB vs. RT_THS ON_EF – $t = -4.866$, $p = .001$, $n = 20$; RT_THS ON_CD vs. RT_THS ON_EF – $t = -2.745$, $p = .013$, $n = 20$).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Belohnungswahrscheinlichkeit bei den Kontrollpersonen einen signifikanten Effekt auf die RT hat. Deskriptiv ist die Reaktionszeit der Kontrollpersonen bei der größten Belohnungswahrscheinlichkeit am geringsten.

Zur Auflösung der Interaktion Feedbackverzögerung, Block und Gruppe wurden ebenfalls weitere geeignete Varianzanalysen durchgeführt. Die RT wurden hierfür über die Faktoren Stimulation (THS ON, THS OFF) und Belohnungswahrscheinlichkeit (direkt, verzögert) gemittelt. Zunächst wurden getrennte Analysen für die beiden Varianten mit direkter und verzögerter Rückmeldung durchgeführt. Hier zeigte sich bei beiden Analysen ein signifikanter Effekt durch den Faktor Block (direkt - $F(2,72) = 9.58$, $p = .001$, $\eta^2 = .210$, verzögert - $F(2,72) = 19.03$, $p = .001$, $\eta^2 = .178$).

In der deskriptiven Statistik wird deutlich, dass sowohl bei der Variante mit direkter Rückmeldung, als auch bei der Variante mit verzögerter Rückmeldung die RT über den Verlauf der drei Blöcke abnahm. Die Interaktion Gruppe und Block war bei der Analyse der Variante mit direkter Rückmeldung nicht signifikant ($p > .05$), bei der Variante mit verzögerter Rückmeldung zeigte sich hingegen eine Signifikanz, $F(2,72) = 7.79$, $p = .001$, $\eta^2 = .178$.

In der weiteren Analyse wurde die Variante mit verzögerter Rückmeldung gesondert für beide Gruppen auf die abhängige Variable RT untersucht. Hier zeigte sich für beide Gruppen ein signifikanter Effekt durch den Faktor Block (Kontrollpersonen - $F(2,38) = 46.12$, $p = .001$, $\eta^2 = .708$, Patienten - $F(2,34) = 5.50$, $p = .009$, $\eta^2 = .245$). Die deskriptive Statistik bei den Kontrollpersonen belegte hierbei eine kontinuierliche Abnahme der RT über die Blöcke, bei den Patienten hingegen nimmt die RT von Block 1 zu Block 2 zu, Block 3 zeigte jedoch auch bei den Patienten die geringste RT.

Zuletzt wurde ein t -Test für abhängige Stichproben durchgeführt, um die RT der Blöcke für die Varianten mit verzögerter Rückmeldung zu untersuchen. Bei den Kontrollpersonen unterschieden sich die RT zwischen den Blöcken signifikant voneinander (Block 1 vs. 2 – $t = 6.56$, $p = .001$, $n = 20$; Block 1 vs. 3 – $t = 7.89$, $p = .001$,

$n = 20$; Block 1 vs. 3 – $t = 3.87, p = .001, n = 20$), bei den Patienten unterschieden sich die RT lediglich zwischen Block 1 und 3, $t = 2.88, p = .010, n = 18$, und zwischen Block 2 und 3 signifikant, $t = 3.16, p = .006, n = 18$, der Unterschied zwischen Block 1 und 2 hingegen war nicht signifikant, $p > .05$.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Reaktionszeiten von Block 1 bis Block 3 kürzer werden, lediglich bei den Patienten nimmt die RT bei verzögerter Rückmeldung von Block 1 zu Block 2 zu.

Abbildung 6 - Reaktionszeiten – Belohnungswahrscheinlichkeit

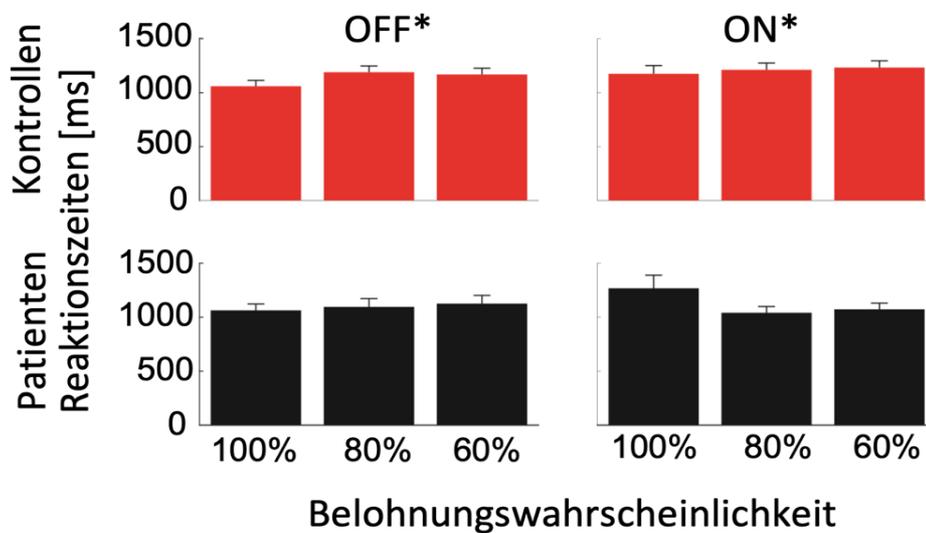


Abb. 6 - RT für die drei Belohnungswahrscheinlichkeiten – Oben für die gesunden Kontrollpersonen und unten für die Parkinson-Patienten, Links im THS OFF und Rechts im THS ON Werte wurden für alle Probanden über die Blöcke gemittelt, Angabe in ms. der Fehlerbalken präsentiert den Standardfehler (SEM)

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel die Fähigkeit des rückmeldungsbasierten Lernens bei Parkinson-Patienten mit implantiertem Hirnschrittmacher zu untersuchen und diese mit einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Dabei wurde neben der Anzahl korrekter Reaktionen auch die Reaktionszeit untersucht.

Der Fokus der Untersuchung lag hierbei vor allem auf der Untersuchung der Unterschiede zwischen an- und ausgeschalteter Stimulation, sowie auf den beiden zeitlichen Varianten der Rückmeldung, der direkten Rückmeldung und der verzögerten Rückmeldung. Als Ergebnis zeigt sich ein Effekt auf den Lernerfolg. Die Lernleistung der gesunden Kontrollgruppe war insgesamt besser als die der Parkinson-Patienten ($p = .012$). Wie durch eine Interaktion zwischen Gruppe und Block ($p = .003$) deutlich wurde, war der Zuwachs an korrekten Reaktionen über die Blöcke stärker bei den Kontrollpersonen als bei den Patienten. Zudem zeigte sich bei den drei Belohnungswahrscheinlichkeiten, dass die 100 % Kondition von den gesunden Kontrollpersonen besser gelernt werden konnte ($p = .01$), wohingegen es keinen Unterschied zu den Parkinson-Patienten bei den beiden anderen Konditionen (80%, 60%) gab. Signifikante Effekte des Zeitpunktes der Rückmeldung (unmittelbar *vs.* verzögert) und der THS fanden sich hingegen nicht.

Im Folgenden sollen die vier Hypothesen der Arbeit im Einzelnen diskutiert werden.

4.1 Hypothese I – Direkte Rückmeldung

Die erste Hypothese der Arbeit, dass Parkinson-Patienten ohne den Einfluss der THS beim aktiven Lernen durch sofortige Rückmeldung beeinträchtigt gegenüber der Lernleistung gesunder Kontrollprobanden sind, konnte bestätigt werden. Die Ergebnisse konnten bei beiden Gruppen einen Lernzuwachs über die drei Blöcke darstellen, sodass man davon ausgehen kann, dass bei beiden Gruppen ein Lernen stattgefunden hat. Die Patienten erzielten jedoch im Vergleich mit den alters- und geschlechtergleichen Kontrollen schlechtere Lernergebnisse. Die Lernkurve der Kontrollen über die drei Lernblöcke verlief deutlich steiler und zeigte, dass der Lernzuwachs bei ihnen deutlich höher ist als bei den Patienten. Auch die Unterschiede zwischen den Wahrscheinlichkeiten waren bei den Kontrollen größer als bei den Patienten. Der Unterschied der

korrekten Reaktionen in der Bedingung mit direkter Rückmeldung und THS ON zwischen Patienten und Kontrollen war besonders deutlich.

So belegen auch die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse in Einklang mit den bisherigen Erkenntnissen, dass Parkinson-Patienten neben den motorischen Beeinträchtigungen auch erheblich kognitive Beeinträchtigungen, wie hier beim rückmeldungsbasierten Lernen zeigen (Dubois et al., 1997; Knowlton et al., 1996; Shohamy, Myers, Onlaor, et al., 2004). Neuropsychologische Untersuchungen haben bereits in frühen Stadien der Erkrankung spezifische Beeinträchtigungen, wie Defizite bei Verhaltensregulationen, Sortier- und Planungsaufgaben, so wie beim Abrufen von Gedächtnisspeichern gezeigt. So wurde bereits vor längerer Zeit der Fokus bei der Erforschung dieser kognitiven Prozesse zunehmend auf die Basalganglien gelegt (Dubois et al., 1997). In der Studie von Knowlton et al. (1996) wurde ein Vergleich zwischen Amnesie-Patienten und Parkinson-Patienten untersucht. Die Ergebnisse zeigen vor allem eine Beeinträchtigung des prozeduralen Gedächtnisses bei den schwer beeinträchtigten Patienten. Der Schweregrad der Erkrankung wurde in der vorliegenden Arbeit aufgrund der kleinen Stichprobengröße allerdings nicht differenziert betrachtet. Die prozeduralen Lerndefizite von Parkinson-Patienten konnten in der Studie von Shohamy, Myers, Grossman, et al. (2004) nochmals verdeutlicht werden. In der Studie wurden zwei verschiedene Lernformen miteinander verglichen. In der vorliegenden Arbeit hingegen wurde nur das rückmeldungsbasierte Lernen betrachtet. Hier konnte sowohl bei Patienten mit eingeschaltetem als auch mit ausgeschaltetem Stimulator Beeinträchtigungen gegenüber den gesunden Kontrollpersonen beobachtet werden.

Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse die Überlegung, dass bei der Verarbeitung des rückmeldungsbasierten Lernens der dopaminerge Einfluss des Striatums eine bedeutende Rolle spielt (Pessiglione et al., 2006; Schultz, 1997). Somit ist die erste Hypothese bestätigt und zeigt sich im Einklang mit der Literatur.

4.2 Hypothese II – Verzögerte Rückmeldung

Die zweite Hypothese der Arbeit war, dass Parkinson-Patienten bei der Lernaufgabe mit verzögerter Rückmeldung ohne THS gegenüber den Kontrollpersonen nicht beeinträchtigt sind (Foerde et al., 2013; Foerde et al., 2011; Weismüller et al., 2018).

In der vorliegenden Arbeit konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden. In der bisher bestehenden Literatur wird dem Hippocampus gegenüber dem Striatum bei dieser Form des Lernens ein größerer Einfluss zugesprochen.

In vorherigen Studien ergab sich bei Parkinson-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe keine Beeinträchtigung (Foerde et al., 2013; Weismüller et al., 2018). In der vorliegenden Arbeit sahen wir hingegen beim aktiven Lernen keinen Effekt auf die Lernleistung durch die verzögerte Rückmeldung. Die Parkinson-Patienten zeigten sich hierbei sowohl beim Lernen durch direkte Rückmeldung als auch beim Lernen durch verzögerte Rückmeldung beeinträchtigt. Dass es sowohl Beeinträchtigungen beim aktiven Lernen durch direkte Rückmeldung als auch durch verzögerte Rückmeldung gibt, macht deutlich, dass die neuronalen Verschaltungen die hierbei ablaufen nicht ausschließlich einem speziellen Hirnareal zugeordnet werden können. Wahrscheinlich sind es verschiedene Verknüpfungen unterschiedlicher zerebraler Bereiche die bei der Verarbeitung eine Rolle spielen. Das Striatum scheint also auch eine bedeutende Rolle beim verzögerten Lernen zu spielen. Der Zeitpunkt der Rückmeldung führte in der vorliegenden Arbeit zu keinem Effekt auf die Lernleistung der Patienten. Dies lässt vermuten, dass sowohl der Hippocampus als auch das Striatum bei beiden Formen des Lernens beteiligt sind und sich als interagierende Systeme ergänzen. Diese Erkenntnisse bekräftigen die Resultate aus vorherigen Studien (Weismüller et al., 2016; Weismüller et al., 2018), die einen Einfluss durch den ACC und das Striatum auf die Verarbeitung von Lernen durch verzögerte Rückmeldung zeigen konnten (deklaratives Gedächtnis). Die Umsetzung hierbei kann also nicht allein dem Hippocampus zugeordnet werden. Vielmehr entstehen beim *Morbus Parkinson* wahrscheinlich auch Beeinträchtigungen im Bereich des Hippocampus. Dass Parkinson-Patienten in der vorliegenden Arbeit ohne THS beim verzögerten Lernen beeinträchtigt sind könnte einen Hinweis für die Auswirkung der Erkrankung in der Hippocampus-Formation darstellen. Vorherige Studien belegen, dass Menschen mit Abflachung in der Affektivität Unterschiede bei Aktivitätsmustern des Hippocampus aufweisen (Koelsch, 2010). Neben den Einschränkungen bei kognitiven Funktionen werden bei Parkinson-Patienten auch Störungen in der Affektivität beschrieben (Schwarz et al., 2011). All dies macht deutlich, dass bei der Erkrankung durchaus auch Störungen im Bereich des Hippocampus denkbar sind.

Da die Studien jedoch mit unterschiedlichen Bedingungen im Hinblick auf die dopaminerge Medikation und mit unterschiedlichen Aufgabentypen durchgeführt

wurden, ist es schwierig einen direkten Vergleich herzustellen. In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Patienten unter ihrer regulären Medikation untersucht, wohingegen die Patienten in der Studie von Weismüller et al. (2018) und Kollegen nach einem 12-stündigen Entzug über Nacht, also ohne den Einfluss von Dopamin, untersucht wurden. In der Studie von Foerde et al. (2011) gab es keine einheitliche Bedingung bei der Dopamin-Medikation. In einer späteren Studie von Foerde et al. (2013) wurden die Patienten ohne den Einfluss einer Dopamin-Ersatztherapie untersucht. Allerdings gab es bei dieser Studie drei Patienten, die unter dem Einfluss einer antidepressiven Therapie standen. In der vorliegenden Arbeit galt eine medikamentöse Therapie mittels Antidepressiva als Ausschlusskriterium. Somit können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nur bedingt mit vorherigen Ergebnissen verglichen werden.

4.3 Hypothese III/IV – Rückmeldungs-basiertes Lernen und THS

Der positive Einfluss der THS auf die motorischen Fähigkeiten ist eindeutig (Deuschl et al., 2006; Timmermann et al., 2015; Weaver et al., 2009) und konnte auch in dieser Studie durch die Ergebnisse im UPDRS, Teil III, erwartungsgemäß bestätigt werden. In der statistischen Analyse ergab sich eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse des UPDRS durch die Stimulation.

Die dritte Hypothese der Arbeit war, dass es bei den Patienten ohne THS einen Unterschied zwischen den Ergebnissen bei direkter und verzögerter Rückmeldung gibt. Die vierte Hypothese der Arbeit besagte, dass die Patienten im THS ON bei der Aufgabe mit unmittelbarer Rückmeldung bessere Ergebnisse erzielen als im THS OFF und hierbei gegenüber den Kontrollen nicht beeinträchtigt sind. Die THS sollte bei Patienten neben der Verbesserung der Motorik also auch eine Optimierung beim rückmeldungs-basierten Lernen bewirken (Meissner et al., 2016). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten diese beiden Hypothesen jedoch nicht bestätigen. Im Gegensatz zu einigen früheren Studien wurden in der vorliegenden Arbeit keine eindeutigen Effekte durch die Verzögerung der Rückmeldung und THS gefunden. Parkinson-Patienten erzielten sowohl im THS OFF als auch im THS ON beim rückmeldungs-basierten Lernen schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe. Die Hypothesen III und IV werden somit abgelehnt und es ergibt sich keine Übereinstimmung mit vorherigen Studien, welche von verbesserten Lernergebnissen berichteten.

Jedoch gibt es auch Studien die mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit übereinstimmen und beschreiben, dass durch die THS keinerlei Verbesserungen auf die Anzahl korrekter Reaktionen beobachtet werden konnten (Frank et al., 2007). In der Studie von Coulthard et al. (2012) wird gar von einer Verschlechterung der Lernleistung durch die THS berichtet. In einer weiteren Studie zur Untersuchung der Effekte der Stimulation im STN, die ebenfalls mit einer Kontrollgruppe durchgeführt wurde, gab es weder einen positiven Effekt durch die Stimulation noch gab es dort Unterschiede zwischen den Patienten und den Kontrollpersonen (Wilkinson et al., 2011).

In der Studie von Meissner et al. (2016), in der dasselbe Paradigma wie in der hier vorliegenden Arbeit verwendet wurde, wurde dagegen von einer Verbesserung, vor allem bei den schwer beeinträchtigten Patienten berichtet. Für eine Einteilung nach Symptomschwere wurden die Patienten anhand eines Medianen UPDRS-III-Wertes in zwei (THS OFF; $m = 34,5$) Gruppen eingeteilt. Die Ergebnisse die im THS ON durch die Gruppe mit schwerer Beeinträchtigung erzielt wurden waren im Niveau mit denen der gesunden Kontrollgruppe vergleichbar. Dies ließ darauf hindeuten, dass die Stimulation einen positiven Effekt auf das rückmeldungsbasierte Lernen hat. Die Ergebnisse sollten aufgrund der kleinen Datenmenge jedoch mit Einschränkung betrachtet werden. Die Patienten wurden in dieser Studie anhand der motorischen Einschränkung in zwei Gruppen unterteilt. Statt einer Einteilung anhand der Motorik wäre eine Einteilung anhand neuropsychologischer und kognitiver Testungen geeigneter gewesen, um die Lernleistung zweier Gruppen untereinander zu vergleichen.

Ein direkter Vergleich der Einflüsse der THS auf das rückmeldungsbasierte Lernen wird durch die unterschiedlich verwendeten Studiendesigns der herangezogenen Studien erschwert. Zum Teil wurde mit dem „*Weather Prediction Task*“ (Hälbig et al., 2004; Wilkinson et al., 2011) gearbeitet, in der vorliegenden Studie wurde mit einer modifizierten Lernaufgabe von Frank et al. (2004) gearbeitet. In anderen Studien wiederum wurde das Experiment in eine Lern- und Integrationsphase unterteilt (Coulthard et al., 2012), was eine weitere Differenzierung des Effektes durch THS erleichterte. Zudem gab es bei den verschiedenen Studien erneut Unterschiede beim Status der Medikation. In einer weiteren Studie wurden neben den gesunden Kontrollpersonen auch Parkinson-Patienten, die nicht durch THS therapiert waren, als eine weitere Kontrollgruppe untersucht. Um den Einfluss der dopaminergen Medikation auf das rückmeldungsbasierte Lernen zu testen, wurden die Patienten mit THS hierbei auch einmal unter Dopamin-Entzug getestet (Coulthard et al., 2012).

Durch die THS konnte in der vorliegenden Arbeit also kein positiver Effekt auf die Lernleistung beim rückmeldungsbasierten Lernen erzielt werden. Als mögliche Einschränkung könnte die relativ kleine Probandenanzahl ursächlich sein, sodass kleine Effekte nicht ausreichend herauszuarbeiten waren. Weiterhin bleibt festzuhalten, dass bei der neuronalen Verarbeitung der Lernmechanismen Limitationen auf einen fest definierten zerebralen Bereich nicht ausreichen um die komplexen Mechanismen zu verstehen. Vermutlich spielen hierbei vielmehr Interaktionen zwischen den verschiedenen Hirnbereichen eine Rolle.

Der Einfluss der THS auf das rückmeldungsbasierte Lernen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht eindeutig herausgearbeitet werden. Hier wird nochmal deutlich, dass der Einfluss der THS auf die verschiedenen Funktionen, insbesondere der Kognition, bislang nicht abschließend beurteilt werden kann. Die aktuelle Studienlage lässt bisher keine einheitliche Aussage bezüglich eines Einflusses erkennen. Vermutlich ist der Wirkmechanismus der THS vielmehr durch neuronale Plastizität zu erklären (Ashkan et al., 2017), sodass der Einfluss auf einzelne neuronale Verschaltungen, wie beim rückmeldungsbasierten Lernen, schwer zu interpretieren bleibt. Weitere Folgestudien über einen längeren Zeitraum sind notwendig, um den komplexen Mechanismus der Neuromodulation besser zu verstehen.

4.4 Auswirkung der THS auf die Reaktionszeit

Die Untersuchung der Reaktionszeiten zeigte mit Ausnahme der Patienten im THS ON, dass die Reaktionszeiten am geringsten für die größten Belohnungswahrscheinlichkeiten waren. Außerdem wurde die Reaktionszeit über die Blöcke geringer. Nur Patienten mit verzögerter Rückmeldung zeigten dieses Phänomen nicht. Im THS ON und bei den geringeren Belohnungswahrscheinlichkeiten wiesen Parkinson-Patienten niedrigere Reaktionszeiten auf.

Die BG leisten einen relevanten Beitrag zur Handlung einer Aktion, in dem sie regulierend zwischen konkurrierenden Mechanismen interagieren (Mink, 1996). Bei kognitiven Prozessen haben sie einen Einfluss auf die Balance zwischen Reaktionsgenauigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit. Eine Enthemmung der striatalen Funktion senkt die Entscheidungsschwelle und wirkt sich somit verkürzend auf die Reaktionszeit aus. Die Genauigkeit der Antworten scheint hierbei jedoch beeinträchtigt zu sein. Bedeutend ist dieser Mechanismus vor allem bei Entscheidungen mit hohem

Konfliktpotential (Forstmann et al., 2010). Die Ergebnisse der Reaktionszeiten in der vorliegenden Arbeit korrelieren mit denen von Frank et al. (2007). Die THS scheint sich auf die Impulsivität bei Aufgaben mit hohem Konfliktpotential auszuwirken. Patienten mit THS ON haben bei Aufgaben, die einen erschwerten Lösungsweg vorweisen, kürzere Reaktionszeiten (Frank et al., 2007; Green et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit zeigten, mit Ausnahme der Patienten mit THS ON, alle Probanden bei der höchsten Belohnungswahrscheinlichkeit die kürzeste Reaktionszeit. Hierbei wurden die Zeiten über die beiden Varianten gemittelt und demnach scheint sich die Verzögerung der Rückmeldung nicht auf die RT auszuwirken. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurden in den Studien von Frank et al. (2007) und Green et al. (2013) jedoch auch Parkinson-Patienten untersucht, die nicht mit THS behandelt wurden. Außerdem wurde zusätzlich der Einfluss dopaminerger Medikation auf die RT untersucht.

Die THS scheint sich demnach enthemmend auf die Funktion des STN auszuwirken und dadurch zu impulsiveren Reaktionen zu führen. Liegt kein Konflikt vor oder ist die Lernaufgabe nicht mit einer Belohnung verbunden zeigt sich kein modulierender Effekt auf die Entscheidungsschwelle (Leimbach et al., 2018). In einer weiteren Studie zum rückmeldungsbasierten Lernen wurden Patienten mit Closed-Loop Stimulation, also adaptiver Stimulation untersucht. Hierbei können elektrische Impuls- und Stimulationsparameter ohne manuelle Veränderungen dynamisch angepasst werden. Ein Sensor erkennt physiologische Veränderungen und ermöglicht es die Stimulationsparameter individuell zu variieren. Dies dient der Reduzierung von Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Erhöhung der Wirksamkeit (Parastarfeizabadi et al., 2017). Die Ergebnisse wurden mit denen von Patienten, die mit kontinuierlicher Stimulation behandelt wurden, verglichen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass der Einfluss der THS auf ein bestimmtes Zeitfenster begrenzt ist. Die klassische Stimulation mit konstanten Stimulationsparametern hatte in dieser Studie bei Aufgaben mit erhöhtem Schwierigkeitspotential keinen Einfluss auf die Reaktionszeit (Herz et al., 2018).

4.5 Klinische Implikationen

Das IPS wird in der Bevölkerung häufig noch als eine reine Bewegungsstörung betrachtet bei der die motorische Beeinträchtigung im Vordergrund steht. Der Erfolg bei der Behebung dieses Symptomkomplexes durch die pharmakologische Therapie und die THS lenkt den Fokus der Aufmerksamkeit nun mehr auf die nicht-motorischen Symptome, zu

denen unter anderem auch die kognitive Dysfunktion zählt. Die Häufigkeit und die Schwere des kognitiven Abbaus, wie dem Arbeitsgedächtnis, der kognitiven Flexibilität und dem Lernen treten häufig bereits in frühen Stadien auf (Dubois et al., 1997). In der vorliegenden Arbeit konnte bestätigt werden, dass Parkinson-Patienten beim rückmeldungsbasierten Lernen gegenüber gesunden, altersgleichen Kontrollpersonen erhebliche Beeinträchtigungen aufweisen.

Da die nicht-motorischen Symptome bereits im Frühstadium der Erkrankung auftreten und den Leidensdruck erhöhen, sollten diese zukünftig im klinischen Alltag eine stärkere Stellung einnehmen. Hierfür ist es wichtig, dass diese auch eine gesonderte Beachtung in Forschung, Diagnostik und Therapie erhalten (Kehagia et al., 2010).

Die mittlerweile häufig bei fortgeschrittenem IPS angewandte Therapie der THS im *Nucleus subthalamicus* bietet neben zahlreichen anderen Forschungsbereichen auch eine besondere Möglichkeit die Bedeutung dieses Kerngebietes für das rückmeldungsbasierte Lernen zu untersuchen. Die Studienlage in diesem Forschungsgebiet beim *Morbus Parkinson* ist nicht einheitlich. Es bedarf weiteren strukturierten Forschungsansätzen um klare Ergebnisse zu erzielen. Es konnten bereits in mehreren Studien gezeigt werden, dass sich die THS bei Parkinson-Patienten im Frühstadium positiv auf motorische Symptome auswirkt (Timmermann et al., 2015). Die Auswirkung auf die kognitiven Funktionen sind hingegen noch nicht ausreichend geklärt. Neue Forschungsansätze beschreiben Wirkmechanismen der Stimulation durch neuronale Plastizität, welche sich über einen längeren Zeitraum nach der Implantation entwickelt (Ashkan et al., 2017). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bekräftigen, dass die Tiefe Hirnstimulation im Hinblick auf die kognitiven Funktionen und insbesondere beim rückmeldungsbasierten Lernen weiter im Fokus zukünftiger Forschung stehen sollte. Die Beeinträchtigungen, die gegenüber der gesunden Kontrollgruppe bestehen, wirken sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus und könnten potentiell durch weitere Studien aufgedeckt und durch modifizierte Therapieeinstellungen der THS verbessert werden. Im Bereich der direktionalen Stimulation sind die Auswirkungen auf die motorischen Funktionen schon weit fortgeschritten (Timmermann et al., 2015).

Neue Orientierungsmöglichkeiten der direktionalen Elektroden erlauben erweiterte Einblicke hinsichtlich der Untersuchung von Wirkorten und Nebenwirkungen der THS. Bei der direktionalen THS senden die Elektroden Impulse gezielt in betroffene Bereiche im Gehirn. Im Gegensatz hierzu werden sie bei den klassischen Systemen in alle Richtungen gesendet. Die neueren Systeme ermöglichen hierdurch eine verbesserte

Symptomkontrolle und unerwünschte Nebenwirkungen sind weniger ausgeprägt (Steigerwald et al., 2016). Durch die optimierten Einstellungen kann die Therapieplanung für jeden Patienten und dessen Krankheitsverlauf individueller gestaltet werden. Zudem ist bei der direktionalen Methode eine geringere Impulsstärke erforderlich.

Falls es gelingt die neuronale Reorganisation, die durch THS entsteht, besser zu verstehen, könnten hierbei Stimulations-Einstellungen vorgenommen werden von denen möglicherweise auch Bereiche wie das rückmeldungs-basierte Lernen profitieren könnten. So rücken die nicht-motorischen Symptome mehr in den Fokus und eine verbesserte Lebensqualität der Parkinson-Patienten könnte erreicht werden.

4.6 Kritische Bewertung der Arbeit und Limitationen

Die vorliegende Arbeit wurde in Anlehnung an die Studie von Meissner et al. (2016) durchgeführt. In dieser Studie wurden Verbesserungen durch den Effekt der THS beim Lernen durch direkte Rückmeldung beschrieben. Vor allem schwerer beeinträchtigte Patienten profitierten in dieser Studie von der Stimulation im STN. Eine Unterscheidung zwischen direkter und verzögerter Rückmeldung hatte bisher nicht stattgefunden, sodass dieser Faktor bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit gezielt untersucht wurde. In beiden Arbeiten wurde der Faktor der Dopamin-Medikation nicht differenziert betrachtet. In vorangegangenen Studien hatte zum besseren Verständnis und zur Beurteilung des dopaminergen Einflusses meist ein Vergleich von Patienten, die ihre L-Dopa Medikation eingenommen hatten und ein weiterer Versuch unter Dopamin-Entzug, stattgefunden. Die zuvor beschriebenen Studienergebnisse wiesen einen eindeutigen Effekt der Medikation beim rückmeldungs-basierten Lernen auf. Daher wurde zur besseren Übersicht und Vereinfachung der Studiensumsetzung auf die Variable der Dopamin-Medikation in der vorliegenden Arbeit verzichtet. Durch eine Testung der Patienten ohne Medikation könnte der Effekt der THS bei dieser Aufgabenstellung nochmal aus einem anderen Blickwinkel betrachtet werden. Zur besseren Vergleichbarkeit und um den Faktor der Medikation mit zu berücksichtigen sollte in Folgestudien zusätzlich eine Kontrollgruppe von Patienten untersucht werden, die unter dopaminergem Medikation steht und noch keine Schrittmachertherapie erhalten hat. Zur besseren Übersicht der Wirksamkeit durch THS wäre daher der Einschluss von Parkinson-Patienten sinnvoll gewesen, die nicht mit der Therapieform der Stimulation behandelt werden.

Eine weitere Einschränkung der Arbeit ist der kleine Zeitraum, in dem die Probanden untersucht wurden. Neue Erkenntnisse bezüglich der Wirksamkeit der THS haben gezeigt, dass bei den Patienten mit THS neuronale Plastizität stattgefunden hat (Ashkan et al., 2017). Für einen weiteren Erkenntnisgewinn wäre es daher sinnvoll, die Patienten vor der Implantation und an weiteren definierten Zeitpunkten, beispielsweise jeweils nach 6, 12 und 18 Monaten wiederholt zu untersuchen, um insgesamt einen besseren Überblick auf die längerfristige Auswirkung der THS auf das rückmeldungsbasierte Lernen zu erlangen. Hierbei könnten weitere Hinweise erzielt werden die für einen Wechsel der Terminologie von der Stimulation des tiefen Gehirns hin zur Neuromodulation sprechen. Eine weitere Einschränkung der Arbeit ist vor allem auch der relativ kleinen Anzahl an eingeschlossenen Probanden geschuldet. Eine Ausweitung wäre sinnvoll um die Aussagekraft der Ergebnisse zu stärken. Eine größere Untersuchungspopulation wäre zudem notwendig, um hierdurch gegebenenfalls auch kleinere Effekte zu detektieren.

Um eine bessere Vergleichbarkeit mit der Studie von Meissner et al. (2016) herzustellen galt der tremordominante Parkinsontyp in der vorliegenden Arbeit als Ausschlusskriterium. Für Folgestudien wäre eine Betrachtung aller Parkinson-Subtypen bezüglich der Effekte der THS auf das rückmeldungsbasierte Lernen sinnvoll und könnte weitere Aufschlüsse im Hinblick auf die Wirksamkeit bei kognitiven Funktionen geben. Eine aktuelle Studie von van Nuland et al. (2020) hat herausgearbeitet, dass sich der dopaminerge Phänotyp bei Parkinson-Patienten zwischen dem tremordominanten und dem nicht-tremordominanten Typ signifikant unterscheidet. Nicht-tremordominante Patienten erzielten beim belohnungsassoziierten Lernen durch den Einfluss von L-Dopa bessere Ergebnisse als Patienten vom tremordominanten Typ. Patienten vom tremordominanten Typ zeigten hingegen bessere Ergebnisse beim Lernen durch Vermeiden von Bestrafungen. Tremordominante Patienten leiden bereits früher im Krankheitsverlauf an kognitiven Defiziten (Williams-Gray et al., 2007). Durch eine Untersuchung aller Subtypen des IPS könnte man die Wirksamkeit der THS bei dem Krankheitsbild insgesamt besser verstehen und hierdurch eventuell neue Erkenntnisse für eine Therapie-Indikation gewinnen. Hierfür müsste man das Studiendesign so wählen, dass die Patienten bei der Durchführung der Lernaufgabe durch den Tremor nicht benachteiligt sind. Dies könnte zum Beispiel in Form einer verbalen Antwortreaktion geschehen.

Die Ergebnisse der gesunden Kontrollgruppe bei der Arbeit waren wie erwartet. Die Lernkurve über die Blöcke verlief steiler als bei den Parkinson-Patienten. Es gab jedoch

bei den Ergebnissen der Kontrollpersonen in der Lernaufgabe mit direkter Rückmeldung einen unerwarteten Stimulationseffekt. Dies ist am ehesten als zufallsabhängige Streuung der Untersuchungsergebnisse zu werten. Zur Vermeidung dieser unerwarteten Ergebnisse sollten in Folgestudien ebenfalls eine größere Probandenanzahl untersucht werden.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die unterschiedlichen Studiendesigns die Replikation der bisher erzielten Ergebnisse erschweren. Eine hohe Varianz der Schwierigkeitsgrade bei den Lernaufgaben schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein. Auch bei den Ein- und Ausschlusskriterien gibt es in den verschiedenen Studien zu viele Differenzen, um einen adäquaten Vergleich mit der vorliegenden Arbeit herzuleiten. Um eine differenzierte Aussage über die Wirkung von der THS auf das rückmeldungs-basierte Lernen zu schaffen, sollten Folgestudien in Zukunft Patienten auch weiterhin ohne Medikation untersuchen. Ein einheitlicher Aufgabentyp mit vergleichbaren Bedingungen würde die Replikation der Ergebnisse bei zukünftigen Arbeiten zusätzlich verbessern.

4.7 Ausblick

Die Daten der vorliegenden Arbeit lieferten im Gegensatz zu vorherigen Studien keine Hinweise auf einen Einfluss der THS auf das rückmeldungs-basierte Lernen bei Parkinson-Patienten.

Festzuhalten ist, dass bei der Betrachtung der Arbeit nur ein kleiner Zeitraum der Stimulationseffekte berücksichtigt wurde. In dem untersuchten Intervall zeigte sich, wie bereits in der Literatur beschrieben, Verbesserungen der Motorik sowie einen Einfluss der Stimulation auf die Impulsivität der Reaktionen. Kleine Effekte konnten aufgrund der geringen Teilnehmerzahl jedoch nicht beobachtet werden. Tremordominante Patienten, die schon früh unter kognitiven Einschränkungen leiden, wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Um die Beurteilung der Auswirkung der THS auf kognitive Funktionen zu verbessern wäre es sinnvoll einen Status der Gedächtnisleistung vor Implantation der Elektroden in den STN zu erheben, um mögliche Wirkmechanismen und potentielle Nebenwirkungen der THS von krankheitsbedingten kognitiven Veränderungen unterscheiden zu können. Die erhöhte Impulsivität durch THS als mögliche Nebenwirkung (Frank et al., 2007) konnte in dieser Arbeit in Form von verkürzter Reaktionszeit bestätigt werden. Zur differenzierten Verlaufsbeurteilung der THS-Effekte ist es ebenso wichtig mögliche postoperative Medikamentenumstellungen

bei der Auswertung von Studien zu berücksichtigen. Ein weiteres wichtiges Instrument, welches bei der vorliegenden Arbeit nicht eingesetzt wurde, welches jedoch für weiterführende kontrollierte klinische Studien von Bedeutung wäre, ist die funktionelle Magnetresonanztomographie. Hierdurch können neuronale Aktivitäten und beanspruchte Hirnregionen besser verstanden und lokalisiert werden. Ergänzend können hierbei ebenfalls elektrophysiologische Verfahren wie die Elektroenzephalographie bzw. die Magnetenzephalographie eingesetzt werden.

Zusammenfassend bietet die THS beim IPS eine große Chance die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich zu verbessern. Neben der Beurteilung motorischer Verbesserungen sollte der Fokus zukünftiger Studien hierbei vor allem auf der Betrachtung kognitiver Funktionen, wie dem rückmeldungsbasierten Lernen liegen. In Studien beobachtete krankheitsmodifizierende Langzeiteffekte sind von wesentlicher Bedeutung um Indikationsbereiche zu erweitern und Behandlungsalternativen zu schaffen, um so letztendlich eine optimale Behandlung gewährleisten zu können.

4.8 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass Parkinson-Patienten beim Lernen aus Feedback beeinträchtigt sind. Dies zeigt sich vor allem in einer flacheren Lernkurve sowie für Stimuli, die mit hohen Belohnungswahrscheinlichkeiten assoziiert sind. Im Gegensatz zu früheren Studien wurden keine eindeutigen Effekte von Feedbackverzögerung und THS gefunden. Höhere Reaktionszeiten von Patienten bei Bedingungen mit höheren im Vergleich zu niedrigen Belohnungswahrscheinlichkeiten könnten mit erhöhter Impulsivität unter THS erklärt werden (Frank et al., 2007).

Die Wirkmechanismen der THS auf das rückmeldungsbasierte Lernen sind noch nicht eindeutig. Größere Studien können dabei in Zukunft helfen, auch kleine Effekte zu detektieren, Zusammenhänge besser zu verstehen und die Therapie so besser auf die individuellen Patienten zuzuschneiden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abbasi, O., Hirschmann, J., Storzer, L., Ozkurt, T. E., Elben, S., Vesper, J., . . . Butz, M. (2018). Unilateral deep brain stimulation suppresses alpha and beta oscillations in sensorimotor cortices. *Neuroimage*, *174*, 201-207. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.03.026
- Agid, Y., Cervera, P., Hirsch, E., Javoy-Agid, F., Lehericy, S., Raisman, R., & Ruberg, M. (1989). Biochemistry of Parkinson's disease 28 years later: A critical review. *Movement Disorders*, *4*(S1), S126-S144. doi:10.1002/mds.870040514
- Aharon, I., Etcoff, N., Ariely, D., Chabris, C. F., O'Connor, E., & Breiter, H. C. (2001). Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*, *32*(3), 537-551.
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, *12*(10), 366-375.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 266-271. doi:10.1016/0166-2236(90)90107-1
- Alves, G., Forsaa, E. B., Pedersen, K. F., Dreetz Gjerstad, M., & Larsen, J. P. (2008). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *255* Suppl 5, 18-32. doi:10.1007/s00415-008-5004-3
- Aosaki, T., Miura, M., Suzuki, T., Nishimura, K., & Masuda, M. (2010). Acetylcholine-dopamine balance hypothesis in the striatum: an update. *Geriatr Gerontol Int*, *10* Suppl 1, S148-157. doi:10.1111/j.1447-0594.2010.00588.x
- Ardouin, C., Pillon, B., Peiffer, E., Bejjani, P., Limousin, P., Damier, P., . . . Pollak, P. (1999). Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Annals of Neurology*, *46*(2), 217-223.
- Aron, A. R., Shohamy, D., Clark, J., Myers, C., Gluck, M. A., & Poldrack, R. A. (2004). Human midbrain sensitivity to cognitive feedback and uncertainty during classification learning. *Journal of Neurophysiology*, *92*(2), 1144-1152. doi:10.1152/jn.01209.2003
- Ashkan, K., Rogers, P., Bergman, H., & Ughratdar, I. (2017). Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nature Reviews: Neurology*, *13*(9), 548-554. doi:10.1038/nrneurol.2017.105

- Bellebaum, C., & Colosio, M. (2014). From feedback- to response-based performance monitoring in active and observational learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(9), 2111-2127. doi:10.1162/jocn_a_00612
- Bellebaum, C., Jokisch, D., Gizewski, E. R., Forsting, M., & Daum, I. (2012). The neural coding of expected and unexpected monetary performance outcomes: dissociations between active and observational learning. *Behavioural Brain Research*, 227(1), 241-251. doi:10.1016/j.bbr.2011.10.042
- Bellebaum, C., Kobza, S., Ferrea, S., Schnitzler, A., Pollok, B., & Sudmeyer, M. (2016). Strategies in probabilistic feedback learning in Parkinson patients OFF medication. *Neuroscience*, 320, 8-18. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.01.060
- Bellebaum, C., Kobza, S., Thiele, S., & Daum, I. (2010). It was not MY fault: event-related brain potentials in active and observational learning from feedback. *Cerebral Cortex*, 20(12), 2874-2883. doi:10.1093/cercor/bhq038
- Berns, G. S., McClure, S. M., Pagnoni, G., & Montague, P. R. (2001). Predictability modulates human brain response to reward. *Journal of Neuroscience*, 21(8), 2793-2798.
- Beudel, M., Oswal, A., Jha, A., Foltynie, T., Zrinzo, L., Hariz, M., . . . Litvak, V. (2017). Oscillatory Beta Power Correlates With Akinesia-Rigidity in the Parkinsonian Subthalamic Nucleus. *Movement Disorders*, 32(1), 174-175. doi:10.1002/mds.26860
- Bosboom, J. L., Stoffers, D., & Wolters, E. (2003). The role of acetylcholine and dopamine in dementia and psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*(65), 185-195. doi:10.1007/978-3-7091-0643-3_11
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211. doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9
- Breiter, H. C., Gollub, R. L., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., Makris, N., Berke, J. D., . . . Hyman, S. E. (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 19(3), 591-611.
- Burke, C. J., Tobler, P. N., Baddeley, M., & Schultz, W. (2010). Neural mechanisms of observational learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(32), 14431-14436. doi:10.1073/pnas.1003111107

- Caraceni, T., & Musicco, M. (2001). Levodopa or dopamine agonists, or deprenyl as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 7(2), 107-114. doi:10.1016/s1353-8020(00)00023-7
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Schapira, A. H., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., . . . Olanow, C. W. (2006). International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Movement Disorders*, 21(7), 916-923. doi:10.1002/mds.20844
- Chaudhuri, K. R., & Sauerbier, A. (2016). Parkinson disease. Unravelling the nonmotor mysteries of Parkinson disease. *Nature Reviews: Neurology*, 12(1), 10-11. doi:10.1038/nrneurol.2015.236
- Chib, V. S., Rangel, A., Shimojo, S., & O'Doherty, J. P. (2009). Evidence for a common representation of decision values for dissimilar goods in human ventromedial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 29(39), 12315-12320. doi:10.1523/JNEUROSCI.2575-09.2009
- Cohen, N. J., & Eichenbaum, H. (1993). *Memory, amnesia, and the hippocampal system*. Cambridge, MA, US: The MIT Press.
- Coulthard, E. J., Bogacz, R., Javed, S., Mooney, L. K., Murphy, G., Keeley, S., & Whone, A. L. (2012). Distinct roles of dopamine and subthalamic nucleus in learning and probabilistic decision making. *Brain*, 135(Pt 12), 3721-3734. doi:10.1093/brain/aws273
- Crossman, A. R. (1987). Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia-related involuntary movement disorders. *Neuroscience*, 21(1), 1-40.
- de Rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S., . . . Rocca, W. A. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 62(1), 10-15. doi:10.1136/jnnp.62.1.10
- Delgado, M. R., Nystrom, L. E., Fissell, C., Noll, D. C., & Fiez, J. A. (2000). Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *Journal of Neurophysiology*, 84(6), 3072-3077. doi:10.1152/jn.2000.84.6.3072
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 281-285.

- DeMaagd, G., & Philip, A. (2015). Parkinson's Disease and Its Management: Part 4: Treatment of Motor Complications. *P T*, 40(11), 747-773.
- Deuschl, G., Bain, P., & Brin, M. (1998). Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Movement Disorders*, 13 Suppl 3, 2-23.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schafer, H., Botzel, K., . . . Voges, J. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 355(9), 896-908. doi:10.1056/NEJMoa060281
- Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 244(1), 2-8. doi:10.1007/pl00007725
- Eggers, C., Pedrosa, D. J., Kahraman, D., Maier, F., Lewis, C. J., Fink, G. R., . . . Timmermann, L. (2012). Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. *PloS One*, 7(10), e46813. doi:10.1371/journal.pone.0046813
- Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. A., & Deakin, J. F. (2003). Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 23(1), 303-307.
- Engel, A. K., & Fries, P. (2010). Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 156-165. doi:10.1016/j.conb.2010.02.015
- Eppinger, B., Kray, J., Mock, B., & Mecklinger, A. (2008). Better or worse than expected? Aging, learning, and the ERN. *Neuropsychologia*, 46(2), 521-539. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.001
- Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Kieburtz, K., Rudolph, A., Lang, A., . . . Parkinson Study, G. (2004). Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 351(24), 2498-2508. doi:10.1056/NEJMoa033447
- Foerde, K., Race, E., Verfaellie, M., & Shohamy, D. (2013). A role for the medial temporal lobe in feedback-driven learning: evidence from amnesia. *Journal of Neuroscience*, 33(13), 5698-5704. doi:10.1523/jneurosci.5217-12.2013
- Foerde, K., & Shohamy, D. (2011). Feedback timing modulates brain systems for learning in humans. *Journal of Neuroscience*, 31(37), 13157-13167. doi:10.1523/JNEUROSCI.2701-11.2011

- Forstmann, B. U., Anwender, A., Schafer, A., Neumann, J., Brown, S., Wagenmakers, E. J., . . . Turner, R. (2010). Cortico-striatal connections predict control over speed and accuracy in perceptual decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(36), 15916-15920. doi:10.1073/pnas.1004932107
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, *318*(5854), 1309-1312. doi:10.1126/science.1146157
- Frank, M. J., Seeberger, L. C., & O'Reilly R, C. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*, *306*(5703), 1940-1943. doi:10.1126/science.1102941
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Cools, R., Krack, P., Fraix, V., Batir, A., . . . Pollak, P. (2006). Effects of levodopa and subthalamic nucleus stimulation on cognitive and affective functioning in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*(10), 1656-1662. doi:10.1002/mds.21029
- Gabrieli, J. D. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annual Review of Psychology*, *49*, 87-115. doi:10.1146/annurev.psych.49.1.87
- Garcia Ruiz, P. J., Sesar Ignacio, A., Ares Pensado, B., Castro Garcia, A., Alonso Frech, F., Alvarez Lopez, M., . . . Zamarbide Capdepon, I. (2008). Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Movement Disorders*, *23*(8), 1130-1136. doi:10.1002/mds.22063
- Gehring, W. J., & Willoughby, A. R. (2002). The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science*, *295*(5563), 2279-2282. doi:10.1126/science.1066893
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *51*(6), 745-752.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . Movement Disorder Society, U. R. T. F. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, *23*(15), 2129-2170. doi:10.1002/mds.22340
- Green, N., Bogacz, R., Huebl, J., Beyer, A. K., Kuhn, A. A., & Heekeren, H. R. (2013). Reduction of influence of task difficulty on perceptual decision making by STN deep brain stimulation. *Current Biology*, *23*(17), 1681-1684. doi:10.1016/j.cub.2013.07.001

- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., . . . Group, C. D. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, *21*(10), 718-779. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.08.008
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 4-26. doi:10.1038/npp.2009.129
- Hälbig, T. D., Gruber, D., Kopp, U. A., Scherer, P., Schneider, G. H., Trottenberg, T., . . . Kupsch, A. (2004). Subthalamic stimulation differentially modulates declarative and nondeclarative memory. *Neuroreport*, *15*(3), 539-543.
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, *30*(7), 357-364. doi:10.1016/j.tins.2007.05.004
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2006). *Das Beck Depressionsinventar II. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI II. Frankfurt a. M.: Harcourt Test Services.*
- Herrington, T. M., Cheng, J. J., & Eskandar, E. N. (2016). Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of Neurophysiology*, *115*(1), 19-38. doi:10.1152/jn.00281.2015
- Herz, D. M., Little, S., Pedrosa, D. J., Tinkhauser, G., Cheeran, B., Foltynie, T., . . . Brown, P. (2018). Mechanisms Underlying Decision-Making as Revealed by Deep-Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease. *Current Biology*, *28*(8), 1169-1178 e1166. doi:10.1016/j.cub.2018.02.057
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*(5), 427-442.
- Hologado, A. J., Terry, J. R., & Bogacz, R. (2010). Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Journal of Neuroscience*, *30*(37), 12340-12352. doi:10.1523/JNEUROSCI.0817-10.2010
- Hollerman, J. R., & Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature Neuroscience*, *1*(4), 304-309. doi:10.1038/1124
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, *109*(4), 679-709. doi:10.1037/0033-295x.109.4.679

- Holroyd, C. B., Krigolson, O. E., Baker, R., Lee, S., & Gibson, J. (2009). When is an error not a prediction error? An electrophysiological investigation. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *9*(1), 59-70. doi:10.3758/cabn.9.1.59
- Holroyd, C. B., Larsen, J. T., & Cohen, J. D. (2004). Context dependence of the event-related brain potential associated with reward and punishment. *Psychophysiology*, *41*(2), 245-253. doi:10.1111/j.1469-8986.2004.00152.x
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Blankson, S., & Lees, A. J. (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, *50*(2), 140-148.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *55*(3), 181-184.
- Human Experimentation: Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). (1964). *Canadian Medical Association Journal*, *91*(11), 619.
- Jankovic, J., Schwartz, K. S., & Ondo, W. (1999). Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *67*(5), 646-650.
- Jenkinson, N., & Brown, P. (2011). New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends in Neurosciences*, *34*(12), 611-618. doi:10.1016/j.tins.2011.09.003
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *9*(12), 1200-1213. doi:10.1016/s1474-4422(10)70212-x
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A., & Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, *273*(5280), 1399-1402.
- Knowlton, B. J., Squire, L. R., & Gluck, M. A. (1994). Probabilistic classification learning in amnesia. *Learning and Memory*, *1*(2), 106-120.
- Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., & Hommer, D. (2001). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, *21*(16), Rc159.
- Kobza, S., & Bellebaum, C. (2015). Processing of action- but not stimulus-related prediction errors differs between active and observational feedback

- learning. *Neuropsychologia*, 66, 75-87.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.036
- Koelsch, S. (2010). Towards a neural basis of music-evoked emotions. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(3), 131-137. doi:10.1016/j.tics.2010.01.002
- Kühn, A. A., Kupsch, A., Schneider, G. H., & Brown, P. (2006). Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 23(7), 1956-1960. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04717.x
- Kuhn, A. A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brucke, C., Kupsch, A., . . . Brown, P. (2009). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Experimental Neurology*, 215(2), 380-387. doi:10.1016/j.expneurol.2008.11.008
- Lees, A. (2017). An essay on the shaking palsy. *Brain*, 140(3), 843-848.
doi:10.1093/brain/awx035
- Lees, A. J., Katzenschlager, R., Head, J., & Ben-Shlomo, Y. (2001). Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology*, 57(9), 1687-1694. doi:10.1212/wnl.57.9.1687
- Leimbach, F., Georgiev, D., Litvak, V., Antoniadis, C., Limousin, P., Jahanshahi, M., & Bogacz, R. (2018). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Does Not Affect the Decrease of Decision Threshold during the Choice Process When There Is No Conflict, Time Pressure, or Reward. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 30(6), 876-884. doi:10.1162/jocn_a_01252
- LeWitt, P. A. (2015). Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Movement Disorders*, 30(1), 64-72.
doi:10.1002/mds.26082
- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., & Benabid, A. L. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 339(16), 1105-1111. doi:10.1056/nejm199810153391603
- Llebaria, G., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Garcia-Sanchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Martinez-Corral, M. (2008). Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(11), 1546-1550. doi:10.1002/mds.22173
- Lozano, A. M., & Hallett, M. (2013). Preface. Discovery of electricity. *Handbook of Clinical Neurology*, 116, ix-x. doi:10.1016/b978-0-444-53497-2.09986-1

- Madden, M. B., & Hall, D. A. (2010). Shoulder pain in Parkinson's disease: a case-control study. *Movement Disorders*, 25(8), 1105-1106. doi:10.1002/mds.23048
- Maia, T. V. (2009). Reinforcement learning, conditioning, and the brain: Successes and challenges. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 9(4), 343-364. doi:10.3758/cabn.9.4.343
- Maia, T. V. (2010). Two-factor theory, the actor-critic model, and conditioned avoidance. *Learn Behav*, 38(1), 50-67. doi:10.3758/lb.38.1.50
- Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale (DRS)*, Psychological Assessment Resources, Odessa, USA.
- Mazzoni, P., Shabbott, B., & Cortes, J. C. (2012). Motor control abnormalities in Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(6), a009282. doi:10.1101/cshperspect.a009282
- McClure, S. M., Berns, G. S., & Montague, P. R. (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*, 38(2), 339-346.
- McIntyre, C. C., & Anderson, R. W. (2016). Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *Journal of Neurochemistry*, 139 Suppl 1, 338-345. doi:10.1111/jnc.13649
- Meissner, S. N., Sudmeyer, M., Keitel, A., Pollok, B., & Bellebaum, C. (2016). Facilitating effects of deep brain stimulation on feedback learning in Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, 313, 88-96. doi:10.1016/j.bbr.2016.06.062
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, 50(4), 381-425. doi:10.1016/s0301-0082(96)00042-1
- Montague, P. R., Dayan, P., & Sejnowski, T. J. (1996). A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *Journal of Neuroscience*, 16(5), 1936-1947.
- Nambu, A., Takada, M., Inase, M., & Tokuno, H. (1996). Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Journal of Neuroscience*, 16(8), 2671-2683.
- Neumann, W. J., Degen, K., Schneider, G. H., Brucke, C., Huebl, J., Brown, P., & Kuhn, A. A. (2016). Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 31(11), 1748-1751. doi:10.1002/mds.26759

- O'Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K., & Dolan, R. J. (2004). Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science*, *304*(5669), 452-454. doi:10.1126/science.1094285
- O'Doherty, J. P., Dayan, P., Friston, K., Critchley, H., & Dolan, R. J. (2003). Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron*, *38*(2), 329-337.
- Okun, M. S., Gallo, B. V., Mandybur, G., Jagid, J., Foote, K. D., Revilla, F. J., . . . Tagliati, M. (2012). Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurology*, *11*(2), 140-149. doi:10.1016/s1474-4422(11)70308-8
- Olanow, C. W., Kieburtz, K., Odin, P., Espay, A. J., Standaert, D. G., Fernandez, H. H., . . . Group, L. H. S. (2014). Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurology*, *13*(2), 141-149. doi:10.1016/S1474-4422(13)70293-X
- Olanow, C. W., & Koller, W. C. (1998). An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. American Academy of Neurology. *Neurology*, *50*(3 Suppl 3), S1-S7.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Oswal, A., Brown, P., & Litvak, V. (2013). Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, *26*(6), 662-670. doi:10.1097/wco.0000000000000034
- Oswal, A., Litvak, V., Sauleau, P., & Brown, P. (2012). Beta reactivity, prospective facilitation of executive processing, and its dependence on dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, *32*(29), 9909-9916. doi:10.1523/jneurosci.0275-12.2012
- Pagnoni, G., Zink, C. F., Montague, P. R., & Berns, G. S. (2002). Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nature Neuroscience*, *5*(2), 97-98. doi:10.1038/nm802
- Parastarfeizabadi, M., & Kouzani, A. Z. (2017). Advances in closed-loop deep brain stimulation devices. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *14*(1), 79. doi:10.1186/s12984-017-0295-1
- Parsons, T. D., Rogers, S. A., Braaten, A. J., Woods, S. P., & Troster, A. I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in

- Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology*, 5(7), 578-588.
doi:10.1016/s1474-4422(06)70475-6
- Pavlov, I. P. (1927). Conditional reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex.
- Pavlov, I. P., & Gantt, W. (1928). Lectures on conditioned reflexes: Twenty-five years of objective study of the higher nervous activity (behaviour) of animals.
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042-1045. doi:10.1038/nature05051
- Pollok, B., Krause, V., Martsch, W., Wach, C., Schnitzler, A., & Sudmeyer, M. (2012). Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease. *Journal of Physiology*, 590(13), 3203-3212. doi:10.1113/jphysiol.2012.231316
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., . . . Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
- Rizek, P., Kumar, N., & Jog, M. S. (2016). An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 188(16), 1157-1165. doi:10.1503/cmaj.151179
- Rizzo, G., Copetti, M., Arcuti, S., Martino, D., Fontana, A., & Logroscino, G. (2016). Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 86(6), 566-576.
doi:10.1212/wnl.0000000000002350
- Schapira, A. H. (2006). Etiology of Parkinson's disease. *Neurology*, 66(10 Suppl 4), S10-23.
- Schapira, A. H., & Obeso, J. (2006). Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Annals of Neurology*, 59(3), 559-562.
doi:10.1002/ana.20789
- Schellis, D. (1997). Block-Tapping-Test, Swets Test Services, Frankfurt/Main, Germany.
- Schnitzler, A., & Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature Reviews: Neuroscience*, 6(4), 285-296.
doi:10.1038/nrn1650
- Schuepbach, W. M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., . . . Deuschl, G. (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease with early

- motor complications. *New England Journal of Medicine*, 368(7), 610-622. doi:10.1056/NEJMoal205158
- Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 191-197.
- Schultz, W. (1998a). The phasic reward signal of primate dopamine neurons. *Advances in Pharmacology*, 42, 686-690.
- Schultz, W. (1998b). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1-27. doi:10.1152/jn.1998.80.1.1
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36(2), 241-263.
- Schultz, W., Apicella, P., & Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *Journal of Neuroscience*, 13(3), 900-913.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593-1599.
- Schwarz, J., Odin, P., Buhmann, C., Csoti, I., Jost, W., Wullner, U., & Storch, A. (2011). Depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 258(Suppl 2), S336-338. doi:10.1007/s00415-011-6048-3
- Sharott, A., Gulberti, A., Zittel, S., Tudor Jones, A. A., Fickel, U., Munchau, A., . . . Moll, C. K. (2014). Activity parameters of subthalamic nucleus neurons selectively predict motor symptom severity in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 34(18), 6273-6285. doi:10.1523/jneurosci.1803-13.2014
- Shohamy, D., Myers, C. E., Grossman, S., Sage, J., Gluck, M. A., & Poldrack, R. A. (2004). Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology. *Brain*, 127(Pt 4), 851-859. doi:10.1093/brain/awh100
- Shohamy, D., Myers, C. E., Onlaor, S., & Gluck, M. A. (2004). Role of the basal ganglia in category learning: how do patients with Parkinson's disease learn? *Behavioral Neuroscience*, 118(4), 676-686. doi:10.1037/0735-7044.118.4.676
- Shohamy, D., & Wagner, A. D. (2008). Integrating memories in the human brain: hippocampal-midbrain encoding of overlapping events. *Neuron*, 60(2), 378-389. doi:10.1016/j.neuron.2008.09.023
- Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms: an experimental analysis*. Oxford, England: Appleton-Century.

- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(24), 13515-13522.
- Staresina, B. P., & Davachi, L. (2009). Mind the gap: binding experiences across space and time in the human hippocampus. *Neuron*, *63*(2), 267-276. doi:10.1016/j.neuron.2009.06.024
- Steigerwald, F., Muller, L., Johannes, S., Matthies, C., & Volkmann, J. (2016). Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Movement Disorders*, *31*(8), 1240-1243. doi:10.1002/mds.26669
- Stephenson-Jones, M., Samuelsson, E., Ericsson, J., Robertson, B., & Grillner, S. (2011). Evolutionary conservation of the basal ganglia as a common vertebrate mechanism for action selection. *Current Biology*, *21*(13), 1081-1091. doi:10.1016/j.cub.2011.05.001
- Sutton, R. S., & Barto, A. G. (1998). Reinforcement learning: An introduction (Vol. 1): MIT press Cambridge.
- Tan, S. K., Hartung, H., Sharp, T., & Temel, Y. (2011). Serotonin-dependent depression in Parkinson's disease: a role for the subthalamic nucleus? *Neuropharmacology*, *61*(3), 387-399. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.01.006
- Thanvi, B., Lo, N., & Robinson, T. (2007). Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgraduate Medical Journal*, *83*(980), 384-388. doi:10.1136/pgmj.2006.054759
- Thompson, R. F., & Kim, J. J. (1996). Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(24), 13438-13444.
- Thorndike, E. L. (1927). The Law of Effect. *The American Journal of Psychology*, *39*(1/4), 212-222. doi:10.2307/1415413.
- Timmermann, L., Jain, R., Chen, L., Maarouf, M., Barbe, M. T., Allert, N., . . . Alesch, F. (2015). Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurology*, *14*(7), 693-701. doi:10.1016/S1474-4422(15)00087-3
- Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, *5*(1), 75-86. doi:10.1016/s1474-4422(05)70285-4

- van Nuland, A. J., Helmich, R. C., Dirkx, M. F., Zach, H., Toni, I., Cools, R., & den Ouden, H. E. M. (2020). Effects of dopamine on reinforcement learning in Parkinson's disease depend on motor phenotype. *Brain*. doi:10.1093/brain/awaa335
- van Wouwe, N. C., Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P., Band, G. P., Abisogun, A., Elias, W. J., . . . Wylie, S. A. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves reward-based decision-learning in Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 30. doi:10.3389/fnhum.2011.00030
- von Aster, M., A., N., & Horn, R. (2006). Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE). Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler, Harcourt Test Services, Frankfurt/Main, Germany.
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Botzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., . . . Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 473-490. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.04.007
- Weaver, F. M., Follett, K., Stern, M., Hur, K., Harris, C., Marks, W. J., Jr., . . . Group, C. S. P. S. (2009). Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 301(1), 63-73. doi:10.1001/jama.2008.929
- Weaver, F. M., Follett, K. A., Stern, M., Luo, P., Harris, C. L., Hur, K., . . . Reda, D. J. (2012). Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*, 79(1), 55-65. doi:10.1212/WNL.0b013e31825dc1
- Weismüller, B., & Bellebaum, C. (2016). Expectancy affects the feedback-related negativity (FRN) for delayed feedback in probabilistic learning. *Psychophysiology*, 53(11), 1739-1750. doi:10.1111/psyp.12738
- Weismüller, B., Ghio, M., Logmin, K., Hartmann, C., Schnitzler, A., Pollok, B., . . . Bellebaum, C. (2018). Effects of feedback delay on learning from positive and negative feedback in patients with Parkinson's disease off medication. *Neuropsychologia*, 117, 46-54. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2018.05.010
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (2016). Deep Brain Stimulation for Movement Disorders of Basal Ganglia Origin: Restoring Function or Functionality? *Neurotherapeutics*, 13(2), 264-283. doi:10.1007/s13311-016-0426-6
- Wilkinson, L., Beigi, M., Lagnado, D. A., & Jahanshahi, M. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus selectively improves learning of weakly associated cue combinations during probabilistic classification learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 25(3), 286-294. doi:10.1037/a0021753

- Williams, A., Gill, S., Varma, T., Jenkinson, C., Quinn, N., Mitchell, R., . . . Wheatley, K. (2010). Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurology*, *9*(6), 581-591. doi:10.1016/s1474-4422(10)70093-4
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, *130*(Pt 7), 1787-1798. doi:10.1093/brain/awm111
- Witt, K., Daniels, C., Reiff, J., Krack, P., Volkmann, J., Pinski, M. O., . . . Deuschl, G. (2008). Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurology*, *7*(7), 605-614. doi:10.1016/s1474-4422(08)70114-5
- World Medical, A. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, *310*(20), 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- Yanagisawa, N. (2018). Functions and dysfunctions of the basal ganglia in humans. *Proceedings of the Japan Academy. Series B: Physical and Biological Sciences*, *94*(7), 275-304. doi:10.2183/pjab.94.019
- Zaghloul, K. A., Blanco, J. A., Weidemann, C. T., McGill, K., Jaggi, J. L., Baltuch, G. H., & Kahana, M. J. (2009). Human substantia nigra neurons encode unexpected financial rewards. *Science*, *323*(5920), 1496-1499. doi:10.1126/science.1167342

Danksagung

Zuerst einmal möchte ich mich bei den Parkinson-Patienten ganz herzlich bedanken, die an dem Experiment meiner Arbeit teilgenommen haben. Trotz fortgeschrittener Erkrankung mit teilweise erheblichen Einschränkungen zeigten sie stets eine hohe Motivation an der vorliegenden Arbeit mitzuwirken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Schnitzler und den Mitarbeitern aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie. Der enge Zusammenhalt und die Unterstützung die ich dort erfuhren haben eine besondere Atmosphäre geschaffen, in der mir das Arbeiten große Freude bereitet hat. Besonders meinem Doktorvater PD Dr. Markus Butz bin ich für die persönliche und engmaschige Betreuung unendlich dankbar. Die stetige Unterstützung, die vielen Ratschläge und Rückmeldungen die ich von ihm erhielt, haben mich auf dem Weg zu meiner erfolgreichen Promotion geleitet. Durch seine positive Art konnte ich auch in schwierigen Zeiten neue Kraft schöpfen, die ich zur Bewältigung meiner Arbeit benötigt habe. Vielen Dank lieber Markus. Ein weiterer Dank gilt Prof. Christian Bellebaum, mit dem wir gemeinsam die Idee zu meiner Arbeit entwickelt haben. Ohne ihn wäre ein erfolgreiches Abschließen nicht möglich gewesen. Auch er war mir in der gesamten Zeit der Arbeit ein großer Rückhalt, stets hilfsbereit und offen für Fragen. Vielen lieben Dank dafür.

Große Dankbarkeit, die ich kaum in Worte fassen kann gilt meiner Familie. Meinen Eltern, die mich auf meinem Lebensweg bei all meinen Vorhaben uneingeschränkt unterstützt und gefördert haben. Auch meinem Bruder Dr. Enno Meyer bin ich sehr dankbar für all seine sehr konstruktiven Ratschläge, die mir in der Zeit meiner Arbeit eine große Hilfe waren. Meine Ehefrau Johanna Wilm war während des gesamten Studiums und der Zeit meiner Promotion ein großer Rückhalt in meinem Leben. Nur durch die bedingungslose Unterstützung, vor allem auch in schwierigen Zeiten, konnte ich meine Ziele durch ihre Hilfe erreichen. Hierfür bin ich dir sehr dankbar liebe Johanna. Einen Dank möchte ich ebenfalls an meine Schwiegereltern richten, die herzliche Beziehung zu ihnen war und ist eine große Motivation in all meinen Tätigkeiten.

Neben meiner Familie waren vor allem auch meine Freunde und ihr stetiges Interesse an meiner Arbeit eine große mentale Unterstützung. Hier gilt vor allem Patrik Salentyn nochmal ein besonderer Dank. Die Zeit während des Studiums, in unserer sehr speziellen „Neptun-WG“, wird mir immer in positiver Erinnerung bleiben.