

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums  
Hamburg – Eppendorf

Klinikdirektor: Professor Dr. med. Christian Gerloff

**Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf die Fahrtauglichkeit im  
Fahr Simulator bei Patienten mit Morbus Parkinson**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Lea Nikola Veronika Viktoria Marie Sophie Maintz  
aus Hamburg

Hamburg 2014

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 07.10.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. med. C. Buhmann  
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: PD Dr. med. W. Hamel  
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: PD Dr. med. T. Jürgens

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Einführung .....	1
1.2 Grundlagen zum Krankheitsbild Morbus Parkinson.....	2
1.2.1 Definition und Pathologie .....	2
1.2.2 Epidemiologie.....	3
1.2.3 Klinik.....	3
1.2.4 Therapie .....	6
1.3 Tiefe Hirnstimulation .....	9
1.3.1 Indikationskriterien bei M. Parkinson .....	10
1.3.2 Funktionsweise und operatives Vorgehen .....	10
1.3.3 Nebenwirkungen der STN-Stimulation .....	11
1.4 Zielsetzung der Arbeit.....	13
<b>2. Patienten, Material und Methoden</b> .....	<b>14</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	14
2.2 Fahrsimulator.....	15
2.3 Software.....	16
2.3.1 Facelab, 4.54 Vers.2009 .....	16
2.3.2 Device Monitoring Studio .....	17
2.3.3 NTP- Fasttrakt.....	17
2.3.4 Cam Studio 2.5 .....	17
2.3.5 3D Fahrschule Besier.....	17
2.3.6 Mangold Interact / Dataview.....	18
2.4 Probanden- Untersuchungen vor Fahrsimulation .....	19
2.4.1 Visus-/ Gesichtsfeldprüfung .....	19
2.4.2 Demenzscreening .....	19
2.4.3 Schweregrad des M. Parkinson .....	20
2.5 Versuchsablauf.....	21
2.6 Statistik .....	24
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
3.1 UPDRS III .....	25
3.1.1 UPDRS III.....	26
3.1.2 Differenz UPDRS III im Vergleich zur Bedingung THS-OFF .....	26

3.2	Fahrdauer .....	27
3.2.1	Gesamte Fahrzeit.....	28
3.2.2	Dauer fehlerhaften Fahrens .....	28
3.2.3	Differenz der durchschnittliche Fahrdauer im Vergleich zur Bedingung THS-OFF .....	28
3.2.4	Differenz der Dauer des fehlerhaften Fahrens im Vergleich zur Bedingung THS-OFF .....	29
3.3	Fehlerquotient.....	29
3.3.1	Fehlerquotient .....	30
3.3.2	Differenz der Höhe des Fehlerquotienten im Vergleich zur Bedingung THS-OFF .....	30
3.4	Fehlersumme.....	31
3.4.1	Fehlersumme .....	32
3.4.2	Differenz der Fehlersumme im Vergleich zur Bedingung THS- OFF .....	32
3.5	Korrelation zwischen Höhe der Fehlersumme und Differenz in der UPDRS III unter LD und THS-ON im Vergleich zu THS-OFF .....	32
3.5.1	Korrelation nach Pearson; Differenz in der UPDRS/ Höhe der Fehlersumme unter THS-ON .....	33
3.5.2	Korrelation nach Pearson; Differenz in der UPDRS/ Höhe der Fehlersumme unter LD .....	33
3.6	Korrelation zwischen Höhe der Fehlersumme und dem Auftreten von starkem Tremor unter THS-OFF.....	34
3.7	Korrelation zwischen Höhe der Fehlersumme und dem Auftreten von starken Dyskinesien unter LD.....	34
3.8	Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und der Fahrpraxis.....	35
3.8.1	Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS- ON und der Fahrpraxis .....	36
3.9	Korrelation zwischen der Fehlersumme unter THS-ON und dem Alter .	37
3.9.1	Korrelation nach Pearson; Korrelation zwischen der Fehlersumme unter THS-ON und dem Alter .....	38
3.10	Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und Kognition.....	39

3.10.1 Korrelation nach Pearson; Korrelation zwischen der Fehlersumme unter THS-ON und Kognition.....	40
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>41</b>
4.1 Versuchsaufbau.....	42
4.2 Charakteristika der Untersuchungsgruppe .....	42
4.2.1 Alter .....	42
4.2.2 Kognition .....	43
4.2.3 Fahrpraxis .....	44
4.2.4 Schweregrad der Erkrankung und motorische Beeinträchtigung	44
4.2.5 Tremor.....	45
4.2.6 Dyskinesien.....	46
4.3 Einfluss der THS auf das Fahrverhalten.....	47
4.3.1 Fahrdauer.....	47
4.3.2 Fehlerquotient .....	48
4.3.3 Fehlersumme .....	48
4.4 Relevante Teilkompetenzen beim Autofahren.....	50
4.4.1 Einfluss der THS auf verschiedene Lernprozesse .....	51
4.5 Fazit.....	53
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>54</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>63</b>
7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	63
7.2 Tabellenverzeichnis .....	64
7.3 Abbildungsverzeichnis .....	65
7.4 Merkblatt und Probandeninformation.....	66
7.5 Einverständniserklärung .....	67
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>68</b>
<b>9. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>69</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Unsere Gesellschaft wird immer älter und diese Tatsache spiegelt sich in vielen Bereichen des alltäglichen Lebens wider. So wird gerade auch das Thema „Autofahren im Alter“ immer aktueller. Das Auto ist für die meisten Menschen seit ihrer Volljährigkeit eines der wichtigsten Fortbewegungsmittel. Besonders im Alter, wenn Fußwege oder die Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel zur Hürde werden, stellt die Mobilität durchs eigene Auto ein zentrales Thema dar. Auto zu fahren und somit seine Mobilität zu bewahren, steigert das Gefühl von Autonomie und Selbstbestimmtheit und trägt nachweislich zu einer höheren Lebensqualität bei [Newman and Newman 2006]. Doch bis wohin ist dieser Wunsch nach Eigenständigkeit und Mobilität vertretbar? Mit dem Alter lässt die Leistungsfähigkeit der Sinneswahrnehmung nach, die Reaktionszeit wird langsamer und motorische Fähigkeiten nehmen ab. Fakt ist außerdem, dass mit dem steigenden Lebensalter auch die neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Morbus Parkinson zunehmen und maßgeblich die Fahrkompetenz beeinflussen können [Burgard 2005; Kaußner 2007]. Wie und wann eine Fahreignung beginnt, ist in der Bundesrepublik Deutschland genau definiert, doch wann und womit endet diese? Die Beurteilung über die Fahreignung eines Verkehrsteilnehmers wird in Deutschland durch das Straßenverkehrsgesetz (StVG), die Fahrerlaubnis-Verordnung (FeV) und die Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung (BASt, 2000) geregelt. Im §2 Absatz 4 des Straßenverkehrsgesetz (StVG) heißt es: *„Geeignet zum Führen von Kraftfahrzeugen ist, wer die notwendigen körperlichen und geistigen Anforderungen erfüllt und nicht erheblich oder nicht wiederholt gegen verkehrsrechtliche Vorschriften oder gegen Strafgesetze verstoßen hat. (...)“* Zur Fahreignung bei M. Parkinson steht im Kapitel 3.9.3 der Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung: *„(...)Die Fähigkeit, Kraftfahrzeuge der Gruppe 1 sicher zu führen, ist nur bei erfolgreicher Therapie oder in leichteren Fällen der Erkrankungen gegeben. Sie setzt die nervenärztliche/neurologische und je nach den Umständen, psychologische Zusatzbegutachtung voraus.“*

Die Herausforderung besteht darin, ein Gleichgewicht zu finden zwischen einem angemessenen Sicherheitsanspruch im Verkehrssystem und dem Bedürfnis nach Mobilität des alten oder kranken Fahrers.

## 1.2 Grundlagen zum Krankheitsbild Morbus Parkinson

Der Begriff Parkinsonsyndrom umfasst eine Gruppe von Syndromen, die durch einen ähnlichen Symptomkomplex definiert sind. Die häufigste Form ist mit 75% das idiopathische Parkinson-Syndrom [Mumenthaler and Mattle 2008]. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Symptomatik und Therapie des M. Parkinson gegeben werden. Da diese Diagnose ein Einschlusskriterium für die später erläuterte Studie darstellte, werden sich die weiteren Ausführungen jeweils nur auf das Krankheitsbild des idiopathischen Parkinsonsyndrom, d.h. den M. Parkinson, beziehen. Atypische Parkinsonsyndrome wie die Multisystematrophie (MSA), Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Kortikobasale Degeneration (CBD) und die Demenz mit Lewy-bodies (DLB) sowie symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

### 1.2.1 Definition und Pathologie

Namensgeber der Parkinson-Krankheit war der britische Arzt, Apotheker und Paläontologe James Parkinson (1755-1824), der als Erster im Jahre 1817 eine Abhandlung („Essay on the Shaking Palsy“) veröffentlichte, in der er die charakteristische Symptomtrias der Krankheit, Rigor (Steifheit), Tremor (Zittern) und Akinese (Bewegungsarmut/ -starre) beschrieb [Parkinson 1817].

Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung mit insbesondere morphologischen und funktionellen Beeinträchtigungen der Basalganglien. Zu den Basalganglien als Funktionseinheit gehören die Substantia nigra, das Corpus striatum, der Globus pallidus und der Nucleus subthalamicus. Sie ermöglichen bei einem intakten Regelkreis eine Feinabstimmung der Bewegungsabläufe [Mumenthaler and Mattle 2008]. Pathomorphologisches Korrelat der Erkrankung ist der selektive Untergang der dopaminergen melaninpigmenthaltigen Ganglienzellen in der Pars compacta der Substantia nigra (SNc), des ventralen tegmentalen Feldes (VTA) und des Locus coeruleus [Forno 1996; Braak and Braak 2000].

Der relative Überschuss von Acetylcholin und Glutamat, der mit dem Dopaminmangel einhergeht, führt zu einem Überwiegen hemmender thalamo-kortikaler Effekte und ist als Ursache für verschiedene motorische Symptome, insbesondere für die Akinese und den Rigor, anzusehen. Ab einem Verlust von

circa 60% der Neuromelanin-haltigen Neurone oder einer Dopaminreduktion von circa 80% im Striatum kommt es zur Ausbildung der charakteristischen Parkinson-Symptomatik [Marsden 1990; Fearnley and Lees 1991]. Darüber hinaus kommt es teilweise auch in anderen Neurotransmittersystemen zu einer Degeneration. Ein Zelluntergang in den Raphekernen (Serotonin), dem Locus coeruleus (Noradrenalin), dem Nucleus basalis Meynert (Acetylcholin) oder dem frontalen Kortex und Hippocampus (GABA), erklärt das Auftreten vieler nicht-motorischer Symptome [Jellinger 1991]. Neben Neurodegeneration finden sich beim Morbus Parkinson in den gleichen Regionen intrazytoplasmatische neuronale Einschlüsse, die sogenannten Lewy-Körperchen. Sie sind jedoch nicht für den M. Parkinson spezifisch und kommen auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen vor [Berlit 2011].

### **1.2.2 Epidemiologie**

Die Prävalenz des idiopathische Parkinson-Syndroms liegt bei 100-200/100.000 Einwohnern in Deutschland und ist somit eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen [DGN-Leitlinien 2008]. Sie ist in Nordamerika und Nordeuropa am höchsten, in Südeuropa, Afrika und Asien am niedrigsten. Die Prävalenz des M. Parkinson ist altersabhängig und beträgt 1,4% bei den 55-Jährigen, etwa 2,0% bei den 65-Jährigen und 3,4% bei den 75-Jährigen. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Mit der Zunahme der allgemeinen Lebenserwartung in den Industrieländern ist daher mit einem Anstieg der Prävalenz des M. Parkinson zu rechnen. Umweltfaktoren toxischer oder infektiöser Natur, genetische Faktoren sowie mitochondriale Defekte werden als mögliche Ursachen diskutiert [Berlit 2011].

### **1.2.3 Klinik**

#### Motorische Kardinalsymptome

Die klassische Symptomatik des M. Parkinson zeichnet sich durch die Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Akinese aus. Sie beginnen einseitig und bleiben auch im Krankheitsverlauf asymmetrisch ausgeprägt. Je nach Ausprägungsgrad kann man drei verschiedene Dominanztypen unterscheiden. Den akinetisch-rigiden Typ (Tremor minimal), den Äquivalenztyp (alle Kardinalsymptome gleich stark ausgeprägt) und den Tremordominanten Typ (Akinese minimal) [Masuhr

and Neumann 2007]. Die posturale Instabilität, die normalerweise erst bei fortgeschrittener Erkrankung auftritt, wird in der Literatur mittlerweile oft als viertes Kardinalsymptom genannt [Jankovic 2008].

Der Tremor ist in der Regel ein agonistisch-antagonistischer Ruhetremor, hat eine Frequenz von etwa 4-6 Hertz und lässt bei zielmotorischen bzw. willkürlichen Bewegungen nach. Zusätzlich kann ein etwas höherfrequenter Haltetremor auftreten. Betroffen sind vor allem die Hände („Pillendreher-Phänomen“) und Arme, aber auch die Beine, Kopf und Unterkiefer („Rabbit-Phänomen“) [Masuhr and Neumann 2007]. Bedenklich im Hinblick auf die Fahrtauglichkeit ist, dass der Tremor affektiv beeinflusst wird und sich bei psychischer Belastung verstärkt.

Akinese, Hypokinese und Bradykinese werden oft synonym verwendet. Hierzu gehören vor allem die Starthemmung, das kleinschrittige und vornübergebeugte Gangbild, die vermehrte Anzahl von Wendeschritten beim Umdrehen, die Hypomimie, sehr wenige Spontanbewegungen, ein seltener Lidschlag, eine veränderten Schluckmotorik (und dadurch bedingten Hypersalivation), die hypophone Stimme und eine Mikrographie. Beim Gehen fällt das fehlende Mitschwingen der Arme (insbesondere auf der stärker betroffenen Seite) auf. Die Bewegungsabläufe sind verlangsamt. Besonders charakteristisch sind Start-Stopp-Probleme und Freezing-Episoden. Hierbei kommt es zu plötzlichen Bewegungsblockaden, die häufig als ein Gefühl des „Einfrierens“ erlebt werden. Ausgelöst werden diese Blockaden in verschiedenen Situationen, z.B. beim Passieren enger räumlicher Abtrennungen (eng zusammengestellte Möbel, Türschwellen) oder unter Zeitdruck. Gerade die verlangsamteten Bewegungsabläufe und Freezing-Episoden können bei Parkinson-Patienten im Straßenverkehr zu kritischen Situationen führen.

Als Rigor bezeichnet man einen pathologisch erhöhten Tonus der Muskulatur. Er äußert sich durch einen wächsernen Widerstand bei passiven Bewegungen. Ein typisches ruckartiges Nachlassen des Widerstandes bezeichnet man als „Zahnradphänomen“. Der Rigor zeigt sich anfänglich oft nur in Form von Verspannungen, Muskelschmerzen und Nackensteifigkeit. Im Verlauf entwickelt sich die für Parkinson-Patienten typische gebundene Körperhaltung mit einem vornüber gebeugten Kopf und Oberkörper, angewinkelten Armen und gebeugten Knien. Es treten Probleme beim Wenden im Bett, eine Unfähigkeit zu schnellen Bewegungen und eine gestörte Feinmotorik auf.

Die posturale Instabilität ist bedingt durch die Beeinträchtigung der Haltungs-, bzw. Stellreflexe. Nach einer plötzlichen Auslenkung sind reflektorische Ausgleichsbewegungen nicht möglich und es entsteht, insbesondere beim Wenden, eine vermehrte Fallneigung [Berlit 2011].

Die Schwere der Symptomatik kann anhand verschiedener Scores eingestuft werden. Eine immer noch übliche, jedoch sehr ungenaue Einteilung, ist die von Hoehn und Yahr (1967).

Ein sehr viel genaueres und mittlerweile standardmäßig eingesetztes Verfahren zur Einteilung der Krankheitsschwere ist die UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale), welche auch in dieser Studie zur Einstufung genutzt wurde. Diese Einteilung besteht aus 4 Bereichen: *I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; II. Aktivitäten des täglichen Lebens; III. Motorische Untersuchung; IV. Komplikationen der Behandlung.* Damit zeigt die UPDRS ein umfassendes Bild des Krankheitszustandes.

### Begleitsymptomatik

Bei vielen Patienten mit M. Parkinson treten neben den krankheitsdefinierenden motorischen Kardinalsymptomen, oftmals auch schon früh im Krankheitsverlauf, verschiedene Begleitsymptome auf. Diese nicht-motorischen Symptome sind sehr variabel, unspezifisch und nicht auf das motorische System begrenzt.

Eine 2008 veröffentlichte Studie zeigte, dass nach einem Krankheitsverlauf von 20 Jahren 83% der noch lebenden Studienteilnehmer eine Demenz entwickelt hatten. Unter ausgeprägter Tagesmüdigkeit litten 70% der Patienten und 74% wiesen Halluzinationen auf [Hely, Reid et al. 2008]. Weitere häufige kognitive Symptome sind Depression, Angststörungen und Psychosen.

Unter den vegetativen Symptomen findet man am häufigsten orthostatische Dysregulationen, Gastroparesen, Obstipation, Seborrhoe und Störungen der Thermoregulation, Miktion und Sexualfunktion. Außerdem leiden viele Patienten unter sensorischen Beschwerden in Form von Schmerzen, Dysästhesien, Störungen des Farbenkontrastsehens und des olfaktorischen Systems [Jankovic 2008]. Einige dieser fakultativen Begleitsymptome wirken sich maßgeblich auf die Fahrtauglichkeit aus und werden in diesem Zusammenhang kurz beschrieben.

Kognitive Defizite liegen oft im visuell-räumlichen und exekutiven Funktionsbereich (Fähigkeit, zielgerichtetes Verhalten zu planen, zu organisieren und zu regulieren) [Emre 2003]. Gerade für das Autofahren sind diese Fähigkeiten von außerordentlich großer Bedeutung, denn in einem ständig wechselnden Umfeld müssen innerhalb von Millisekunden Informationen abgespeichert, Entscheidungen getroffen und anschließend motorisch ausgeführt werden [Klimkeit, Bradshaw et al. 2009]. Die Gefahr einer demenziellen Entwicklung ist laut einiger Autoren bei Parkinsonpatienten bis zu sechsfach erhöht [Jankovic 2008]. Eine diagnostizierte Demenz schließt die Fahreignung der Parkinsonpatienten weitgehend aus.

Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit und plötzliche Schlafanfälle bei M. Parkinson sind seit langem bekannt und stellen auch beim Thema Fahrtauglichkeit ein Problem dar [Gjerstad, Alves et al. 2006]. Besondere Aufmerksamkeit bekam dieses Thema nach einem Bericht über acht Parkinson-Patienten, die unter Dopamin-Agonisten Schlafattacken erlitten und dadurch Verkehrsunfälle verursachten [Frucht, Rogers et al. 1999].

Das Sehvermögen ist beim Autofahren ebenfalls von zentraler Bedeutung. Zu den bei Parkinson-Patienten auftretenden Beeinträchtigungen des Sehvermögens zählen eine Verminderung der Sehschärfe, der Kontrastsensitivität und der Farbdiskrimination [Amick, Grace et al. 2007].

### **1.2.4 Therapie**

#### Therapieziele

Da Morbus Parkinson eine chronisch progrediente Erkrankung ist und die Ursachenforschung bisher erfolglos blieb, ist eine kausale Therapie nicht möglich. Die symptomatische Behandlung sollte man altersgerecht, den Lebensumständen entsprechend und effizient beginnen und folgende Therapieziele anstreben:

- Therapie von motorischen, autonomen, kognitiven und kommunikativen sowie psychiatrischen Symptomen der Erkrankung
- Erhaltung der Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens
- Verhinderung/Verminderung von Pflegebedürftigkeit
- Erhaltung der Selbstständigkeit in Familie und Gesellschaft (soziale Kompetenz)
- Erhaltung der Berufsfähigkeit
- Erhaltung/Wiedergewinn der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

- Vermeidung von sekundären orthopädischen und internistischen Begleiterkrankungen
- Verhinderung/Behandlung von motorischen und nicht motorischen Komplikationen
- Vermeidung von dopaminergen Nebenwirkungen [DGN-Leitlinien 2008]

### Medikamentöse Therapie

Die medikamentösen Therapieansätze beziehen sich auf die im Vorfeld beschriebenen Verschiebungen der drei Neurotransmitter Dopamin, Acetylcholin und Glutamat. Der wichtigste und wirkungsvollste Therapieansatz ist die Erhöhung des zur Verfügung stehenden Dopamins. Weitere Ansätze sind die Glutamat-Antagonisierung und die anticholinerge Therapie. Eine Erhöhung des Dopaminspiegels kann auf verschiedene Arten erreicht werden:

- durch die direkte L-Dopa-Substitution (Levodopa kombiniert mit einem peripheren Decarboxylasehemmer)
- durch Dopamin-Agonisten
- durch Hemmung des Dopamin-Abbaus über die Monoaminoxidase-B (MAO-B)
- durch Hemmung des Dopamin-Abbaus über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT – Hemmer nur in Kombination mit L-Dopa)

Zur Reduktion des Glutamatspiegels werden NMDA-Antagonisten eingesetzt. Das wichtigste Medikament aus dieser Gruppe ist Amantadin (PK-Merz). Es kann sowohl als Monotherapie, als auch in der Kombination mit anderen Medikamenten gegeben werden. Anticholinergika hemmen exzitatorische cholinerge Neurone, um den Dopaminmangel auszugleichen. Hauptwirkung ist eine Verringerung von Tremor und Rigor, weniger der Akinese. Darüber hinaus sind Anticholinergika auch das Mittel der Wahl bei medikamenteninduzierten Bewegungsstörungen wie beispielsweise Frühdyskinesien, allerdings sind sie bei Parkinsonpatienten mit Psychosen oder Demenz kontraindiziert.

Die medikamentöse Basisbehandlung sollte durch konservative Therapiestrategien unterstützt werden. Es sollten diätetische Maßnahmen zur Optimierung der Medikamentenresorption im Darm sowie Krankengymnastik zur Förderung von Beweglichkeit und Vorbeugung von Gelenkkontrakturen durchgeführt werden. Zur

Verbesserung der Schluck- und Sprechstörungen sollte eine logopädische Therapie erfolgen, um die Muskeln für das Stimmvolumen, die Atemtechnik und die Artikulation zu trainieren. [DGN-Leitlinien 2008; Mumenthaler and Mattle 2008; Karow and Lang- Roth 2011].

### Operative Therapie

Operative neurochirurgische Verfahren wurden bereits in den 50er-Jahren zur Behandlung von Bewegungsstörungen durchgeführt. Mit der Einführung der stereotaktischen Operationstechnik 1947 wurden diese Verfahren immer exakter, immer weniger traumatisierend und dadurch immer beliebter [Spiegel, Wycis et al. 1947]. Vor Einführung der L-Dopa-Therapie wurden jährlich tausende Parkinson-Patienten stereotaktisch operiert. Die damals klassische Therapie war die stereotaktische Läsion relevanter Kerngebiete mittels Thermokoagulation oder Alkoholinjektion. Die beiden wichtigsten Läsionsverfahren waren die Pallidotomie und die Thalamotomie. Jedoch litten die Patienten unter starken irreversiblen Nebenwirkungen wie Hemiparesen, Fazialis-Minderinnervation, Parästhesien, Verwirrtheit, Depressionen und Sprachstörungen. Als 1961 der therapeutische Nutzen von L-Dopa entdeckt und die Parkinsontherapie dadurch revolutioniert wurde, geriet die Stereotaxie vorerst wieder in den Hintergrund.

1986 entwickelten Benabid und Pollak zunächst für den essentiellen Tremor, später auch für das idiopathische Parkinsonsyndrom das Konzept einer einseitigen Thalamotomie mit kontralateraler thalamischer Stimulation. Da sich bei dieser Operationstaktik eine sofortige und reversible Tremorunterdrückung durch das stimulierte Areal zeigte, entwickelte sich daraufhin bald die bilaterale thalamische Stimulation als Therapie der ersten Wahl [Benabid, Pollak et al. 1987]. Jedoch kam dieser Therapieansatz nur bei Patienten mit einem tremordominanten Parkinsonsyndrom in Frage, denn Akinese und Rigor wurden durch die Stimulation nicht beeinflusst. Erst 1993 wurde bei einem Menschen die Tiefe Hirnstimulationen im Nucleus subthalamicus mit gutem therapeutischen Effekt auf Rigor und Akinese durchgeführt [Pollak, Benabid et al. 1993; Benabid, Le Bas et al. 2003].

### 1.3 Tiefe Hirnstimulation

In den ersten 5 – 10 Jahren der Erkrankung, der so genannten Honeymoon-Phase, ist die motorische Symptomatik medikamentös sehr gut behandelbar. Auch wenn die Krankheitsprogression nicht vollständig gebremst werden kann, können die Patienten lange in ihrem Krankheitsstadium gehalten werden. Nach dieser Zeit treten durch die langjährige L-Dopa-Gabe häufig Komplikationen auf. Es kommt zu dem so genannten L-Dopa-Langzeitsyndrom, welches mit Wirkungsfluktuationen, Psychosen und Verwirrtheitszustände einhergeht.

Hypokinetische Wirkungsfluktuationen im Sinne von End-of-dose-Akinesien, Freezing-Episoden und On-/Off-Phänomenen treten ebenso wie hyperkinetische Wirkungsfluktuationen in Form von Dyskinesien auf. Diese sind teilweise nicht vorhersehbar und daher sehr belastend [Gerlach and Riederer 2003]. Wenn die Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie ihren therapeutischen Nutzen übersteigen, muss über alternative Therapieverfahren nachgedacht werden. Verschiedene Studien belegen, dass durch eine Tiefe Hirnstimulation (THS) auch in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium wieder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann [Deuschl, Schade-Brittinger et al. 2006]. Off-Symptome lassen sich um 50-70% verbessern und durch die nach Stimulation mögliche Medikamentenreduktion können L-Dopa induzierte Dyskinesien deutlich reduziert werden. Erste 5-Jahres-Studien über die Nucleus subthalamicus (STN)-Stimulation, zeigen eine anhaltende Wirkung.

Schwere Komplikation und Letalität bei Operation sind mit 0,5% - 3% gering und perioperative reversible Komplikationen liegen unter 5%. Als sehr störend wird jedoch empfunden, dass sich die Parkinson-Dysarthrie postoperativ häufig deutlich verschlechtert [Krack, Batir et al. 2003; Kleiner-Fisman, Herzog et al. 2006; Liang, Chou et al. 2006; DGN-Leitlinien 2008].

Das Interesse an der THS hat seit 1993 rasant zugenommen und wird bereits auch als Therapieform für andere Krankheitsbilder angewandt, beispielsweise zur Behandlung von Dystonien [Coubes, Roubertie et al. 2000] oder auch bei psychiatrischen Indikationen wie schweren Depressionen, Zwangsstörungen oder Tics [Benabid 2003; Krauss and Volkmann 2004; Hamel 2005].

### **1.3.1 Indikationskriterien bei M. Parkinson**

Verschiedene Faktoren spielen für den Therapieerfolg durch eine Tiefe Hirnstimulation eine Rolle und bei weitem nicht jeder Patient profitiert von diesem Eingriff. Somit ist eine sorgfältige Indikationsstellung von großer Bedeutung. Die Indikation zur Tiefen Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinsyndrom ist laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) dann gegeben, wenn hypo- oder hyperkinetischen Wirkungsfluktuationen anderweitig nicht mehr zu therapieren sind, bei medikamentös nicht beherrschbarem Tremor oder bei Gefahr der Psychoseausbildung unter Therapie mit Dopaminergika. Darüber hinaus sollte bei der Indikationsstellung darauf geachtet werden, dass:

- der Patient den voraussichtlich größten Nutzen aus dieser Behandlung zieht
- bei dem Patienten dieser Nutzen voraussichtlich über einen langen Zeitraum anhält
- der Patient physisch, kognitiv und emotional in der Lage ist, die Prozedur der THS und die regelmäßige Nachbetreuung zu bewältigen

Voraussetzungen für die Operation sind ein positiver L-Dopa-Test (da mit Ausnahme des Tremors, nur die Symptome gelindert werden können, die auch auf eine L-Dopa-Behandlung ansprechen), schwere objektive Beeinträchtigungen, das Fehlen anderer schwerer Allgemeinerkrankungen einschließlich Depressionen und Demenz, und eine allgemeine Operationsfähigkeit [Hamel 2005; Lang, Houeto et al. 2006; DGN-Leitlinien 2008].

### **1.3.2 Funktionsweise und operatives Vorgehen**

Der genaue Wirkungsmechanismus der Tiefen Hirnstimulation ist bis heute noch nicht vollständig verstanden. Klinisch zeigt sich, dass eine Stimulation mit Frequenzen von über 100 Hertz einen inhibitorischen Effekt auf das jeweilige Gehirnareal ausübt und somit eine vergleichbare Wirkung hat wie eine operative Läsion.

In den meisten Fällen wird der Nucleus subthalamicus (STN) als Zielpunkt ausgewählt. Doch bei im Vordergrund stehenden Dyskinesien kann eine Stimulation im Globus pallidus internus (GPi) bzw. bei tremordominantem Parkinsonsyndrom im Nucleus ventralis intermedius (VIM) des Thalamus in Betracht gezogen werden.

Zur Erklärung der Wirkungsmechanismen der THS werden verschiedene Thesen diskutiert. Als wichtigste seien die Aktivierung inhibitorischer und/oder exzitatorischer Afferenzen des stimulierten Nucleus sowie die Kerninhibition durch Blockierungseffekt oder Potentialänderung der Membran genannt [Beurrier, Bioulac et al. 2001].

Nach der präoperativen Phase, in der die Indikationsstellung im Vordergrund steht, schließt sich die Operationsvorbereitung an. Die THS ist ein stereotaktisches Verfahren und mit Hilfe eines am Patientenkopf fixierten Stereotaxierrahmens wird während der Bildgebung ein Koordinatensystem für die späteren Zielpunktberechnungen erstellt. Intraoperativ werden physiologische Tests zur genauen Lokalisierung des Zieles vorgenommen. Das Anlegen des Stereotaxierings, die Bildgebung sowie die Elektrodenimplantation erfolgen meist beim wachen Patienten. Die Operation selbst beginnt mit der Trepanation in Form eines kleinen Bohrlochs, über das Mikroelektroden in die Zielstruktur platziert werden. Dabei können bestimmte, für das jeweilige Kerngebiete spezifische, Entladungsmuster abgeleitet und somit die Lokalisation bestätigt werden. Es folgt eine Teststimulation und die Begutachtung des Effekts auf Zielsymptome und Nebenwirkungen. Dann wird die Makroelektrode zur permanenten Stimulation implantiert.

Bei der Implantation des Impulsgenerators in eine subkutane Tasche auf dem Musculus pectoralis und des subkutan verlaufenden Verbindungskabels, ist der Patient voll narkotisiert. Diese Operation wird entweder direkt im Anschluss oder einige Tage später durchgeführt [Krauss and Volkmann 2004; Hamel 2005; Benabid, Chabardes et al. 2009].

### **1.3.3 Nebenwirkungen der STN - Stimulation**

Wie alle operativen Eingriffe ist auch die THS mit Komplikationen und Nebenwirkungen behaftet. Eingeteilt werden sie in operative-, implantatbedingte-, und therapiebedingte Komplikationen. Auf eine Auflistung aller möglichen Risiken wie beispielsweise intraoperative Krampfanfälle, intrakranielle Blutungen, Infektionen etc. wird hier verzichtet. Von Interesse sind im Rahmen dieser Arbeit insbesondere therapiebedingte Nebenwirkungen, die sich auf Lebensqualität und speziell auf die Fahrtauglichkeit auswirken können.

---

Durch die Nähe der Elektroden mit den Stimulationskontakten zu vielen funktionell wichtigen Nervenbahnen können verschiedene stimulationsbedingte Nebenwirkungen beobachtet werden, welche die Verkehrssicherheit gefährden könnten. Einige Patienten klagten über Doppelbilder, bei anderen wurde ein Blepharospasmus beobachtet. Durch die Reduktion der Medikation trat bei einem geringen Anteil der Patienten ein Restless-Leg Syndrom auf [Krauss and Volkmann 2004].

Häufigere, jedoch für die Fahrkompetenz weniger relevante Nebenwirkungen, sind eine vermehrte Hypophonie und Dysarthrophonie. Charakteristisch ist außerdem eine starke Gewichtszunahme im ersten Jahr. Ein Großteil der stimulationsbedingten Effekte ist jedoch reversibel und in den meisten Fällen auf eine suboptimale Position oder Einstellung der Elektroden zurückzuführen [Benabid, Chabardes et al. 2009]

Des Weiteren sind die psychiatrischen Folgen der Tiefen Hirnstimulation zu nennen. Abshagen veröffentlichte 2004 eine Dissertation zu diesem Thema mit dem Ergebnis, dass eine Stimulation des Ncl. subthalamicus mit dem Auftreten von Manien, Psychosen und Depressionen einher gehen kann [Abshagen 2006]. Ob und wie die Tiefe Hirnstimulation, im positiven oder im negativen Sinne, die Fahrkompetenz beeinflussen kann, ist Gegenstand der Forschung.

## 1.4 Zielsetzung der Arbeit

Wie bereits in der Einführung beschrieben, gewinnt das Thema Fahrtauglichkeit bei M. Parkinson immer mehr an Brisanz. Vermehrte Aufmerksamkeit in der empirischen Forschung bekam es 1999 durch einen Bericht über acht Parkinson-Patienten, die durch plötzliche „Schlafattacken“ Verkehrsunfälle verursachten [Frucht, Rogers et al. 1999]. Seit dem wurden zahlreiche Studien über Fahrkompetenz bei M. Parkinson veröffentlicht und es zeigte sich, dass Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen durchweg schlechter abschnitten [Kaußner 2007]. Defizite zeigten sich in:

- ihrer Unfallbelastung [Dubinsky, Gray et al. 1991]
- ihren Leistungen im Realverkehr [Heikkila, Turkka et al. 1998; Wood, Worringham et al. 2005]
- ihren Leistungen in der Fahrsimulation [Lings and Dupont 1992; Zesiewicz, Cimino et al. 2002]

Ein neues Thema sind jedoch die Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation auf die Fähigkeiten, die für das Autofahren benötigt werden. Zu diesem Thema gibt es bislang keine Untersuchungen. Es ist anzunehmen, dass Patienten auch nach einer THS Operation Auto fahren, sofern sie es vorher getan haben. Möglicherweise beginnen sie auch mit verbesserter Motorik wieder mit dem Autofahren, dass aufgrund der Einschränkungen zuvor nicht mehr möglich war. Bringt die THS, die nach Einführung von L-Dopa als nächste große Revolution in der Parkinsontherapie gilt, auch in Bezug auf dieses Thema Fortschritte? Hierzu gibt es bislang keine Studien. Diese Arbeit untersucht den Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf die Fahrleistung im Fahrsimulator. Die Fahrfähigkeit ist dabei neben der Motorik auch von komplexen Interaktionen perzeptueller, kognitiver und motorischer Prozesse abhängig. Hierfür wurde eine Fahrsimulation mit 28 Parkinson-Patienten nach erfolgreicher Elektrodenimplantation im Nucleus subthalamicus durchgeführt. Anschließend wurden randomisierte Strecken auch ohne aktive Stimulation sowie unter L-Dopa-Einfluss gefahren. Ziel dieser Arbeit ist es, den möglichen Effekt der THS darzustellen und vergleichend zum Effekt von L-Dopa zu analysieren.

## 2. Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv wurde überwiegend aus der zertifizierten Spezialambulanz für Bewegungsstörungen des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf rekrutiert. Alle Probanden wurden im Vorfeld über die geplante Testung aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung wurde eingeholt. Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission Hamburg (Ethikkommission Ärztekammer Hamburg, Humboldtstr. 67a, 22083 Hamburg, Studienprotokoll PV3557) genehmigt. Insgesamt wurde das Fahrverhalten von 28 Probanden mit Morbus Parkinson nach erfolgreicher Elektrodenimplantation im Nucleus subthalamicus getestet. Fünf Probanden mussten aus der Auswertung aufgrund eines vorzeitigen Abbruchs der Fahrsimulation herausgenommen werden. Als Grund für den Abbruch der Fahrsimulation wurde zum Teil ein ausgeprägtes Übelkeitsempfinden angegeben. Dieses Phänomen wird auch als Simulatorkrankheit/ Simulatorübelkeit bezeichnet. Es beschreibt ein Gefühl der Übelkeit, welches durch eine Täuschung der Sinnesorgane zustande kommt, da die wahrgenommenen optischen Bewegungen nicht den kinästhetisch erlebten Bewegungen entsprechen [Kraft 2010].

In die Auswertung wurden schließlich 23 Probanden mit einem Durchschnittsalter von  $62.2 \pm 8.0$  Jahren eingeschlossen. 82 Prozent hiervon waren Männer. Alle Probanden besaßen einen gültigen Führerschein und wurden hinsichtlich ihrer Fahrpraxis in drei Gruppen eingeteilt. Probanden, die innerhalb der vergangenen drei Jahre mehr als 30 Minuten pro Woche Auto fuhren, wurden als erfahrene Fahrer eingestuft. Sechzehn der 23 Probanden wurden dieser Gruppe zugeordnet. Drei Probanden gaben an, aufgrund der Krankheit und Operation seit weniger als einem Jahr sowie vier Probanden seit über einem Jahr nicht mehr Auto gefahren zu sein.

Vor der Fahrsimulation wurde eine signifikante Gesichtsfeld- und Visusminderung sowie eine mittelgradige bis fortgeschrittene dementielle Entwicklung, ausgeschlossen. Dies waren Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie. Die Kognition wurde bei jedem Probanden mittels Mini-Mental State Examination (MMSE) und Parkinson-Demenz Neuropsychometric Assessment (PANDA) getestet. Der Schweregrad der Erkrankung wurde nach Hoehn und Yahr bemessen und lag im Durchschnitt im Stadium  $3.0 \pm 0.8$ . Zur exakteren Einteilung wurde des

Weiteren die Punktzahl in der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ermittelt. Hier ergab sich eine durchschnittliche UPDRS von 33 Punkten im Gesamtscore.

## 2.2 Fahrsimulator

Das Cockpit des Fahrsimulators wurde der Ausstattung eines durchschnittlichen Automatik-PKWs nachempfunden. Es beinhaltete einen Fahrersitz, Lenkrad, Blinker, Gas- und Bremspedal (VW Golf, model 2007, Simutec, Bremen). Die Daten von Lenkrad, Gas- und Bremspedal wurden mit dem Programm Device Monitoring Studio aufgezeichnet und anschließend mittels der Auswertungs-Software Interact dargestellt.

Die verschiedenen Verkehrssituationen wurden mit einem Beamer (BenQ MP 777™ colour Beamer; Projektionssystem DLP® von Texas Instruments; Physikalische Auflösung XGA 1024 x 768) dargestellt. Die eingesetzte Leinwand war ca. 1,70m breit und ca. 1,50m hoch. Der Abstand zwischen dem Auge des Probanden und der Leinwand wurde mit 140 cm bemessen, bei einem visuellen Winkel von horizontal  $\pm 40^\circ$  und vertikal  $\pm 15^\circ$ . Zur Fahrsimulation wurde ein professionelles Fahrschul-Übungssystem genutzt. Die Hard- und Software erfüllten die EU-Richtlinien des Kraftfahrerqualifikationsgesetzes.

Kopf-, Gesichts-, Augenbewegungen und Blickrichtung wurden mittels zweier Kameras aufgezeichnet und über das Softwareprogramm Facelab verarbeitet. Hierfür wurden 2 Point Grey Flea Kameras genutzt. Sensor Typ: FLEA-BW Sony 1/3" CCD, mono ICX424AL Diese waren über eine Fire Wire (IEEE-1394b) mit dem PC verbunden.

Mittels drei Infrarot-Pods wurde die zur Aufzeichnung der Kopf- und Gesichtsbewegungen benötigte Beleuchtung sichergestellt. Die Infrarot-Pods bestehen aus je 6 HDL-4220 LEDs mit einer Wellenlänge von 875 nm und einer Abstrahlung von 30 Grad. Strahl: 5 mm; Strahlungsleistung: 38 mW; Strahlungsintensität: 76 mW/sr. Sie werden mit 100 mA Strom betrieben und sind nach IEC 60825-1 V1.2 Standard unbedenklich solange sie mehr als 27,9 mm vom Auge entfernt sind. Dies war bei unserem Versuchsaufbau mit einer minimalen Entfernung von > 500 mm stets gegeben. Der Einsatz dieser Infrarot Beleuchtung und der infrarot empfindlichen Kameras war notwendig, da wegen des Beamers stets im leicht abgedunkelten Raum gefahren und gemessen wurde.

## 2.3 Software

### 2.3.1 Facelab, 4.54 Vers.2009

Die Software faceLAB ist ein Programm zur Aufzeichnung von freien Kopf-, Gesichts- und Augenbewegungen im Raum. Es ist ein Produkt des 2000 gegründeten Technologie- Unternehmens "Seeing Machines". Mit Hilfe von zwei Kameras konnte die Augen-Kopf-Blick-Koordination während einer Simulationsfahrt erfasst und analysiert werden. Tabelle 1 zeigt die mögliche Datenerfassung durch die Software.

Head data	Head position Head rotation
Eye data (for each eye)	Eye position Eye rotation Pupil diameter Eye vergence distance Saccade events
Eyelid data (for each eyelid)	Blink events Blink frequency Blink duration Eyelid aperture PERCLOS fatigue metric
Facial feature data	Eyelid behavior Lip behavior
Timing data	Experiment frame number
Head Rotations	Tracking and recovery up to +/- 90° around the y-axis Tracking and recovery up to +/- 45° around x-axis
Gaze Rotations	Eye rotations of up to +/- 45° around the y-axis Eye rotations of up to +/- 22° around the x-axis
Head Box	Horizontal tracking range up to 0.35m (13.8") Vertical range up to 0.23m (9") Distance range up to 0.6m (23.6")
Tracking Accuracy	Typical static accuracy of head measurement within +/- 1mm of translational error and +/- 1° of rotational error Typical static accuracy of gaze direction measurement 0.5-1° rotational error

Tabelle 1: mögliche Datenerfassung durch die Software faceLAB

---

Die Kopf-, Blick- und Augen-Daten wurden gespeichert und sollen in den geplanten Folgestudien ausgewertet werden.

### **2.3.2 Device Monitoring Studio**

Device Monitoring Studio ist eine Software zur Überwachung, Protokollierung und Analyse von Daten, die über PC-Schnittstellen erfasst werden. Unterstützt werden USB, serielle und parallele Schnittstellen sowie Netzwerk-Anschlüsse. Die erfassten Daten können in Echtzeit betrachtet und in diversen Formaten abgespeichert werden. Die Software wurde genutzt, um die Daten des Fahrsimulators (Lenkrad, Gas, Bremse, Blinker) aufzuzeichnen und zu speichern.

### **2.3.3 NTP- Fasttrack**

Während der Fahrsimulation wurden verschiedene Daten von mehreren Computern aufgezeichnet. Um diese Daten zur Analyse abgleichen zu können, musste die Aufnahmezeit exakt übereinstimmen. Mittels NTP Fasttrack, einer Software zur Synchronisierung der Uhren mehrerer Computer, konnte bei der Aufnahme eine zeitliche Genauigkeit im Mikrosekundenbereich erreicht werden.

### **2.3.4 Cam Studio 2.5**

Mit der Software CamStudio können Bildschirm- und Audio-Aktivität auf dem Computer aufgezeichnet und als AVI-Video-Dateien abgespeichert werden. Dieses Programm wurde genutzt, um die visuelle Fahrsimulation in einem Fahrschulprogramm aufzuzeichnen. Anschließend wurde die Videodatei gemeinsam mit den Daten der Programme faceLAB und Device Monitoring Studio dargestellt.

### **2.3.5 3D Fahrschule Besier**

Die Fahrsimulation wurde mit Hilfe des Programms 3D Fahrschule Besier visualisiert. In diesem Fahrschul-Programm wurde eine Teststrecke innerhalb einer Kleinstadt durchfahren und die Route verbal vorgegeben. Innerhalb dieser Teststrecken wurde darauf geachtet, typische Schlüssel-Situationen des

Straßenverkehrs zu durchfahren. Das Fahrschul-Programm erfüllte die EU-Richtlinien des Kraftfahrerqualifikationsgesetzes.

### **2.3.6 Mangold Interact / Dataview**

Interact ist ein Programm der Firma Mangold um Daten aus videogestützter Beobachtung oder live Beobachtung qualitativ und quantitativ auszuwerten.

Nach Abschluss der Datenaufzeichnung erfolgte mit Interact die Analyse und Fehlerkodierung der gesamten Fahrsimulation. Das Programm Dataview diente dabei zur graphischen Darstellung der durch faceLAB und Device Monitoring Studio aufgezeichneten Daten. Zur genaueren Analyse wurden anschließend die fortlaufenden Graphen z.B. der Gas- / Bremssignale zusammen und zeitgleich mit der Videodatei dargestellt und ausgewertet.

## **2.4 Probanden- Untersuchungen vor Fahrsimulation**

### **2.4.1 Visus-/ Gesichtsfeldprüfung**

Die Sehschärfe (Visus) jedes einzelnen Auges wurde mittels einer Sehtafel bestimmt. Die Untersuchung des Gesichtsfeldes erfolgte grob orientierend mit Hilfe der sogenannten Fingerperimetrie. Hierfür sitzt der Untersucher dem Patienten gegenüber. Der Patient fixiert mit einem Auge die Nase des Untersuchers während das andere Auge zugehalten wird. Nun bewegt der Untersucher seine Hand von der Seite aus in Richtung Gesicht. Dies geschieht in jedem Quadranten des Gesichtsfeldes. Sobald der Patient die Hand des Untersuchers sieht, gibt er ein Zeichen. Somit kann der Bereich des Gesichtsfeldes überprüft und z.B. eine Hemianopsie oder Quadrantenanopsie erfasst werden [Masuhr and Neumann 2007].

### **2.4.2 Demenzscreening**

#### Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Dieser Test wurde 1975 von Folstein entwickelt und dient der diagnostischen Verifizierung und Abklärung von kognitiven Defiziten, sowie zu deren Verlaufsbeobachtung [Folstein, Folstein et al. 1975].

Der Tests dauert ca. 15 Minuten und geht überwiegend auf die Orientierung, Merkfähigkeit, Frischgedächtnis, Rechnen und Buchstabieren ein. Es gibt einen Handlungs- und einen visuell-konstruktorischer Teil. Dieser Testverfahren ist zwar sehr sensitiv, jedoch nicht sehr spezifisch.

#### Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)

Da kognitive Defizite bei Patienten mit M. Parkinson bei herkömmlichen Screeningverfahren häufig übersehen werden, empfiehlt es sich hier den PANDA-Test durchzuführen. Der PANDA-Test wurde explizit zur Erfassung einer dementiellen Entwicklung bei Parkinsonpatienten entwickelt [Kalbe, Riedel et al. 2007]. Hier werden in 5 Untertests die bei Parkinson-Patienten häufig betroffenen Funktionen überprüft. Erfasst werden damit Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Wortflüssigkeit und exekutive Funktionen, das visuell-räumliche Vorstellungsvermögen sowie Stimmung, Antrieb und Interesse.

Die maximale Punktzahl beträgt 30. Bei <18 Punkten liegt eine kognitive Beeinträchtigung vor, bei <15 Punkten ist eine dementielle Entwicklung wahrscheinlich. [Kalbe, Calabrese et al. 2008]

### 2.4.3 Schweregrad des M. Parkinson

#### Schweregrade des Parkinson-Syndroms nach Hoehn und Yahr

Rating-Skalen werden zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung sowie zur Verlaufs- und Therapiekontrolle eingesetzt. Die gebräuchlichste ist die Skala nach Hoehn und Yahr, die zur groben Erfassung und Einteilung der klinischen Symptomatik dient [Hoehn and Yahr, modifizierte Fassung von 1987]. Die Einteilung erfolgt in fünf Stadien von leichter bis schwerster Symptomatik.

Stadium 0	Keine Symptomatik
Stadium 1	Unilaterale Symptomatik
Stadium 1,5	Unilaterale und axiale Beteiligung
Stadium 2	Beidseitige Symptome ohne posturale Störungen
Stadium 2,5	Leichte beidseitige Symptomatik mit leichter Haltungsinstabilität
Stadium 3	Leichte bis mäßige beidseitige Symptomatik, mäßige Haltungsinstabilität, keine Hilfsbedürftigkeit bei Alltagsverrichtungen
Stadium 4	schwere Symptomatik, Hilfebedürftig, Geh- und Stehfähigkeit noch gegeben.
Stadium 5	Sehr schwere Symptomatik, deutliche Hilfsbedürftigkeit, Patient ist auf den Rollstuhl angewiesen oder Bettlägerig

*Tabelle 2: Einteilung der Krankheitsschwere nach Hoehn und Yahr (modifizierte Fassung 1987)*

#### Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Die umfangreiche "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (UPDRS) wurde 1987 von dem Amerikaner Stanley Fahn publiziert. Sie dient hauptsächlich der Verlaufsbeurteilung bei Parkinsonpatienten und ist unterteilt in die Bereiche Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und die Motorik. Der Test zielt somit darauf ab, neben den motorischen Leitsymptomen auch typische Begleitsymptome wie Demenz, Psychosen, Depressionen und vegetative Störungen sowie Komplikationen im Rahmen der Therapie zu erfassen [Tumas, Rodrigues et al. 2008]. Mit der in vier Teile untergliederten UPDRS kann der Patienten sowohl im „On-“ als auch im „Off-Zustand“ beurteilt werden. Die Ergebnisse der UPDRS erhält der Untersucher durch

die Anamnese, Beobachtung und Untersuchung des Patienten wobei die maximale Punktzahl von 199 eine massive Einschränkung anzeigt [Goetz, Stebbins et al.].

## 2.5 Versuchsablauf

Der/ die Proband/in wurde gebeten, sich am Morgen, nach Einnahme der üblichen Morgenmedikation und einem leichten, annähernd proteinfreien Frühstück, im Labor einzufinden. Vor Beginn der Fahrsimulation erfolgten die bereits im Vorfeld beschriebenen Untersuchungen. Der Schweregrad der Erkrankung wurde mit der Hoehn und Yahr- Skala und der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) definiert. Anschließend erfolgte ein Kognitionsscreening mittels MMST und PANDA. Die Gesichtsfeldprüfung erfolgte grob fingerperimetrisch, die Visusprüfung jeweils monokulär mit einer Sehtafel. Nach Überprüfung der schriftlichen Einverständniserklärung wurde der/ die Proband/in gebeten, im Fahrsimulator Platz zu nehmen. Anschließend erfolgte die richtige Positionierung und Erstellung eines Gesichtsmodells mittels FaceLab. Mit der Justierung der Infrarot-Pods sollte eine optimale Ausleuchtung des Gesichtes erreicht sowie mögliche Spiegelungen bei Brillenträgern vermieden werden. Nach Kalibrierung konnte die freie Blick-, Augen- und Kopfkoordination im Raum mit der FaceLab-Software erfasst und aufgezeichnet werden.

Nun wurde dem/ der Probanden/in die Handhabung des Simulators (Lenkrad, Pedale, Blinker) erläutert und eine Probefahrt auf einem virtuellen Parkplatz durchgeführt. Diese Fahrt ging nicht in die Wertung mit ein. Um ein Gefühl für den Simulator zu entwickeln, wurden unter Aufsicht Fahrmanöver wie Vollgas, Vollbremsung, scharfe Kurven und Slalom trainiert. Sobald sich der/ die Proband/in mit dem Simulator vertraut gemacht hatte und sich sicher fühlte, wurde die Probefahrt beendet.

Anschließend wurde die Fahrsimulation mit drei randomisierten urbanen Test-Strecken unter verschiedenen therapeutischen Konditionen durchgeführt. Während der ersten Fahrt sollte eine therapeutische „real life“ Situation hergestellt werden. Der/ die Proband/in sollte die Testfahrt unter optimalen Bedingungen (Einnahme der Morgenmedikation und THS) durchlaufen, um seinen /ihren durchschnittlichen Alltagszustand zu simulieren.

Vor Beginn der Simulation wurde er/ sie gebeten, sich zu konzentrieren, vorsichtig, aber zügig zu fahren und sich an die Verkehrsregeln zu halten. Die Strecke wurde mündlich vorgegeben. Hier wurde darauf geachtet, standardisierte Verkehrsschlüssel-Situationen zu durchfahren, z.B. rechts/ links an einer Kreuzung abbiegen, eine Kreuzung überqueren, in den Verkehr integrieren, in einen Kreisverkehr ein- und ausfahren, auf eine rote Ampel hinter einer scharfen Kurve zu achten und anzuhalten, Geschwindigkeitsbegrenzungen einzuhalten sowie die Straße überquerende Fußgänger und Gegenverkehr zu beachten.

Für die zweite Testfahrt wurde die STN-Stimulation abgeschaltet, so dass die Probanden lediglich unter Einfluss ihrer morgendlichen Basismedikation standen. Diese Testfahrt wurde durchgeführt um eine Kontrollgruppe zu erstellen, mit welcher anschließend die weiteren Testfahrten und somit der Einfluss der verschiedenen therapeutischen Optionen auf die Fahrfertigkeit verglichen werden konnte. Auf die Durchführung einer Fahrsimulation im kompletten „Off“ wurde verzichtet, da diese unserer Meinung nach, für die Aussagekraft der Ergebnisse nicht ausschlaggebend war. Viel mehr stand die Idee im Vordergrund, eine „real life“- Situation herzustellen und Bedingungen zu schaffen, die der Situation im Alltag annähernd entsprachen. Ein weiterer Aspekt war, dass unter ambulanten Bedingungen ein Aussetzen der Basismedikation nicht realisierbar gewesen wäre.

Bei der dritten Testfahrt blieb die STN-Stimulation abgeschaltet und es erfolgte die zusätzliche Einnahme von löslichem L- Dopa (Madopar LT <sup>TM</sup>) in einer 1,5-fachen Dosierung der individuell üblicherweise benötigten L- Dopa Dosis, um den klinischen "ON" Status zu erreichen. Hierdurch sollte der/ die Proband/in klinisch in einen mit der STN-Stimulation vergleichbaren Zustand gebracht werden.

Zur Vereinfachung werden die Testfahrten unter den drei verschiedenen therapeutischen Bedingungen im folgenden Text nur noch als THS-ON (STN-Stimulation AN und Basismedikation), THS-OFF (Kontrollgruppe, STN-Simulation AUS und Basismedikation) sowie LD (STN-Simulation AUS und L-Dopa-Äquivalenzdosis) bezeichnet.

Zwischen den einzelnen Testfahrten wurde eine 30-minütige Pause eingehalten. Vor jeder Fahrsimulation wurde erneut der motorische Zustand des/ der Probanden/in mittels UPDRS Teil III ermittelt. Nach der Einnahme der L-Dopa-Äquivalenzdosis sollte eine annähernd gleiche UPDRS-Punktzahl erreicht werden, um die Fahrleistungen in Bezug auf die unterschiedliche Wirkung der STN-Stimulation und L-Dopa zu vergleichen und um Verzerrungen durch unterschiedliche motorische Reaktion zu vermeiden. Der gesamte Versuchsablauf hatte eine Dauer von ca. 2,5 Stunden.

Nach Verabschiedung des/ der Probanden/in wurde mittels der Software Mangold-Interact die Anzahl der Fahrfehler gezählt und der Schweregrad der Fehler gemäß der Tabelle 3 bewertet.

LEICHTE FEHLER	MITTLERE FEHLER	SCHWERE FEHLER	SEHR SCHWERE FEHLER
> 20km/ h zu langsam	> 10 km/h zu schnell	> 20 km/h zu schnell	Unfall mit Personenschaden
Fehleinschätzung des Sicherheitsabstandes	Fehler bei Bedienung von Gas und Bremse –	Rote Ampel überfahren	
Fehler der Fahrspureinhaltung	Fehler der Blinkersetzung - (Blinker nicht/ falsch gesetzt)	Fahren auf der Gegenfahrbahn	
Langes Zögern an Kreuzungen	Unerlaubtes Abbremsen/ Anhalten	Stopp-Schild überfahren	
	Fehlerhaftes Abbiegen (Spurwechsel/ Nutzung der Gegenfahrbahn)	Unfall	
	Grobe Missachtung der Vorfahrtsregelung		

Tabelle 3: Definition und Schweregrad der Fahrfehler

Die Fahrfehler wurden mit Hilfe des Handbuches für die Praktische Fahrprüfung [Bundesministerium für Verkehr 2008] definiert. Anschließend wurden folgende Daten analysiert:

### Fahrdauer

- Gesamt: jeweils von einem bestimmten Startpunkt bis zu einem festgelegten Endpunkt in Sekunden gemessen
- Dauer des fehlerhaften Fahrens: Zeit in Sekunden, in der nicht gemäß der Straßenverkehrsordnung gefahren wurde. Hierfür wurde nur die Dauer eines Fahrfehlers berechnet, unabhängig von Schwere oder Häufigkeit.

### Fahrfehler

- Schweregrad, gemäß obiger Tabelle 3, unterteilt in leicht, mittel, schwer, sehr schwer
- Fehlerquotient: errechnet aus der Anzahl der Fehler (unabhängig des Schweregrades) pro Minute Fahrzeit
- Fehlersumme: errechnet aus Qualität und Quantität der Fehler. Für einen leichten Fehler, wurde je ein Fehlerpunkt berechnet. Mittlere Fehler wurden mit zwei Fehlerpunkten bewertet, schwere mit drei und sehr schwere Fehler mit vier Fehlerpunkten.

## **2.6 Statistik**

Der Einfluss von z.B. Alter oder Kognition auf die Fahrtüchtigkeit wurde durch die Spearman-Rangkorrelation geschätzt. Des Weiteren wurden mit dem t-Test und der Kovarianzanalyse (ANOVA) gerechnet.

"Mixed model"-Analysen wurden durchgeführt, um den Einfluss der verschiedenen therapeutischen Konditionen auf die Fahrtüchtigkeit zu untersuchen, da dieses Modell eine Heteroskedastizität (unterschiedliche Streuung innerhalb einer Datenmessung) zwischen den verschiedenen Bedingungen ermöglicht.

Hier konnten auch der UPDRS-III-Score sowie Probandencharakteristika wie Alter, Kognition und Fahrpraxis als Kovarianten berechnet werden.

### 3. Ergebnisse

Es wurden die Fahrleistungen der Patienten mit implantierten Elektroden im Nucleus subthalamicus zur THS unter 3 therapeutischen Bedingungen untersucht: 1. Mit Stimulation „an“ (THS-ON), 2. mit Stimulation „aus“ (THS-OFF) und 3. bei weiterhin ausgeschalteter Stimulation, aber nach Gabe von einer Äquivalenzdosis L- Dopa (LD).

#### 3.1 UPDRS III

Um eine rein motorische Verbesserung als Ursache für verbessertes Fahrverhalten auszuschließen, wurde vor jeder Fahrt die Motorik mit Hilfe der UPDRS III bewertet.

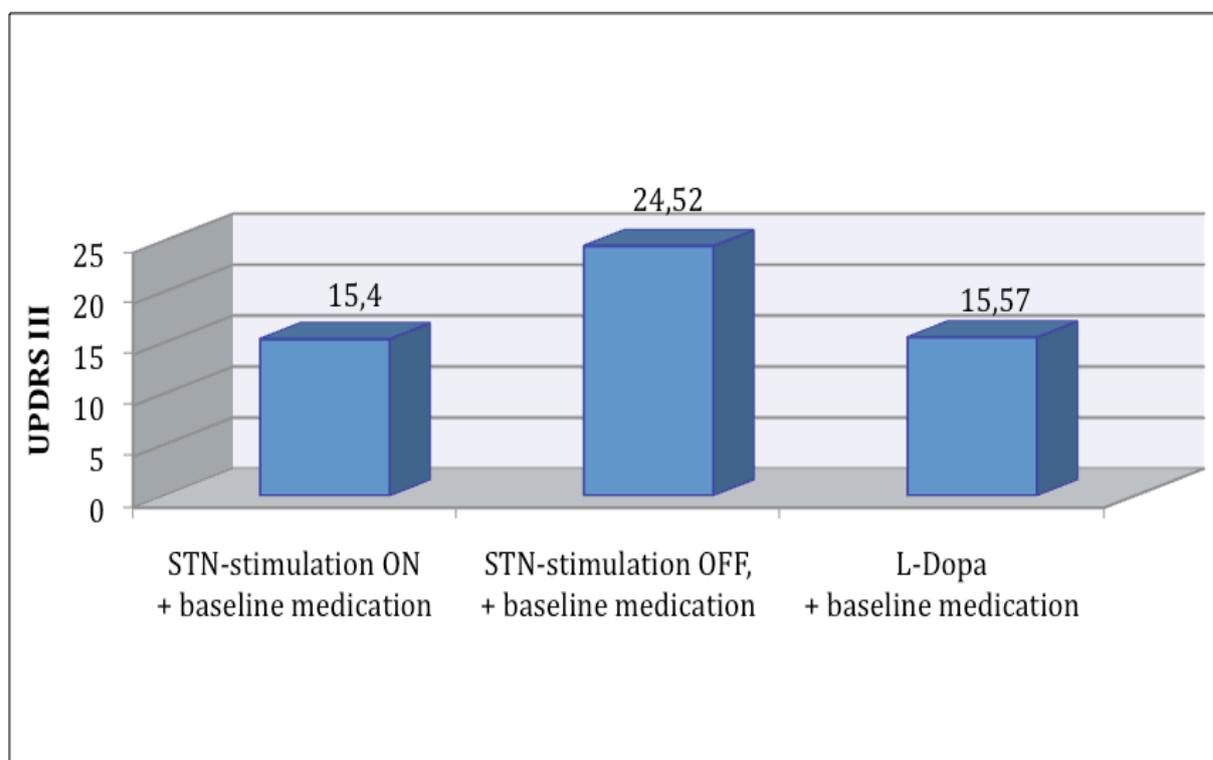


Abbildung 1: UPDRS III

Graphisch ist dargestellt, dass mit Hilfe der STN-Stimulation sowie mit der zusätzlichen L- Dopa Medikation durchschnittlich ein vergleichbar positiver Effekt auf die Motorik erzielt werden konnte. Dieser war signifikant besser im Vergleich zur Bedingung THS-OFF ( $p < 0.001$ ). Unter der Bedingung THS-ON wurde ein Median von 13 bei einer Standardabweichung von 9,03 errechnet. Unter der Bedingung LD ergab sich ein Median von 15 bei einer Standardabweichung von 4,94. In der

Bedingung THS-OFF wurde ein Median von 23 bei einer Standardabweichung von 6,56 erreicht (Tabelle 3.1.1).

### 3.1.1 UPDRS III

	SUMME	MITTELWERT	MEDIAN	STABW	MIN	MAX
STN- Stimulation ON, + baseline medication	354	15,39	13	9,03	3	32
STN-stimulation OFF, + baseline medication	564	24,52	23	6,56	16	40
L-Dopa + baseline medication	358	15,56	15	4,94	8	29

Tabelle 4: UPDRS

### 3.1.2 Differenz UPDRS III im Vergleich zur Bedingung THS-OFF

	DIFFERENZ	SIGNIFIKANZ
STN- Stimulation ON, + baseline medication	9,12	0,000
L - Dopa, + baseline medication	8,95	0,000

Tabelle 5: Differenz UPDRS III im Vergleich zur Bedingung THS-OFF. Statistische Auswertung basierend auf "mixed models"

### 3.2 Fahrdauer

Dargestellt sind die gesamte Fahrdauer sowie die Zeit des fehlerhaften Fahrens.

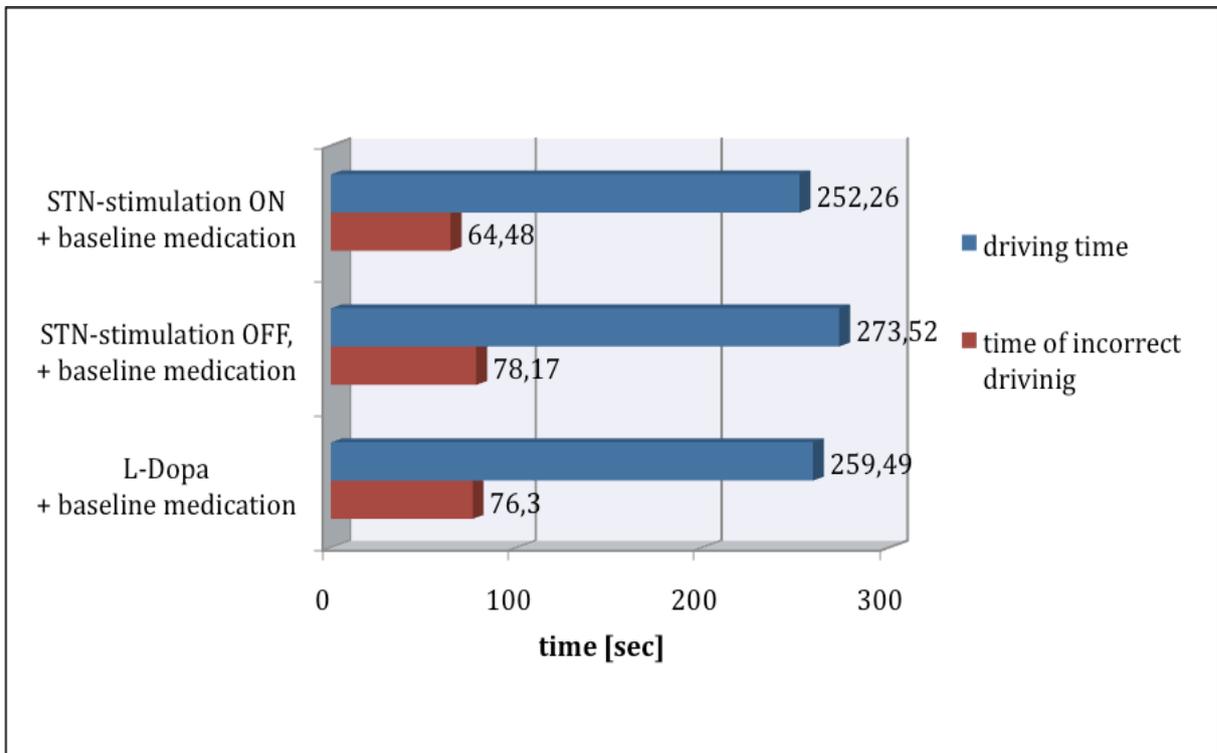


Abbildung 2: Gesamte Fahrzeit und Fahrdauer, in der nicht gemäß Straßenverkehrsordnung gefahren wurde

Graphisch ist gezeigt, dass sich die Fahrzeit im Vergleich zu THS-OFF, unter den Bedingungen LD und THS-ON, tendenziell verkürzt. Unter der Bedingung THS-OFF, betrug die Fahrzeit im Durchschnitt 273,52; im Median 276 Sekunden. Die Standardabweichung beträgt 45,5 sek.

Unter THS-ON verkürzte sich die Fahrdauer durchschnittlich um 21,26 Sekunden. Die durchschnittliche Fahrdauer unter THS-ON beträgt 252,26; der Median 241 Sekunden bei einer Standardabweichung von 64,51 Sekunden. Die Differenz der durchschnittlichen Fahrdauer unter THS-ON, im Vergleich zur THS-OFF, ist mit einem p- Wert von 0,044 signifikant. Somit kann die Aussage getroffen werden, dass unter THS-ON, eine randomisierte Strecke in signifikant weniger Zeit durchfahren wurde, als unter THS-OFF.

Die durchschnittliche Fahrdauer unter der Bedingung LD beträgt 259,49 Sekunden; der Median 247 Sekunden bei einer Standardabweichung von 64,51. Mit zusätzlicher L-Dopa-Medikation verkürzte sich somit die Fahrdauer durchschnittlich

um 14,03 Sekunden. Statistisch ist dies, bei einem p-Wert von 0,175, keine signifikante Differenz zu THS-OFF.

Bezüglich der Fahrzeit, in welcher nicht gemäß Straßenverkehrsordnung gefahren wurde, ergibt sich weder unter THS-ON noch unter LD eine statistisch signifikante Differenz zur Kontrollgruppe THS-OFF.

### 3.2.1 Gesamte Fahrzeit

	SUMME	MITTELWERT	MEDIAN	STABW	MIN	MAX
STN- Stimulation ON, + baseline medication	5802	252,26	241	64,51	139	396
STN-stimulation OFF, + baseline medication	6291	273,52	276	45,5	207	407
L-Dopa + baseline medication	5968	259,49	247	62,85	149	423

Tabelle 6: Gesamte Fahrdauer

### 3.2.2 Dauer fehlerhaften Fahrens

	SUMME	MITTELWERT	MEDIAN	STABW	MIN	MAX
STN- Stimulation ON, + baseline medication	1483	64,48	46	47,75	11	218
STN-stimulation OFF, + baseline medication	1798	78,17	71	50,12	8	176
L-Dopa + baseline medication	1755	76,30	66	50,20	12	181

Tabelle 7: Dauer fehlerhaften Fahrens

### 3.2.3 Differenz der durchschnittliche Fahrdauer im Vergleich zur Bedingung THS-OFF

	DIFFERENZ (ZEIT IN SEK)	SIGNIFIKANZ
STN- Stimulation ON, + baseline medication	21,26	0,044
L - Dopa, + baseline medication	14,03	0,175

Tabelle 8: Differenz der durchschnittliche Fahrdauer im Vergleich zur Bedingung THS-OFF. Statistische Auswertung basierend auf "mixed models"

### 3.2.4 Differenz der Dauer des fehlerhaften Fahrens im Vergleich zur Bedingung THS-OFF

	DIFFERENZ (ZEIT IN SEK)	SIGNIFIKANZ
STN- Stimulation ON, + baseline medication	13,69	0,244
L - Dopa, + baseline medication	1,87	0,698

Tabelle 9: Differenz der Dauer des fehlerhaften Fahrens im Vergleich zur Bedingung THS-OFF. Statistische Auswertung basierend auf "mixed models"

### 3.3 Fehlerquotient

Dargestellt ist der Fehlerquotient, errechnet aus der Anzahl der Fehler (unabhängig des Schweregrades) pro Minute Fahrzeit.

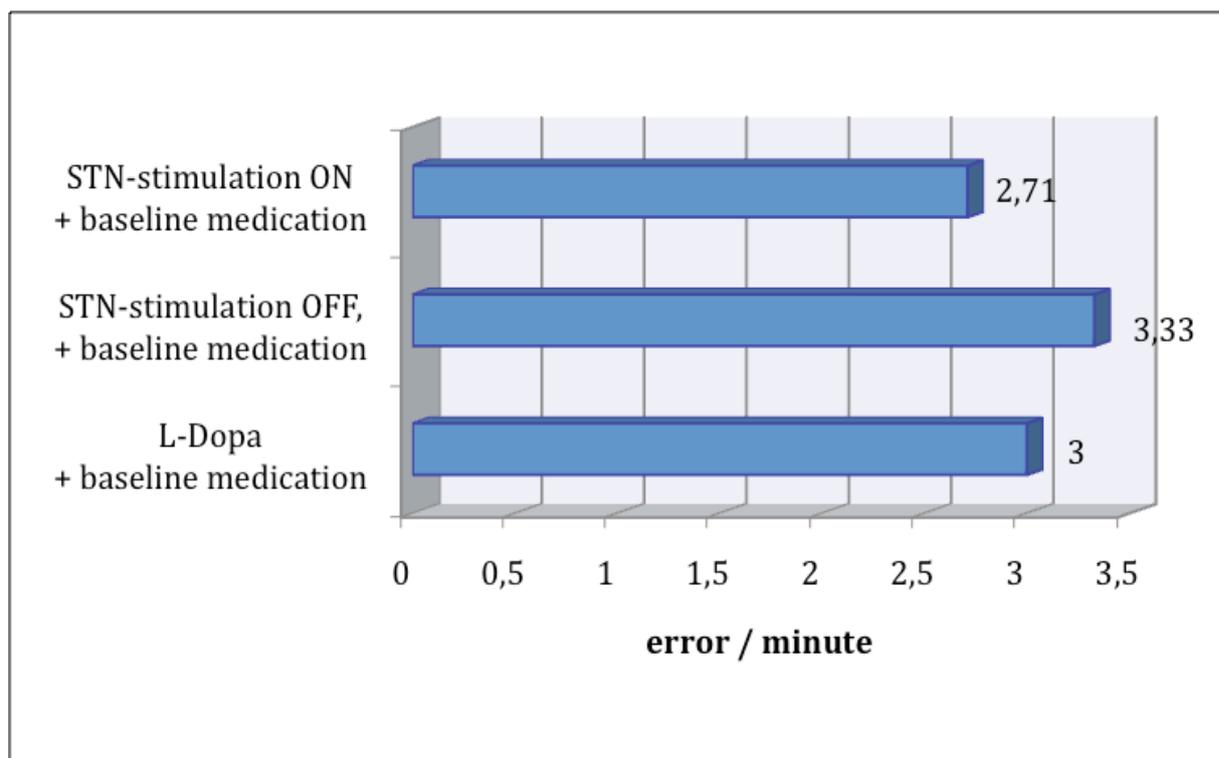


Abbildung 3: Durchschnittliche Fehleranzahl pro Minute

Der durchschnittliche Fehlerquotient unter THS-OFF beträgt 3,33; im Median 3,16 bei einer Standardabweichung 1,43. Unter THS-ON wird ein durchschnittlicher Fehlerquotient von 2,71 erreicht (Median 2,45; Standardabweichung 1,44). Die Differenz zu THS-OFF beträgt 0,62 und hat bei einem p-Wert von 0,039 eine statistische Signifikanz.

Unter LD wird ein durchschnittlicher Fehlerquotient von 3 erreicht (Median 2,39; Standardabweichung 1,66). Die Graphik zeigt, dass die Fehleranzahl pro Minute unter LD durchschnittlich um 0,33 geringer ausfällt als unter THS-OFF. Die Tendenz ist bei einem p-Wert von 0,407 statistisch nicht signifikant.

Das Ergebnis der Fehlerquotientenanalyse zeigt, dass unter LD zwar tendenziell weniger Fahrfehler pro Minute gemacht werden, diese Tendenz jedoch statistisch nicht belegt werden kann. Unter THS-ON hingegen wird eine signifikant geringere Anzahl von Fahrfehlern pro Minute begangen.

### 3.3.1 Fehlerquotient

	SUMME	MITTELWERT	MEDIAN	STABW	MIN	MAX
STN- Stimulation ON, + baseline medication	62,37	2,71	2,45	1,44	0,61	6,14
STN-stimulation OFF, + baseline medication	76,5	3,33	3,16	1,43	1,3	6,53
L-Dopa + baseline medication	68,9	3	2,39	1,66	0,67	6,97

Tabelle 10: Fehlerquotient

### 3.3.2 Differenz der Höhe des Fehlerquotienten im Vergleich zur Bedingung THS-OFF

	DIFFERENZ	SIGNIFIKANZ
STN- Stimulation ON, + baseline medication	0,62	0,039
L - Dopa, + baseline medication	0,33	0,407

Tabelle 11: Differenz der Höhe des Fehlerquotienten im Vergleich zur Bedingung THS-OFF. Statistische Auswertung basierend auf "mixed models"

### 3.4 Fehlersumme

Dargestellt ist die Fehlersumme, errechnet aus Qualität und Quantität der Fehler.

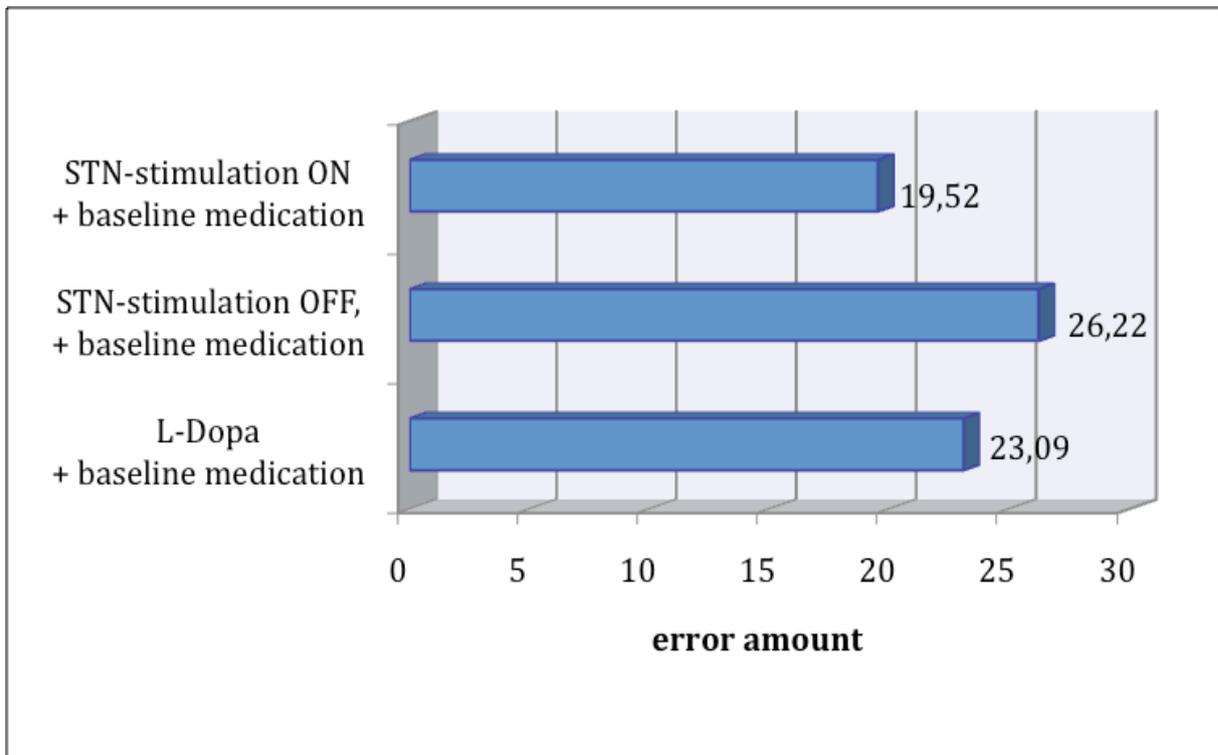


Abbildung 4: Durchschnittliche Fehlersumme

Graphisch dargestellt ist eine tendenzielle Abnahme der Fehlersumme durch therapeutisches Eingreifen.

Die durchschnittliche Fehlersumme unter THS-OFF beträgt 26,22; im Median 23 bei einer Standardabweichung 13,94. Unter THS-ON wird eine durchschnittliche Fehlersumme von 19,52 erreicht (Median 19; Standardabweichung 11,15). Die Fehlersumme ist um durchschnittlich 6,7 Punkte niedriger als in der Kontrollgruppe THS-OFF und diese Differenz kann bei einem p-Wert von 0,004 als statistisch signifikant beurteilt werden.

Unter LD beträgt die durchschnittliche Fehlersumme 23,09 (Median 18; Standardabweichung 15,03). Die Fehlersumme ist durchschnittlich 3,13 Punkte niedriger als unter THS-OFF. Bei einem p-Wert von 0,261 ist diese Differenz jedoch statistisch nicht signifikant.

### 3.4.1 Fehlersumme

	SUMME	MITTELWERT	MEDIAN	STABW	MIN	MAX
STN- Stimulation ON, + baseline medication	449	19,52	19	11,15	3	39
STN-stimulation OFF + baseline medication	603	26,22	23	13,94	9	54
L-Dopa + baseline medication	531	23,09	18	15,03	6	58

Tabelle 12: Fehlersumme

### 3.4.2 Differenz der Fehlersumme im Vergleich zur Bedingung THS-OFF

	DIFFERENZ	SIGNIFIKANZ
STN- Stimulation ON, + baseline medication	6,70	0,004
L - Dopa, + baseline medication	3,13	0,261

Tabelle 13: Differenz der Fehlersumme im Vergleich zur Bedingung THS-OFF. Statistische Auswertung basierend auf "mixed models"

### 3.5 Korrelation zwischen Höhe der Fehlersumme und Differenz in der UPDRS III unter LD und THS-ON im Vergleich zu THS-OFF

Von großem Interesse ist die Frage, ob eine verbesserte Fahrleistung mit einer motorischen Verbesserung korreliert. Für die Differenz in der UPDRS und der Höhe der Fehlersumme wurde dafür eine Korrelation nach Pearson errechnet. Unter THS-ON ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,152 und ein p-Wert von 0,488. Unter LD ein Korrelationskoeffizient von -0,354 und ein p-Wert von 0,097 errechnet.

Statistisch zeigt sich damit jeweils keine signifikante Korrelation zwischen der, durch die therapeutischen Optionen erreichten motorischen Verbesserung und der verbesserten Fahrleistung.

### 3.5.1 Korrelation nach Pearson; Differenz in der UPDRS/ Höhe der Fehlersumme unter THS-ON

#### Deskriptive Statistiken

	MITTELWERT	STANDARDABWEICHUNG
Differenz im UPDRS unter THS-ON	9,13	7,641
Fehlersumme unter THS-ON	19,52	11,151

#### Korrelationen

		DIFFERENZ IM UPDRS UNTER THS ON	FEHLERSUMME UNTER THS-ON
Differenz im UPDRS unter THS ON	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig)	1 ,488	,152 1
Fehlersumme unter THS ON	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig)	,152 ,488	1 ,488

Tabelle 14: Korrelation nach Pearson; Höhe der Fehlersumme und Differenz in der UPDRS III unter THS-ON

### 3.5.2 Korrelation nach Pearson; Differenz in der UPDRS/ Höhe der Fehlersumme unter LD

#### Deskriptive Statistiken

	MITTELWERT	STANDARDABWEICHUNG
Differenz in der UPDRS unter LD	8,96	4,995
Fehlersumme unter LD	23,09	15,030

#### Korrelationen

		DIFFERENZ IM UPDRS UNTER LD	FEHLERSUMME UNTER LD
Differenz in der UPDRS unter LD	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig)	1 ,097	-,354 1
Fehlersumme unter LD	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig)	-,354 ,097	1 ,097

Tabelle 15: Korrelation nach Pearson; Höhe der Fehlersumme und Differenz in der UPDRS III unter LD

---

### **3.6 Korrelation zwischen Höhe der Fehlersumme und dem Auftreten von starkem Tremor unter THS-OFF**

Bei insgesamt 3 Probanden trat während der Fahrt THS-OFF, die ohne zusätzliche L-Dopa Medikation und ohne STN-Stimulation absolviert wurde, ein starker Tremor auf. Es stellte sich die Frage, ob sich die motorische Beeinträchtigung in der Höhe der Fehlersumme widerspiegelt. Die drei Probanden lagen mit einer durchschnittlichen Fehlersumme von 19 Punkten unter dem Durchschnitt der Gesamtgruppe und zeigten somit sogar ein besseres Fahrverhalten. Aufgrund der geringen Anzahl der Probanden, bei denen ein Tremor auftrat, ist eine statistische Auswertung nicht repräsentativ. Es ist somit nicht möglich eine Aussage über eine Korrelation zu treffen.

### **3.7 Korrelation zwischen Höhe der Fehlersumme und dem Auftreten von starken Dyskinesien unter LD**

Unter der Hochdosis-L-Dopa-Medikation kam es wiederum bei insgesamt 6 Probanden zu ausgeprägten Dyskinesien. Die sechs Probanden lagen mit einer durchschnittlichen Fehlersumme von 26 Punkten über dem Durchschnitt der Gesamtgruppe und zeigten eine deutlich reduzierte Fahrkompetenz. Auch hier konnte aufgrund der geringen Probandenzahl, die von den Nebenwirkungen betroffen waren, keine repräsentative statistische Auswertung errechnet werden.

### 3.8 Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und der Fahrpraxis

Eine weitere wichtige Frage war, inwieweit die Fahrkompetenz mit der Fahrpraxis in Korrelation gesetzt werden kann. Einschlusskriterium für die Studie war der Besitz eines gültigen Führerscheins. Für die Einstufung zum regelmäßigen Autofahrer wurde eine aktive Fahrzeit von mindestens 30 Minuten pro Woche, vorausgesetzt. Insgesamt 16 Probanden konnten dieser Gruppe zugeordnet werden. Drei Probanden seien seit weniger als einem Jahr nicht mehr gefahren und vier seit über einem Jahr nicht mehr.

Gemessen wurde, ob die Fahrpraxis Einfluss auf die Höhe der Fehlersumme hat. Die Fahrpraxis wurde unterteilt in: Regelmäßiges Autofahren; seit weniger oder bis zu einem Jahr nicht mehr Auto gefahren; seit über einem Jahr nicht mehr Auto gefahren.

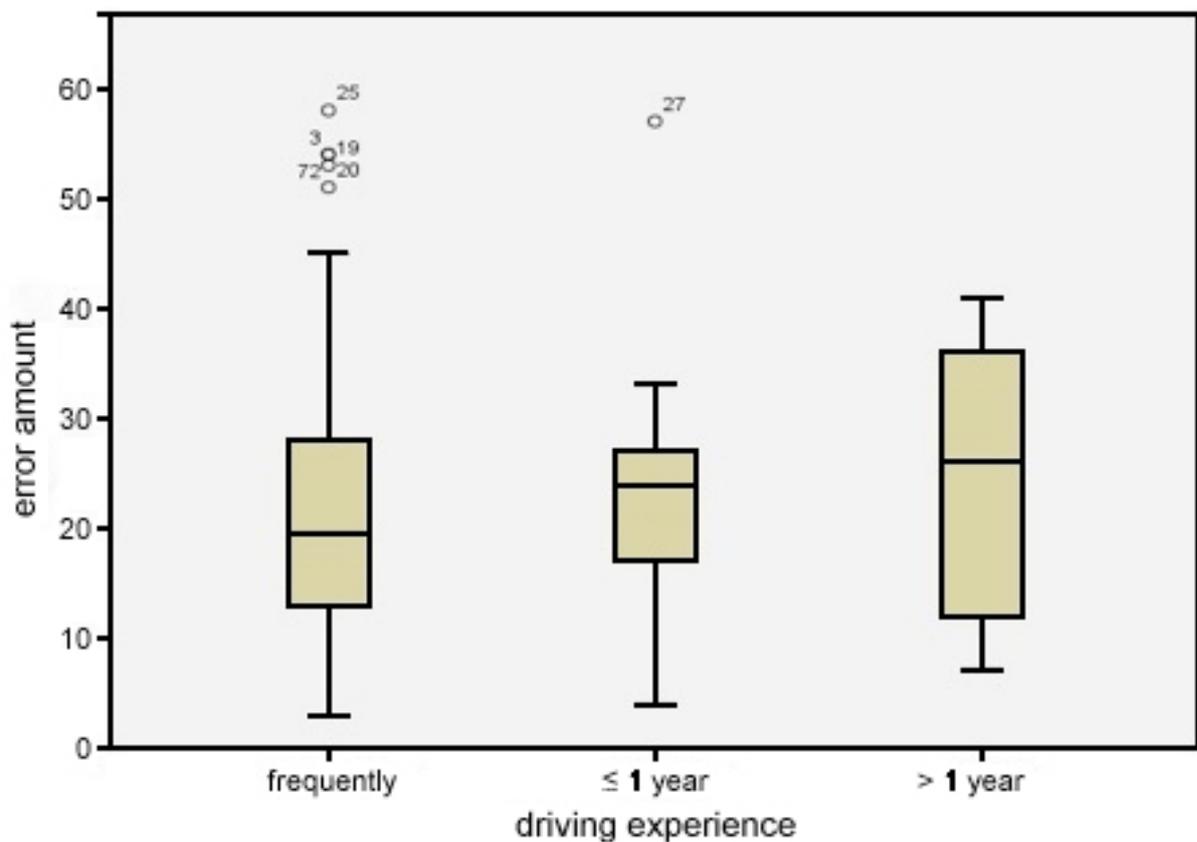


Abbildung 5: Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und der Fahrpraxis

Die sechzehn Probanden mit einer regelmäßigen Fahrpraxis lagen mit einer durchschnittlichen Fehlersumme von 21 Punkten unter dem Durchschnitt der Gesamtgruppe und zeigten somit eine höhere Fahrkompetenz. Probanden ohne regelmäßige Fahrpraxis lagen über dem Durchschnitt. Statistisch konnte keine signifikante Korrelation zwischen Fahrpraxis und Höhe der Fehlersumme nachgewiesen werden.

### 3.8.1 Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und der Fahrpraxis

FAHRPRAXIS	IM VERGLEICH ZU	DIFFERENZ DER MITTELWERTE	STANDARDFEHLER	SIGNIFIKANZ
regelmäßig	<=1 Jahr	-3,195	8,130	,699
	>1 Jahr	-2,777	7,325	,709
<=1 Jahr	regelmäßig	3,195	8,130	,699
	>1 Jahr	,418	9,813	,966
>1 Jahr	regelmäßig	2,777	7,325	,709
	<=1 Jahr	-,418	9,813	,966

Tabelle 16: Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und der Fahrpraxis

### 3.9 Korrelation zwischen der Fehlersumme unter THS-ON und dem Alter

Parkinson ist eine Krankheit des Alters. Auch ohne das Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen lässt mit dem Alter die Leistungsfähigkeit der Sinneswahrnehmung nach, die Reaktionszeit wird langsamer und motorische Fähigkeiten nehmen ab. An der Studie nahmen Probanden im Alter zwischen 47 und 72 Jahren teil.

Errechnet wurde die Korrelation zwischen der Fehlersumme unter der alltäglichen therapeutischen Bedingung THS-ON und dem Alter des Fahrers.

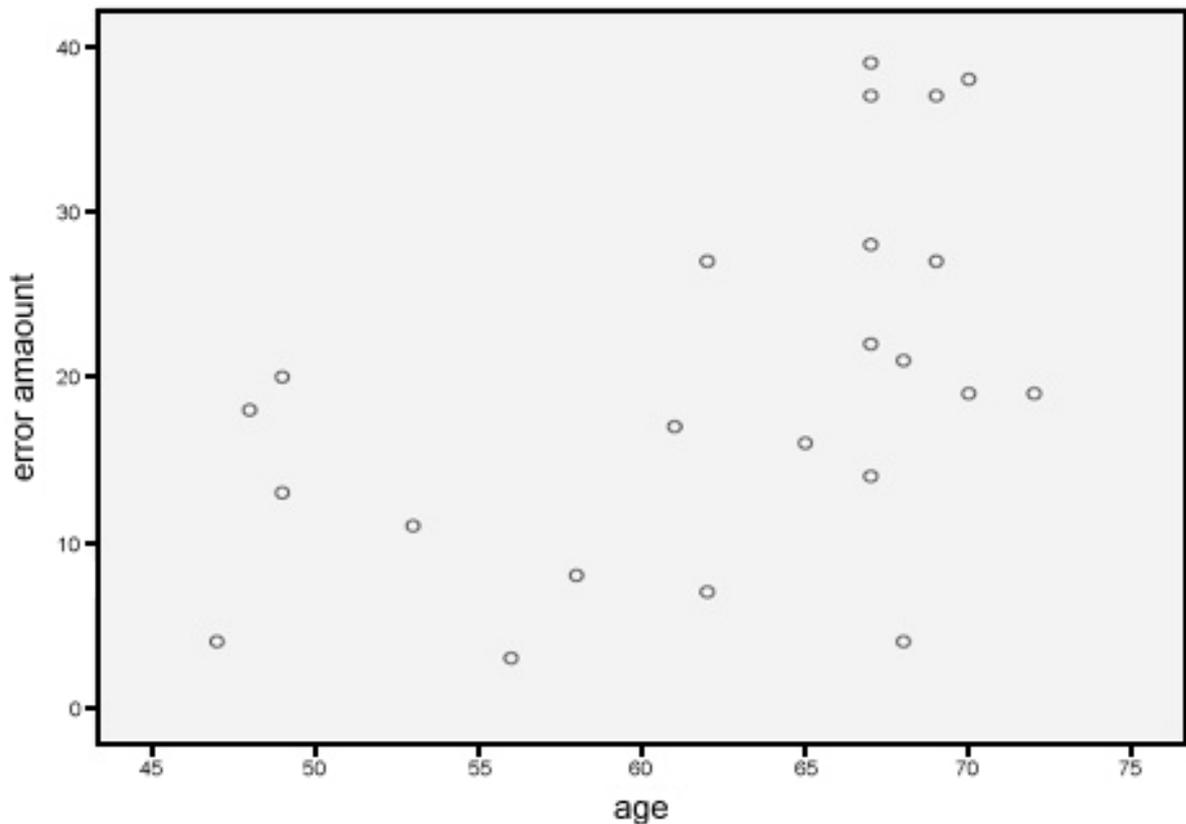


Abbildung 6: Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und dem Alter

Der Korrelationskoeffizient von 0,500 zeigt eine gute positive Korrelation zwischen dem Alter und der Fehlersumme. Je älter der Proband, desto höher die Fehlersumme und somit desto schlechter die Fahrleistung. Mit einem p-Wert von 0,015 ist diese Korrelation statistisch signifikant.

### 3.9.1 Korrelation nach Pearson; Korrelation zwischen der Fehlersumme unter THS-ON und dem Alter

#### Deskriptive Statistiken

	MITTELWERT	STANDARDABWEICHUNG	ANZAHL DER PROBANDEN (N)
Alter	62,22	8,045	23
Fehlersumme	19,52	11,151	23

#### Korrelationen

		ALTER	FEHLERSUMME
Alter	Korrelation nach Pearson	1	.500
	Signifikanz (2-seitig)		,015
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	1423,913	987,391
	Kovarianz	64,723	44,881
	N	23	23
Fehlersumme	Korrelation nach Pearson	.500	1
	Signifikanz (2-seitig)	,015	
	Quadratsummen und Kreuzprodukte	987,391	2735,739
	Kovarianz	44,881	124,352
	N	23	23

Tabelle 17: Korrelation nach Pearson; Korrelation zwischen der Fehlersumme unter THS-ON und dem Alter

### 3.10 Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und Kognition

Ein weiterer Punkt war die Frage nach der Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme und der Kognition des Probanden.

Am häufigsten zeigen sich kognitiven Störungen bei den Parkinson-Patienten im Bereich von Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen (u. a. kognitive Flexibilität, Planen und Strategiebildung), Gedächtnis und visuellräumlichen Fähigkeiten. [Emre 2003]. Mit dem PANDA-Test (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment), einen Demenz-Screening für Parkinson-Patienten, dass Parkinsonspezifischen Störungen im Bereich von Kognition und Affekt erfasst, wurde die Kognition jedes Probanden eingestuft. Eine diagnostizierte Demenz war ein Ausschlusskriterium für die Studie.

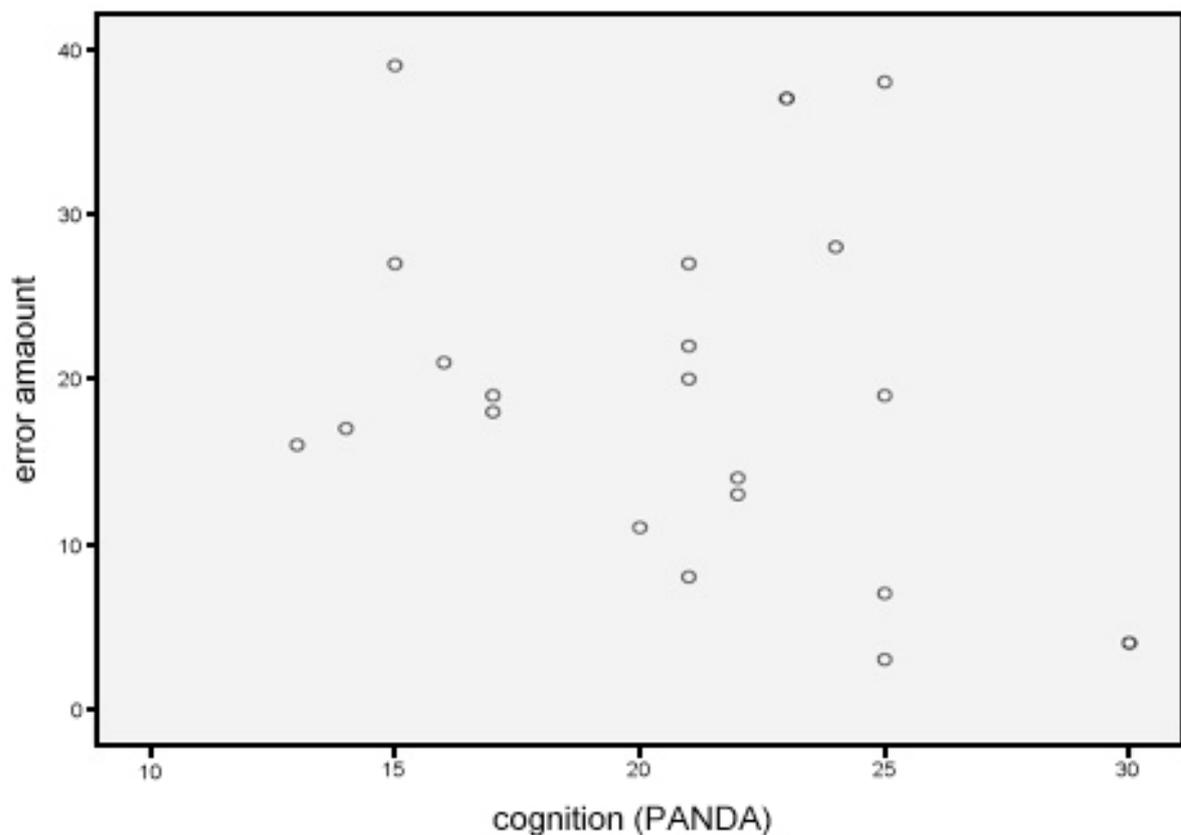


Abbildung 7: Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und Kognition

Statistisch konnte in dieser Studie, bei einem p-Wert von 0,164, keine signifikante Korrelation zwischen der Kognition und der Höhe der Fehlersumme nachgewiesen werden.

### 3.10.1 Korrelation nach Pearson; Korrelation zwischen der Fehlersumme unter THS-ON und Kognition

#### Deskriptive Statistiken

	MITTELWERT	STANDARDABWEICHUNG	ANZAHL DER PROBANDEN (N)
Kognition (PANDA)	21,09	4,709	23
Fehlersumme	19,52	11,151	23

#### Korrelationen

		KOGNITION (PANDA)	FEHLERSUMME
Kognition (PANDA)	Korrelation nach Pearson	1	-,300
	Signifikanz (2-seitig)		,164
	Anzahl der Probanden (N)	23	23
Fehlersumme	Korrelation nach Pearson	-,300	1
	Signifikanz (2-seitig)	,164	
	Anzahl der Probanden (N)	23	23

Tabelle 18: Korrelation nach Pearson; Korrelation zwischen der Fehlersumme unter THS-ON und Kognition

## 4. Diskussion

In dieser Studie wurde bei 23 Probanden mit Morbus Parkinson der Einfluss der THS auf die Fahrkompetenz im Fahrsimulator getestet. Es wurden drei randomisierte Teststrecken unter den therapeutischen Bedingungen THS-ON, THS-OFF und LD durchfahren. In der Gesamtauswertung zeigte sich, dass die Probanden unter THS-ON signifikant besser abschnitten als unter der äquivalenter L-Dopa-Medikation, welches die Schlussfolgerung nach sich zieht, dass die Tiefe Hirnstimulation, die Fahrtauglichkeit positiven zu beeinflussen scheint.

Es ist eines der Grundziele der Medizin, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Wie bereits erwähnt, kann die Tiefe Hirnstimulation durch Reduktion der Off-Symptome sowie der medikamenteninduzierten Dyskinesien auch in einem fortgeschrittenen Stadium des M. Parkinson wieder zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen [Deuschl, Schade-Brittinger et al. 2006]. Doch es ist nicht nur die Behandlung der physischen Aspekte der Erkrankung, die für eine Steigerung der Lebensqualität wichtig ist.

Dem Patienten durch Führen eines Kraftfahrzeuges zu ermöglichen, die eigenständige Mobilität zu bewahren bzw. wieder zu erlangen, steigert das Gefühl von Autonomie und Selbstbestimmtheit maßgeblich [Newman and Newman 2006].

Das Thema Fahrtauglichkeit bei M. Parkinson ist seit Jahren in der empirischen Forschung vertreten. Zahlreiche Studien zeigten, dass Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen durchweg schlechter abschnitten [Madeley, Hulley et al. 1990; Kaußner 2007; Cordell, Lee et al. 2008; Uc, Rizzo et al. 2009]. Es wurden Studien durchgeführt mit Testfahrten im Realverkehr [Heikkila, Turkka et al. 1998; Wood, Worringham et al. 2005] und in der Fahrsimulation [Lings and Dupont 1992; Zesiewicz, Cimino et al. 2002], wobei die Fahrsimulation den Vorteil zeigte, dass bei jedem Probanden exakt die gleichen Bedingungen für die Teststrecke hergestellt werden konnten [Rizzo, Uc et al.]. In dieser Arbeit wurde erstmals das Fahrverhalten von Patienten mit THS untersucht.

## **4.1 Versuchsaufbau**

Es wurde das Fahrverhalten von 23 Parkinsonpatienten mit THS in einem Fahrsimulator untersucht. Mit Hilfe des standardisierten Fahrsimulators gelang es innerhalb eines sicheren Umfeldes das Fahrverhalten unter den therapeutischen Bedingungen THS-ON, THS-OFF und LD zu testen und in einer annähernd realen Straßenverkehrssimulation zu beurteilen. Die Probanden hatten bereits vor Beginn der Testung in häuslicher Umgebung ihre Basismedikation eingenommen.

Von dem in der Vorbereitungsphase ursprünglich geplanten Versuchsaufbau mit vier Testfahrten ohne Basismedikation und unter den Bedingungen THS-ON, THS-OFF, LD und THS-ON + LD wurde im Verlauf wieder Abstand genommen. Zwar hätte die Erschaffung maximaler therapeutischer Bedingungen zu einer Optimierung der experimentellen Fahrsimulation geführt, dies hätte jedoch eine stationäre Vor- und Nachbetreuung vorausgesetzt. Das Aussetzen der Basismedikation wäre unter ambulanten Bedingungen nicht realisierbar gewesen.

Unserer Meinung nach war jedoch die Durchführung einer Fahrsimulation im kompletten „Off“ sowie unter maximaler Therapie für die Aussagekraft der Ergebnisse nicht ausschlaggebend. Viel mehr stand die Idee im Vordergrund, eine „real life“- Situation herzustellen. Bei den Probanden sollten Bedingungen geschaffen werden, die der Situation im Alltag annähernd entsprechen. Unter diesem Gesichtspunkt entschieden wir uns daher für den Versuchsaufbau mit drei Testfahrten und verzichteten auf das Absetzen der Basismedikation.

## **4.2 Charakteristika der Untersuchungsgruppe**

### **4.2.1 Alter**

Ein wichtiges Charakteristikum dieser Probandengruppe ist das Alter. An der Studie nahmen Probanden im Alter zwischen 47 und 72 Jahren teil und das Durchschnittsalter betrug 63,3 Jahre. Im Allgemeinen ist bekannt, dass mit dem Alter die Leistungsstärke der Sinneswahrnehmung nachlässt, die Reaktionszeit langsamer wird und motorische Fähigkeiten abnehmen. Es kommt zu einem Nachlassen der Sehfähigkeit mit erhöhter Blendempfindlichkeit und geringerer Sehschärfe, zu einer verlängerten Entscheidungszeit, einer verminderten Konzentrationsfähigkeit, einer langsameren und reduzierten Aufnahme von Informationen und größere Stresssensibilität. Daraus resultieren zunehmende

Anpassungsschwierigkeiten, vor allem beim Handeln und Reagieren in sich schnell verändernden Situationen [Stelmach and Nahom 1992]. 1996 führten Perryman und Fitten eine Studie darüber durch, wie sich altersbedingte Defizite der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit auf das Fahrverhalten auswirken. Es zeigte sich, dass ältere Fahrer signifikant weniger bremsen, langsamer fahren und signifikant häufiger den Mittelstreifen kreuzten [Perryman and Fitten 1996]. Weiterhin haben ältere Fahrer Schwierigkeiten automatisierte Prozesse beim Autofahren zu modifizieren [Korteling 1990; Korteling 1994]. Die Arbeitsgruppe um Walker untersuchte 1997 die Entscheidungszeiten bei fahrrelevanten Problemen. Auch hier wurden signifikante Differenzen zwischen jüngeren und älteren Autofahrern festgestellt [Walker, Fain et al. 1997].

Parkinson ist eine Krankheit des Alters. In dieser Studie wurden wie erwartet eine signifikante positive Korrelation zwischen der Fahrkompetenz und dem Alter des Fahrers aufgezeigt. Je älter der Proband, desto höher die Fehlersumme und desto schlechter somit die Fahrleistung. Dies zeigten auch bereits andere Studien über die Fahrleistung im Fahrsimulator [Uc, Rizzo et al. 2009] und im realen Straßenverkehr [Singh, Pentland et al. 2007].

#### **4.2.2 Kognition**

In fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung zeigen sich bei Parkinson-Patienten häufig kognitive Störungen insbesondere in den Bereichen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen (u. a. kognitive Flexibilität, Planen und Strategiebildung), Gedächtnis und visuell-räumlichen Fähigkeiten [Emre 2003]. Die Korrelation zwischen Kognition und der Fahrkompetenz wurde bereits durch mehrere Studien belegt [Dubinsky, Gray et al. 1991; Worringham, Wood et al. 2006; Singh, Pentland et al. 2007; Uc and Rizzo 2008].

Eine diagnostizierte Demenz war daher ein Ausschlusskriterium für diese Studie. Nur Probanden mit einem MMSE  $\geq 26/30$  und PANDA  $\geq 15/30$  Punkten wurden zur Studie zugelassen.

Auch in dieser Arbeit zeigte sich, dass Probanden mit einer höheren Punktzahl im PANDA bzw. MMSE, bessere Fahrleistungen erbrachten. Dieses Ergebnis war statistisch jedoch nicht relevant.

### **4.2.3 Fahrpraxis**

Der Einfluss der Fahrpraxis auf die Fahrkompetenz wird kontrovers diskutiert und zeigt keine einheitlichen Ergebnisse. Bereits die Einschlusskriterien der Probanden in den jeweiligen Studien weichen weit auseinander. Bei Lings und Dupont (1992) wurden sowohl Parkinsonpatienten, die nicht mehr aktiv am Straßenverkehr teilnahmen sowie Patienten, die noch nie einen Führerschein besessen hatten, in die Studie mit eingeschlossen. Stolwyk et al. (2005) dagegen untersuchten nur aktive Fahrer.

In der Studie von Zesiewicz et al. (2002) gaben 18% der Patienten an, nicht mehr aktiv am Straßenverkehr teil zu nehmen. In der Studie von Madeley et al. (1990) wurden sowohl aktive Fahrer getestet als auch Patienten, die bereits das Autofahren aufgegeben hatten. Letztere zeigten im Gegensatz zu den noch aktiven Fahrern eine herabgesetzte Fahrkompetenz. In der Untersuchung der Arbeitsgruppe Singh et al. (2007) gaben 10,9% der Patienten an, nicht mehr aktiv Auto zu fahren, ohne dass sich dies in der Auswertung der Fahrtauglichkeit widerspiegelte.

In dieser Studie war der Besitz eines gültigen Führerscheins ein Einschlusskriterium. Unterteilt wurden die Probanden je nach Fahrpraxis in die Gruppen 1.) Regelmäßiges Autofahren 2.) keine regelmäßige Fahrpraxis seit weniger als einem Jahr 3.) keine regelmäßige Fahrpraxis seit mehr als einem Jahr. Festgestellt wurde, dass erfahrene Autofahrer deutlich schneller fahren als weniger erfahrene. Abgesehen davon zeigte sich in dieser Studie keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Fahrpraxis und Fahrkompetenz.

### **4.2.4 Schweregrad der Erkrankung und motorische Beeinträchtigung**

Bei der Beurteilung der Fahrtauglichkeit von Parkinson-Patienten gilt der Schweregrad der Erkrankung sowie die motorischen Beeinträchtigung weiterhin als Hauptkriterium [Bundesanstalt für Straßenwesen (BASt) 2000]. Die Probanden unserer Untersuchungsgruppe befanden sich ausnahmslos in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei sieben Jahren und der durchschnittliche H&Y Score bei  $3.0 \pm 0.8$ .

Um eine rein motorische Verbesserung als Ursache für eine höhere Fahrkompetenz auszuschließen, wurde vor jeder Fahrt die Motorik mit Hilfe der UPDRS bewertet. Im

Vergleich zur Kontrollfahrt ohne therapeutische Maßnahmen konnte bei den Probanden sowohl durch die THS als auch durch die Gabe einer Äquivalenzdosis L-Dopa ein vergleichbar positiver Effekt auf die Motorik erzielt werden. Durch die THS wurde die Motorik um 36%, durch L-Dopa-Gabe um 35% verbessert. Beide Ergebnisse sind statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Trotz annähernd gleicher Werte in der UPDRS schnitten die Probanden in der Fahrsimulation insgesamt unter THS signifikant besser ab als unter LD. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass eine akute Verbesserung der Motorik nicht allein ausschlaggebend für eine Steigerung der Fahrkompetenz ist. Dieses wird im Verlauf unter dem Punkt 4.4 „Relevante Teilkompetenzen beim Autofahren“ näher diskutiert.

Des Weiteren konnte in dieser Studie keine Korrelation zwischen der Krankheitsdauer, Punktezahl im H&Y-Score/UPDRS und der Fahrkompetenz definiert werden.

Auch in der Literatur gibt es hierüber widersprüchliche Angaben. Während die Arbeitsgruppen um Adler (2000), Dubinsky (1991), Madeley (1990), Radford (2004) und Zesiewicz (2002) signifikante Korrelationen der Fahrfähigkeit zur Krankheitsschwere nachwiesen, finden sich bei Lings und Dupont (1992) und Wood et al. (2005) diesbezüglich widersprüchliche Angaben. Eine positive Korrelation zwischen dem H&Y-Score und der Fahrtauglichkeit wurde von Singh et al. gefunden. Die Arbeitsgruppe um Heikkilä hingegen, fand hier keine Korrelation. Die Korrelation der Webster Skala mit der Fahrtauglichkeit wurde von Madeley et al. belegt und von Lings et al. widerlegt. Zesiewicz beschrieb eine positive Korrelation mit der UPDRS; Wood fand diese nicht. Die teils widersprüchlichen Studienergebnisse zeigen, dass hierfür keine abschließende Aussage getroffen werden kann.

#### **4.2.5 Tremor**

Das Auftreten von Tremor ist ein ausschlaggebender Punkt bei der Frage der motorischen Beeinträchtigung und dem Einfluss auf das Autofahren. Bei M. Parkinson tritt klassischerweise ein seitendifferenzierter Ruhetremor auf, der bei gezielten Bewegungen nachlässt. Zusätzlich kann es zu einem Haltetremor kommen. Alle Extremitäten können betroffen sein bei Bevorzugung der Hände und

Arme, seltener sind der Kopf, Kinn oder Zunge involviert. Der Ruhe- bzw. Haltetremor an den Extremitäten kann sich beim Autofahren negativ auf die Sicherheit bei der Bedienung von Lenkrad, Gas und Bremse auswirken. Ein weiterer Punkt ist, dass der Tremor bei psychischer Belastung stärker werden kann. Während der Fahrt ohne therapeutische Einflussnahme (THS-OFF) trat bei insgesamt drei Probanden ein ausgeprägter Tremor auf, der bei den Fahrten unter THS-ON und LD unterdrückt wurde.

Diese drei Probanden lagen bezüglich der Fahrt ohne therapeutische Maßnahmen mit einer durchschnittlichen Fehlersumme von 19 Punkten dennoch unter dem Durchschnitt der Gesamtgruppe ohne Therapie. Sie zeigten somit sogar ein besseres Fahrverhalten. Wie bereits im Vorabschnitt beschrieben, korrelierte hier die motorische Beeinträchtigung nicht mit der Fahrkompetenz.

#### **4.2.6 Dyskinesien**

Hyperkinetische Wirkungsfluktuationen in Form von Dyskinesien sind eine typische Nebenwirkung der medikamentösen Therapie. Dyskinesien sind ein erheblicher Risikofaktor für die Sicherheit im Straßenverkehr. Es kommt hierbei zu unwillkürlichen Bewegungen der Arme und Beine. Lenkrad, Blinker, Gas und Bremse können dabei von den betroffenen Extremitäten nicht bedient werden. Während der Testfahrt, die unter dem Einfluss einer Hochdosis-L-Dopa-Medikation absolviert wurde, kam es bei insgesamt 6 Probanden zu ausgeprägten Dyskinesien, die zu einer schlechteren Fahrleistung führten. Beim Auftreten von starken Dyskinesien unter Medikamenteneinnahme besteht somit keine bzw. eine reduzierte Fahrtauglichkeit.

Nach Implantation der STN-THS kann die L-Dopa-Dosis meist deutlich reduziert werden [Krack, Limousin et al. 1997]. Typische Nebenwirkungen der Medikation wie Wirkungsfluktuationen, Halluzinationen und Tagesmüdigkeit lassen dadurch nach. In dieser Tatsache ist ein weiterer Anhaltspunkt für die Steigerung der Fahrkompetenz durch STN-THS zu sehen.

### **4.3 Einfluss der THS auf das Fahrverhalten**

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Probanden unter THS-ON signifikant besser fahren als unter alleiniger LD.

Als mögliche Ursache für dieses Ergebnis ließe sich auch ein negativer Einfluss von L-Dopa auf das Fahrverhalten diskutieren, wie es von der Arbeitsgruppe um Avanzi et al. postuliert wurde. 2008 erschien ein Case Report, in dem über den äußerst riskanten Fahrstil zweier Patienten nach L-Dopa-Gabe berichtet wurde. Der schnelle und riskanter Fahrstil nach L-Dopa-Einnahme wurde als eine Sonderform des Dopamin-Dysregulation-Syndroms (DDS) gewertet [Avanzi, Baratti et al. 2008]. In unserer Studie fanden sich jedoch keine Hinweise, die diese These stützen würden. Die Probanden zeigten unter L-Dopa keine Anzeichen für ein abnorm riskantes Fahrverhalten. Viel mehr scheint es, dass durch die THS die komplexen Interaktionen perzeptueller, kognitiver und motorischer Prozesse, die das Autofahren abverlangt, besser bewerkstelligt werden können.

Unter THS zeigen die Probanden in unserer Studie ein statistisch signifikant besseres Fahrverhalten als unter L-Dopa-Medikation. Diese Aussage basiert auf verschiedenen Teilaspekten. In dieser Arbeit wurde die Fahrkompetenz bewertet anhand der Schnelligkeit, mit der die Teststrecke durchfahren wurde, anhand des Fehlerquotienten, also der Fehleranzahl pro Minute und anhand der Fehlersumme, also der Gesamtanzahl korrelierend mit dem Schweregrad der Fehler. Die einzelnen Teilaspekte sollen im Folgenden diskutiert werden.

#### **4.3.1 Fahrdauer**

Der Proband wurde angewiesen, die randomisierte Teststrecke in einer angemessenen Geschwindigkeit zu durchfahren. Im Stadtverkehr bestand eine Geschwindigkeitsbegrenzung von 30 km/h bzw. 50 km/h. Ein Überschreiten der Geschwindigkeitsbegrenzung wurde je nach Ausmaß als mittlerer bis schwerer Fehler gewertet. Auch ein Unterschreiten der Richtgeschwindigkeit wurde negativ bewertet. Eine Geschwindigkeit von unter 10 km/h auf einer geraden Strecke bei einer Geschwindigkeitsbegrenzung von 30 km/h beziehungsweise unter 30 km/h auf einer geraden Strecke bei einer Geschwindigkeitsbegrenzung von 50 km/h wurde als leichter Fehler in den Fehlersummerscore mit einbezogen. Einfluss auf die

Gesamtfahrdauer nahm zusätzlich die Unfallrate aufgrund der dadurch bedingten Zeitverzögerung.

Unter THS-ON gelang es den Probanden mit einer durchschnittlichen Fahrdauer von 252,26 Sekunden die randomisierte Teststrecke schneller zu durchfahren als unter THS-OFF mit durchschnittlich 273,52 Sekunden. Somit verkürzte sich die Fahrdauer durch zusätzliche STN-Stimulation durchschnittlich um 21,26 Sekunden. Bei einem p-Wert von 0,044 kann die Aussage getroffen werden, dass unter THS-ON eine randomisierte Strecke in signifikant weniger Zeit durchfahren wurde, als unter THS-OFF.

Durch die Gabe einer äquivalenten Dosis L-Dopa (LD) verkürzte sich die Fahrdauer durchschnittlich um 14,03 Sekunden. Diese lag insgesamt bei 259,49 Sekunden. Bei einem p-Wert von 0,175 konnte hierbei keine signifikante Differenz zu THS-OFF erreicht werden. Die Ergebnisse legen eine Überlegenheit der THS gegenüber der alleinigen Medikation mit L-Dopa nahe, auch wenn sich die Fahrdauer zu den Bedingungen THS-ON und LD im direkten Vergleich nicht signifikant unterschieden.

#### **4.3.2 Fehlerquotient**

Der Fehlerquotient wurde aus der durchschnittlichen Fehleranzahl pro Minute errechnet. Der Schweregrad des Fehlers war hierfür irrelevant. Unter der THS-ON lag dieser Quotient bei 2,71. Bei einer Differenz von 0,62 zu THS-OFF und bei einem p-Wert von 0,039 wurden somit signifikant weniger Fehler pro Minute registriert. Unter LD wurde ein durchschnittlicher Fehlerquotient von 3,0 erreicht. Hierfür konnte keine statistische Signifikanz im Vergleich zu THS-OFF errechnet werden. Auch in diesem Punkt ist in also eine Überlegenheit der THS gegen über der LD zu verzeichnen.

#### **4.3.3 Fehlersumme**

In der Fehlersumme wurde sowohl die Quantität als auch die Qualität der Fehler mit einberechnet (siehe Tabelle 3) und sie stellte daher ein gutes Maß für die Fahrkompetenz dar.

Die durchschnittliche Fehlersumme unter THS-OFF betrug 26,22 Punkte. Unter THS-ON zeigte bei einer durchschnittlichen Fehlersumme von 19,52 Punkten eine Differenz von 6,7 Punkten. Bei einem p-Wert von 0,004 wurde diese Differenz als

---

statistisch signifikant beurteilt. Unter LD ergab sich eine durchschnittliche Fehlersumme von 23,09 Punkte. Diese lag 3,13 Punkte unter THS-OFF. Bei einem p-Wert von 0,261 ist diese Differenz jedoch statistisch nicht signifikant.

Diese Ergebnisse erlauben die Schlussfolgerung, dass unter THS-ON eine signifikant höhere Fahrleistung erreicht wurde als unter LD [Zangemeister et al. 2012, 2013]. Vergleichbare Studien über das Fahrverhalten von Parkinson-Patienten unter verschiedenen therapeutischen Bedingungen wurden bisher nicht durchgeführt. Über die Fahrkompetenz von Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden jedoch existieren bereits zahlreiche Studien und durchweg wurden bei den Parkinson-Patienten schlechtere Fahrleistungen beobachtet.

In der Studie von Heikkilä et al. (1998) wurde das Fahrverhalten von 20 PD-Patienten sowie einer Kontrollgruppe aus 20 gesunden Probanden im Realverkehr getestet. 35% der 20 PD-Patienten wurden als fahrtauglich beurteilt. Bei Wood et al. (2005) wurde das Fahrverhalten der PD-Patienten als signifikant unsicherer im Vergleich zur Kontrollgruppe bewertet und mehr als die Hälfte der Patienten hätte eine Fahrprüfung nicht bestanden. Auch bei Radford et al. (2004) wurden in den durchgeführten Fahrtests sechs der 51 PD-Patienten als unsichere Autofahrer eingestuft. In einer Interview-Studie von Dubinsky et al. (1991) mit 150 Parkinson-Patienten und 100 Kontrollpersonen zeigte sich zudem ein erhöhtes Unfallrisiko der PD-Patienten für die vergangenen drei Jahre.

#### **4.4 Relevante Teilkompetenzen beim Autofahren**

Wie bereits unter Punkt 4.2.4 „Schweregrad der Erkrankung und motorische Beeinträchtigung“ erläutert, führte die vergleichbare motorische Verbesserung durch THS-ON sowie LD zu der Schlussfolgerung, dass eine akute Verbesserung der Motorik nicht allein ausschlaggebend für eine Steigerung der Fahrkompetenz ist. Diese Schlussfolgerung zieht natürlich die Hypothese nach sich, dass es weitere Faktoren waren, die unter der Bedingung THS-ON zu einer besseren Fahrleistung führten. Nachfolgend werden verschiedene, fürs Autofahren relevante Teilkompetenzen erläutert und den möglichen Einfluss der THS darauf diskutiert.

Beim Autofahren wird eine Vielzahl von Wahrnehmungs- und Handlungsfähigkeiten beansprucht. Der Verkehrsteilnehmer muss Informationen über die Straße, Witterungsverhältnisse, andere Verkehrsteilnehmer, das Fahrzeug und über sich selbst schnellstens verarbeiten und hierauf adäquat reagieren.

Um herauszufinden wodurch die Fahrkompetenz beeinflusst wird, wurde eine Vielzahl von Studien durchgeführt. Es erfolgten testpsychologischen Erhebungen [Hannen, Hartje et al. 1998; McKnight and McKnight 1999; De Raedt and Ponjaert-Kristoffersen 2000; De Raedt and Ponjaert-Kristoffersen 2000], EEG-Untersuchungen [Laukka, Jarvilehto et al. 1995] sowie Studien mit bildgebenden Verfahren [Ott, Heindel et al. 2000], mit denen versucht wurde, die beim Autofahren aktiven Hirnareale zu identifizieren.

Eine wichtige Rolle innerhalb der für das Autofahren relevanten Teilkompetenzen wurden den visuellen Funktionen zugesprochen (Ball et al. 1998; Owsley et al. 1995; McGwin et al. 1998; Schulte et al. 1999). Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit grobe Defizite der Sehfunktion mittels Visus- und Gesichtsfeldprüfung ausgeschlossen.

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit [Ranchet, Paire-Ficout et al. 2011], die Aufmerksamkeit, eine parallele Verarbeitung gleichzeitiger Reize [Korteling 1994; Hannen, Hartje et al. 1998; De Raedt and Ponjaert-Kristoffersen 2000] die Reaktionsgeschwindigkeit und eine ausreichende Belastbarkeit (z.B. im Feierabendverkehr) [Korteling 1990] stellen weitere wichtige Teilkompetenzen dar.

Ungeübten Fahranfängern erscheinen die Koordination und Durchführung dieser Vielzahl von relevanten Teilkompetenzen sehr schwer erlernbar und kaum zu bewerkstelligen.

Erfahrene Autofahrer hingegen bewerkstelligen diese Anforderungen oftmals problemlos. Sie nehmen Informationen aus ihrer Umwelt auf und reagieren gemäß dieser Wahrnehmungseinflüsse zügig und adäquat, oftmals ohne darüber bewusst nachzudenken. Um diese Fähigkeit zu erlangen, ist der Mensch auf sequentielle Lernprozesse angewiesen.

#### **4.4.1 Einfluss der THS auf verschiedene Lernprozesse**

Sequentielles Lernen beschreibt die Fähigkeit, regelmäßige Wiederholungen in der Abfolge von Ereignissen zu erkennen, zu speichern und zu einem späteren Zeitpunkt reproduzieren zu können. Diese Gedächtnisleistung wird z.B. beim Autofahren oder Klavierspielen (motorisches Sequenzlernen) oder beim Erlernen von Grammatik (kognitives Sequenzlernen) benötigt [Eckart 2010]. Beim Autofahren spielen intakte sequentielle Lernprozesse eine entscheidende Rolle, da sie für den Erwerb von Automatismen obligatorisch sind [Smiley, Reid et al. 1980].

Für sequentielle Lernprozesse scheinen die Basalganglien eine wichtige Rolle zu spielen. Es zeigte sich, dass Personen mit geschädigten Basalganglien (z.B. bei M. Parkinson) im sequentiellen Lernen beeinträchtigt sind [Eckart 2010].

Bekannt ist, dass Parkinson-Patienten ausgeprägte Defizite in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeitsteilung und der parallelen Verarbeitung mehrerer Reizeinflüsse zeigen [Ranchet, Paire-Ficout et al. 2011]. Die Auswahl bzw. Unterdrückung konkurrierender Reiz-Reaktionen ist gestört [Wylie, van den Wildenberg et al. 2009].

Man geht davon aus, dass die Defizite in den Bereichen sequentielles und prozedurales Lernen, exekutiven Funktionen und in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ursächlich für die verminderte Fahrkompetenz bei Parkinsonpatienten sind [Schrag 2005; Jahanshahi, Wilkinson et al. 2010; Ranchet, Paire-Ficout et al. 2011].

Dem Nucleus subthalamicus wird eine Bewegungsimpuls hemmende Funktion zugeschrieben und er scheint eine maßgebliche Rolle an Prozessen der Informationsaufnahme, der Entscheidungsfindung und der anschließenden

Reaktionsanpassung bzw. -unterdrückung zu spielen [Frank, Samanta et al. 2007; Zaghoul, Weidemann et al. 2012]. Studien ergaben, dass eine Stimulation des Nucleus subthalamicus wieder zu einer Verbesserung dieser Prozesse führen kann. Der Einfluss der STN-THS auf sequentielle Lernprozesse ist Gegenstand aktueller Forschung. 2012 wurde von der Arbeitsgruppe Mure et al. eine Studie über dieses Thema veröffentlicht. Es wurden acht Parkinson-Patienten mit bilateraler STN-Stimulation mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) untersucht, während sie kinematisch abgestimmte sequentielle Lern- und Bewegungsaufgaben durchführten. Diese Untersuchung wurde mit STN-Stimulation „On“ und „Off“ durchgeführt. Unter dem Einfluss der STN-Stimulation zeigte sich eine deutliche Erhöhung cerebraler Aktivität mit korrelierender Verbesserung der Lernleistung. Der gleiche Versuchsaufbau wurde mit der intravenösen Gabe von L-Dopa durchgeführt. Hier zeigte sich zwar eine der STN-Stimulation entsprechenden Verbesserung der Motorik in den Bewegungsaufgaben, jedoch ohne sichtbare Erhöhung cerebraler Aktivität oder Verbesserung der Lernleistung [Mure, Tang et al. 2012].

Auch in der Arbeit von Wilkinson et al. gehen die Ergebnisse in eine ähnliche Richtung. In der Studie wurde das probabilistische Klassifikationslernen mit Hilfe des „Wetter-Test“ („weather prediction task“) untersucht. In dem Test bekamen die Probanden Kombinationen von einem, zwei, drei oder vier Stimuli (Karten mit bestimmten Mustern) gezeigt und mussten lernen vorherzusagen, welche Kombinationen Regen beziehungsweise Sonne ankündigen. Jede Stimuli-Kombination war dabei mit einer anderen Wahrscheinlichkeit für gutes oder schlechtes Wetter verknüpft.

Elf Parkinson-Patienten mit einer bilateralen STN-Stimulation wurden unter den Konditionen STN-Stimulation „On“ sowie STN-Stimulation „Off“ getestet und mit einer Kontrollgruppe von 13 gesunden Probanden verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie legten die Schlussfolgerung nahe, dass die STN-Stimulation zu einer Veränderung des Signalfusses der Basalganglien zum frontalen Kortex führt und dadurch das probabilistische Klassifikationslernen positiv beeinflusst [Wilkinson, Beigi et al.].

In der 2010 veröffentlichten Studie von Wylie et al. wurden zwei verschiedene Effekte der STN-Stimulation erfasst. Zum einen wiesen schnelle Reaktionsfehler in den Reiz-Reaktions-Tests zwar darauf hin, dass die STN-Stimulation voreilige, impulsive Reaktionen in Konfliktsituationen noch verstärkt. In späteren

Reaktionsprozessen zeigte sich jedoch eine deutliche Verbesserung der selektiven inhibitorischen Impulskontrolle und dadurch eine gesteigerte Anzahl der korrekten Reaktionen [Wylie, Ridderinkhof et al. 2010].

Autofahren bedeutet „multitasking management“ in einem komplexen und dynamischen Umfeld. Wenn durch die Stimulation des Nucleus subthalamicus die selektive Impulsunterdrückung erhöht und dadurch parallele Reizverarbeitungen verbessert werden können, ist ein positiver Einfluss der STN-THS auf das Fahrverhalten durchaus anzunehmen.

In welcher Form genau die tiefe Hirnstimulation Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit nimmt, bleibt weiter abzuklären. Eine Steigerung der Fahrleistung durch Verbesserung verschiedener Lernprozesse ist auf jeden Fall ein weiterer möglicher Erklärungsansatz und sollte in Zukunft diskutiert werden.

## **4.5 Fazit**

Diese Studie erlaubt erstmals einen Einblick in die Auswirkung der Tiefen Hirnstimulation auf die Fertigkeiten von Parkinson-Patienten beim Führen eines Kraftfahrzeugs. Zusätzlich ermöglicht diese Studie einen Vergleich der Fahrkompetenz unter THS im Gegensatz zum Einfluss unter L-Dopa. Als wichtigste Erkenntnis geht hervor, dass die Probanden unter STN-Stimulation ein deutlich besseres Fahrverhalten zeigten als nach der Gabe einer für die Verbesserung der Motorik äquivalenten Dosis L-Dopa. Da sich unter beiden therapeutischen Maßnahmen die Höhe der Punktezahl in der UPDRS nicht signifikant unterschied, ist davon auszugehen, dass die überlegene Fahrleistung nicht durch eine reine Verbesserung der Motorik, sondern möglicherweise durch Vorteile der THS auf nicht-motorische fahrrelevante Fähigkeiten zurückzuführen ist.

Nachfolgende Studien zum Einfluss der THS auf das Fahrverhalten sollten insbesondere diesen Aspekt berücksichtigen und näher untersuchen.

## 5. Zusammenfassung

Fahrtauglichkeit bei M. Parkinson ist in den Medien sowie in der Wissenschaft ein weit verbreitetes Thema. Ein wesentliches therapeutisches Ziel bei Parkinson-Patienten ist es, die Lebensqualität zu verbessern. Für viele Menschen hat die Möglichkeit des selbstständigen Autofahrens, und die damit einhergehende Eigenständigkeit und Unabhängigkeit, einen hohen Einfluss auf die Lebensqualität. Das Verfahren der Tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus hat große Fortschritte in der Parkinson-Therapie erbracht. Auch in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung kann durch die THS wieder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Off-Symptome lassen sich um 50 - 70% verbessern und durch die nach Stimulation mögliche Medikamentenreduktion können L-Dopa-induzierte Dyskinesien deutlich verringert werden. Der genaue Wirkungsmechanismus der THS ist jedoch bis heute noch nicht vollständig verstanden.

In dieser Arbeit wurde bei 23 Parkinson-Patienten der Einfluss der THS auf die Fahrkompetenz im Fahrsimulator getestet. Hierfür wurden drei randomisierte Teststrecken unter folgenden therapeutischen Konditionen durchfahren: 1. STN-Stimulation „On“, 2. STN-Stimulation „Off“ (lediglich morgendliche Basismedikation), 3. Gabe einer Äquivalenzdosis L-Dopa. Vor jeder Fahrt wurde der motorische Zustand des Probanden anhand der UPDRS III bestimmt. Die Fahrten wurden ausgewertet, miteinander verglichen und die statistische Signifikanz mit Hilfe von „mixed models“ errechnet. Sowohl durch die STN-THS als auch durch die L-Dopa-Gabe konnte eine signifikante und vergleichbare Verbesserung der Motorik erreicht werden. Das Alter sowie tendenziell auch kognitive Defizite zeigten einen negativen Einfluss auf die Fahrkompetenz. Der Einfluss der Krankheitsdauer sowie der Krankheitsschwere auf die Fahrfähigkeit konnte weder in dieser Arbeit noch in anderen Studien sicher be- oder widerlegt werden.

Fazit dieser Studie ist, dass die Patienten im Fahrsimulator unter Stimulation besser abschnitten als unter äquivalenter L-Dopa-Medikation und dies obwohl der motorische Zustand der Probanden unter beiden therapeutischen Optionen ähnlich positiv beeinflusst wurde. Die Schlussfolgerung ist, dass die Tiefe Hirnstimulation die Fahrtauglichkeit nicht negativ beeinflusst, sondern im Gegenteil sogar einen positiven Effekt zu haben scheint.

## 6. Literaturverzeichnis

Abshagen, C. (2006). Psychiatrische Folgen der Tiefenhirnstimulation bei Parkinson- Patienten unter Einbezug ethischer Aspekte. Dissertation. Medizinische Fakultät. Freiburg, Albert-Ludwigs-Universität.

Amick, M. M., Grace, J. and Ott, B. R. (2007). "Visual and cognitive predictors of driving safety in Parkinson's disease patients." *Archives of Clinical Neuropsychology* 22(8): 957-67.

Avanzi, M., Baratti, M., Cabrini, S., Uber, E., Brighetti, G., Bonfa, F., Avanzi, M., Baratti, M., Cabrini, S., Uber, E., Brighetti, G. and Bonfa, F. (2008). "The thrill of reckless driving in patients with Parkinson's disease: an additional behavioural phenomenon in dopamine dysregulation syndrome?" *Parkinsonism & Related Disorders* 14(3): 257-8.

Ben-Shlomo, Y. (1997). "The epidemiology of Parkinson's disease." *Baillieres Clinical Neurology* 6(1): 55-68.

Benabid, A. L. (2003). "Deep brain stimulation for Parkinson's disease." *Curr Opin Neurobiol* 13(6): 696-706.

Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., Pollak, P., Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J. and Pollak, P. (2009). "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease." *Lancet Neurology* 8(1): 67-81.

Benabid, A. L., Le Bas, J. F. and Pollak, P. (2003). "[Therapeutic and physiopathological contribution of electric stimulation of deep brain structures in Parkinson's disease]." *Bull Acad Natl Med* 187(2): 305-19; discussion 319-22.

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

Berlit, P. (2011). *Klinische Neurologie*, Springer-Verlag GmbH.

Beurrier, C., Bioulac, B., Audin, J. and Hammond, C. (2001). "High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons." *Journal of Neurophysiology* 85(4): 1351-6.

Braak, H. and Braak, E. (2000). "Pathoanatomy of Parkinson's disease." *Journal of Neurology* 247 Suppl 2: I13-10.

Bundesanstalt für Straßenwesen (BASt) (2000). Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung des Gemeinsamen Beirats für Verkehrsmedizin, Bundesanstalt für Straßenwesen.

Bundesministerium für Verkehr, I. u. T. (2008). "Handbuches für die Praktische Fahrprüfung " 3. überarbeitete Ausgabe.

Burgard, E. (2005). Fahrkompetenz im Alter: Die Aussagekraft diagnostischer Instrumente bei Senioren und neurologischen Patienten. Dissertation. Bad Heilbrunn, Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Cordell, R., Lee, H. C., Granger, A., Vieira, B., Lee, A. H., Cordell, R., Lee, H. C., Granger, A., Vieira, B. and Lee, A. H. (2008). "Driving assessment in Parkinson's disease--a novel predictor of performance?" *Movement Disorders* 23(9): 1217-22.

Coubes, P., Roubertie, A., Vayssiere, N., Hemm, S. and Echenne, B. (2000). "Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus." *Lancet* 355(9222): 2220-1.

De Raedt, R. and Ponjaert-Kristoffersen, I. (2000). "Can strategic and tactical compensation reduce crash risk in older drivers?" *Age & Ageing* 29(6): 517-21.

De Raedt, R. and Ponjaert-Kristoffersen, I. (2000). "The relationship between cognitive/neuropsychological factors and car driving performance in older adults." *Journal of the American Geriatrics Society* 48(12): 1664-8.

Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schafer, H., Botzel, K., Daniels, C., Deutschlander, A., Dillmann, U., Eisner, W., Gruber, D., Hamel, W., Herzog, J., Hilker, R., Klebe, S., Kloss, M., Koy, J., Krause, M., Kupsch, A., Lorenz, D., Lorenzl, S., Mehdorn, H. M., Moringlane, J. R., Oertel, W., Pinsker, M. O., Reichmann, H., Reuss, A., Schneider, G. H., Schnitzler, A., Steude, U., Sturm, V., Timmermann, L., Tronnier, V., Trottenberg, T., Wojtecki, L., Wolf, E., Poewe, W. and Voges, J. (2006). "A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease." *N Engl J Med* 355(9): 896-908.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008). "DGN Leitlinien 2008."

Dubinsky, R. M., Gray, C., Husted, D., Busenbark, K., Vetere-Overfield, B., Wiltfong, D., Parrish, D. and Koller, W. C. (1991). "Driving in Parkinson's disease." *Neurology* 41(4): 517-20.

Eckart, M. T. (2010). Die Rolle vom Striatum und Hippocampus im sequentiellen Lernen: Interaktion, Dissoziation oder Konkurrenz? Dissertation. Marburg, Philipps Universität.

Emre, M. (2003). "Dementia associated with Parkinson's disease." *Lancet Neurology* 2(4): 229-37.

Fearnley, J. M. and Lees, A. J. (1991). "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity." *Brain* 114 ( Pt 5): 2283-301.

Folstein, M. F., Folstein, S. E. and McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." *Journal of Psychiatric Research* 12(3): 189-98.

Forno, L. S. (1996). "Neuropathology of Parkinson's disease." *J Neuropathol Exp Neurol* 55(3): 259-72.

Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A. and Sherman, S. J. (2007). "Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism." *Science* 318(5854): 1309-12.

Frucht, S., Rogers, J. D., Greene, P. E., Gordon, M. F. and Fahn, S. (1999). "Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole." *Neurology* 52(9): 1908-10.

Gerlach, M. and Riederer, P. (2003). "[Current preclinical findings on substances against Parkinson's disease]." *Nervenarzt* 74 Suppl 1: S2-6.

Gjerstad, M. D., Alves, G., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D. and Larsen, J. P. (2006). "Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease?" *Neurology* 67(5): 853-8.

Goetz, C. G., Stebbins, G. T., Chmura, T. A., Fahn, S., Poewe, W. and Tanner, C. M. "Teaching program for the Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: (MDS-UPDRS)." *Movement Disorders* 25(9): 1190-4.

Hamel, W. (2005). *Tiefe Hirstimulation bei Bewegungsstörungen: Untersuchungen zur Elektrodenlokalisierung und Wirkmechanismus.* Neurochirurgie. Hamburg, Universitätsklinikum Eppendorf. Habilitationsschrift.

Hannen, P., Hartje, W. and Skreczek, W. (1998). "[Evaluating driving ability after brain damage. Neuropsychological diagnosis and driving test]." *Nervenarzt* 69(10): 864-72.

Harrison, M. B., Wylie, S. A., Frysinger, R. C., Patrie, J. T., Huss, D. S., Currie, L. J. and Wooten, G. F. (2009). "UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression." *Movement Disorders* 24(2): 224-30.

Heikkila, V. M., Turkka, J., Korpelainen, J., Kallanranta, T. and Summala, H. (1998). "Decreased driving ability in people with Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64(3): 325-30.

Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M. and Morris, J. G. L. (2008). "The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years." *Movement Disorders* 23(6): 837-44.

- Hoehn, M. M. and Yahr, M. D. (1967). "Parkinsonism: onset, progression and mortality." *Neurology* 17(5): 427-42.
- Jahanshahi, M., Wilkinson, L., Gahir, H., Dharminda, A. and Lagnado, D. A. (2010). "Medication impairs probabilistic classification learning in Parkinson's disease." *Neuropsychologia* 48(4): 1096-103.
- Jankovic, J. (2008). "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79(4): 368-76.
- Jellinger, K. A. (1991). "Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway." *Molecular & Chemical Neuropathology* 14(3): 153-97.
- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H.-U., Dodel, R., Otto, J., Ebersbach, G. and Kessler, J. (2008). "Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument." *Parkinsonism & Related Disorders* 14(2): 93-101.
- Kalbe, E., Riedel, O., Kohn, N., Dodel, R., Calabrese, P. and Kessler, J. (2007). "Sensitivität und Spezifität des Parkinson Neuro- psychometric Dementia Assessment (PANDA): Ergebnisse der GEPAD-Studie. ." *Aktuelle Neurologie*.
- Karow, T. and Lang- Roth, R. (2011). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*.
- Kaußner, Y. (2007). *Fahrtauglichkeit bei M. Parkinson*. Dissertation. Philosophischen Fakultät. Würzburg, Julius-Maximilians-Universität
- Kleiner-Fisman, G., Herzog, J., Fisman, D. N., Tamma, F., Lyons, K. E., Pahwa, R., Lang, A. E., Deuschl, G., Kleiner-Fisman, G., Herzog, J., Fisman, D. N., Tamma, F., Lyons, K. E., Pahwa, R., Lang, A. E. and Deuschl, G. (2006). "Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes." *Movement Disorders* 21 Suppl 14: S290-304.
- Klimkeit, E. I., Bradshaw, J. L., Charlton, J., Stolwyk, R. and Georgiou-Karistianis, N. (2009). "Driving ability in Parkinson's disease: current status of research." *Neurosci Biobehav Rev* 33(3): 223-31.
- Korteling, J. E. (1990). "Perception-response speed and driving capabilities of brain-damaged and older drivers." *Human Factors* 32(1): 95-108.
- Korteling, J. E. (1994). "Effects of aging, skill modification, and demand alternation on multiple-task performance." *Human Factors* 36(1): 27-43.
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P. D., Benazzouz, A., LeBas, J. F., Benabid, A. L., Pollak, P., Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P. D., Benazzouz, A., LeBas, J. F., Benabid, A.-L. and Pollak, P. (2003).

"Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease." *New England Journal of Medicine* 349(20): 1925-34.

Krack, P., Limousin, P., Benabid, A. and Pollak, P. (1997). "Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease." *Lancet* 350: 1676.

Kraft, C. (2010). Gezielte Variationen und Analysen des Fahrverhaltens von Kraftfahrzeugen mittels elektrischer Linearaktuatoren im Fahrwerksbereich. Fakultät für Maschinenbau. Karlsruhe, Karlsruher Institut für Technologie.

Krauss, J. and Volkmann, J. (2004). Tiefe Hirnstimulation, Steinkopff Verlag Darmstadt.

Lang, A. E., Houeto, J. L., Krack, P., Kubu, C., Lyons, K. E., Moro, E., Ondo, W., Pahwa, R., Poewe, W., Troster, A. I., Uitti, R., Voon, V., Lang, A. E., Houeto, J.-L., Krack, P., Kubu, C., Lyons, K. E., Moro, E., Ondo, W., Pahwa, R., Poewe, W., Troster, A. I., Uitti, R. and Voon, V. (2006). "Deep brain stimulation: preoperative issues." *Movement Disorders* 21 Suppl 14: S171-96.

Laukka, S. J., Jarvilehto, T., Alexandrov Yu, I. and Lindqvist, J. (1995). "Frontal midline theta related to learning in a simulated driving task." *Biological Psychology* 40(3): 313-20.

Liang, G. S., Chou, K. L., Baltuch, G. H., Jaggi, J. L., Loveland-Jones, C., Leng, L., Maccarone, H., Hurtig, H. I., Colcher, A., Stern, M. B., Kleiner-Fisman, G., Simuni, T., Siderowf, A. D., Liang, G. S., Chou, K. L., Baltuch, G. H., Jaggi, J. L., Loveland-Jones, C., Leng, L., Maccarone, H., Hurtig, H. I., Colcher, A., Stern, M. B., Kleiner-Fisman, G., Simuni, T. and Siderowf, A. D. (2006). "Long-term outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease." *Stereotactic & Functional Neurosurgery* 84(5-6): 221-7.

Lings, S. and Dupont, E. (1992). "Driving with Parkinson's disease. A controlled laboratory investigation." *Acta Neurologica Scandinavica* 86(1): 33-9.

Madeley, P., Hulley, J. L., Wildgust, H. and Mindham, R. H. (1990). "Parkinson's disease and driving ability." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 53(7): 580-2.

Marsden, C. D. (1990). "Parkinson's disease." *Lancet* 335(8695): 948-52.

Masuhr, K. F. and Neumann, M. (2007). *Duale Reihe Neurologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

McKnight, A. J. and McKnight, A. S. (1999). "Multivariate analysis of age-related driver ability and performance deficits." *Accident Analysis & Prevention* 31(5): 445-54.

Mumenthaler, M. and Mattle, H. (2008). Neurologie, Georg Thieme Verlag.

Mure, H., Tang, C. C., Argyelan, M., Ghilardi, M.-F., Kaplitt, M. G., Dhawan, V. and Eidelberg, D. (2012). "Improved sequence learning with subthalamic nucleus deep brain stimulation: evidence for treatment-specific network modulation." *Journal of Neuroscience* 32(8): 2804-13.

Newman, N. J. and Newman, N. J. (2006). "Driving with Parkinson's disease: more than meets the eye." *Annals of Neurology* 60(4): 387-8.

Ott, B. R., Heindel, W. C., Whelihan, W. M., Caron, M. D., Piatt, A. L. and Noto, R. B. (2000). "A single-photon emission computed tomography imaging study of driving impairment in patients with Alzheimer's disease." *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 11(3): 153-60.

Parkinson, J. (1817). "AN ESSAY ON THE SHAKING PALSY."

Perryman, K. M. and Fitten, L. J. (1996). "Effects of normal aging on the performance of motor-vehicle operational skills." *Journal of Geriatric Psychiatry & Neurology* 9(3): 136-41.

Pollak, P., Benabid, A. L., Gross, C., Gao, D. M., Laurent, A., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Gentil, M. and Perret, J. (1993). "[Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]." *Revue Neurologique* 149(3): 175-6.

Ranchet, M., Paire-Ficout, L., Marin-Lamellet, C., Laurent, B. and Broussolle, E. (2011). "Impaired updating ability in drivers with Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(2): 218-23.

Rizzo, M., Uc, E. Y., Dawson, J., Anderson, S., Rodnitzky, R., Rizzo, M., Uc, E. Y., Dawson, J., Anderson, S. and Rodnitzky, R. "Driving difficulties in Parkinson's disease." *Movement Disorders* 25 Suppl 1: S136-40.

Schrag, A. (2005). "Driving in Parkinson's disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76(2): 159.

Singh, R., Pentland, B., Hunter, J. and Provan, F. (2007). "Parkinson's disease and driving ability." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78(4): 363-6.

Singh, R., Pentland, B., Hunter, J., Provan, F., Singh, R., Pentland, B., Hunter, J. and Provan, F. (2007). "Parkinson's disease and driving ability." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78(4): 363-6.

Smiley, A., Reid, L. and Fraser, M. (1980). "Changes in Driver Steering Control With Learning." *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society* 22(4):401-415.

Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Marks, M. and Lee, A. J. (1947). "Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain." *Science* 106(2754): 349-50.

Stelmach, G. E. and Nahom, A. (1992). "Cognitive-motor abilities of the elderly driver." *Human Factors* 34(1): 53-65.

Straßenverkehrsgesetz (StVG). §2 Absatz 4.

Tumas, V., Rodrigues, G. G. R., Farias, T. L. A. and Crippa, J. A. S. (2008). "The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory." *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 66(2A): 152-6.

Uc, E. Y. and Rizzo, M. (2008). "Driving and neurodegenerative diseases." *Current Neurology & Neuroscience Reports* 8(5): 377-83.

Uc, E. Y., Rizzo, M., Johnson, A. M., Dastrup, E., Anderson, S. W. and Dawson, J. D. (2009). "Road safety in drivers with Parkinson disease.[Erratum appears in *Neurology*. 2010 Mar 9;74(10):865]." *Neurology* 73(24): 2112-9.

Walker, N., Fain, W. B., Fisk, A. D. and McGuire, C. L. (1997). "Aging and decision making: driving-related problem solving." *Human Factors* 39(3): 438-44.

Wilkinson, L., Beigi, M., Lagnado, D. A. and Jahanshahi, M. "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): 286-94.

Wood, J. M., Worringham, C., Kerr, G., Mallon, K. and Silburn, P. (2005). "Quantitative assessment of driving performance in Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(2): 176-80.

Worringham, C. J., Wood, J. M., Kerr, G. K. and Silburn, P. A. (2006). "Predictors of driving assessment outcome in Parkinson's disease." *Mov Disord* 21(2): 230-5.

Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Elias, W. J., Frysinger, R. C., Bashore, T. R., Downs, K. E., van Wouwe, N. C. and van den Wildenberg, W. P. M. (2010). "Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease." *Brain* 133(Pt 12): 3611-24.

Wylie, S. A., van den Wildenberg, W. P. M., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., Powell, V. D., Manning, C. A. and Wooten, G. F. (2009). "The effect of Parkinson's disease on interference control during action selection." *Neuropsychologia* 47(1): 145-57.

Zaghloul, K. A., Weidemann, C. T., Lega, B. C., Jaggi, J. L., Baltuch, G. H. and Kahana, M. J. (2012). "Neuronal activity in the human subthalamic nucleus encodes decision conflict during action selection." *Journal of Neuroscience* 32(7): 2453-60.

Zangemeister, W.H., Maintz , L., Wriedt, Th., Buhmann, C. (2012). "Quantitative assessment of driving performance in Parkinson´s disease (PD) with and without medication or subthalamic nucleus (STN) stimulation." Proc. of the NCM-Neural Control of Movement Society, Venice 2012, P56-58.

Zangemeister, W.H., Maintz , L., Wriedt, Th., Buhmann, C. (2013). "Quantitative assessment of driving performance in Parkinson´s disease (PD): Deficient coordination of gaze-hand-feet-control with a deactivated sub-thalamic nucleus stimulator". Proc. of the DGVM/DGVP Symposium, University Hamburg.

Zesiewicz, T. A., Cimino, C. R., Malek, A. R., Gardner, N., Leaverton, P. L., Dunne, P. B. and Hauser, R. A. (2002). "Driving safety in Parkinson's disease." *Neurology* 59(11): 1787-8.

## 7. Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BASt	Begutachtungs-Leitlinien zur Krafftahreereignung
CBD	Kortikobasale Degeneration
COMT – Hemmer	Catechol-O-Methyltransferase
DBS	Deep-brain-stimulation
DDS	Dopamin-Dysregulation-Syndrom
FeV	Fahrerlaubnis-Verordnung
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
LD	STN - Simulation AUS und L-Dopa-Äquivalenzdosis
M. Parkinson	Morbus Parkinson
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MMSE	Mini-Mental State Examination
MSA	Multisystematrophie
NMDA – Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
Panda	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
SNc	Pars compacta der Substantia nigra
STN	Nucleus subthalamicus
StVG	Straßenverkehrsgesetz
THS	Tiefe Hirnstimulation
THS-OFF	STN – Simulation AUS und Basismedikation
THS-ON	STN – Stimulation AN und Basismedikation
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	mögliche Datenerfassung durch die Software faceLAB	S. 16
Tabelle 2:	Einteilung der Krankheitsschwere nach Hoehn und Yahr (modifizierte Fassung 1987)	S. 20
Tabelle 3:	Definition und Schweregrad der Fahrfehler	S. 23
Tabelle 4:	UPDRS	S. 26
Tabelle 5:	Differenz im Vergleich zur Bedingung THS-OFF	S. 26
Tabelle 6:	Gesamte Fahrdauer	S. 28
Tabelle 7:	Dauer fehlerhaften Fahrens	S. 28
Tabelle 8:	Differenz der durchschnittliche Fahrdauer im Vergleich zur Bedingung THS-OFF. Statistische Auswertung basierend auf "mixed models"	S. 28
Tabelle 9:	Differenz der Dauer des fehlerhaften Fahrens im Vergleich zur Bedingung THS-OFF. Statistische Auswertung basierend auf "mixed models"	S. 29
Tabelle 10:	Fehlerquotient	S. 30
Tabelle 11:	Differenz der Höhe des Fehlerquotienten im Vergleich zur Bedingung THS-OFF. Statistische Auswertung basierend auf "mixed models"	S. 30
Tabelle 12:	Fehlersumme	S. 32
Tabelle 13:	Differenz der Fehlersumme im Vergleich zur Bedingung THS-OFF. Statistische Auswertung basierend auf "mixed models"	S. 32
Tabelle 14:	Korrelation nach Pearson; Höhe der Fehlersumme und Differenz in der UPDRS III unter THS-ON	S. 33
Tabelle 15:	Korrelation nach Pearson; Höhe der Fehlersumme und Differenz in der UPDRS III unter LD	S. 33
Tabelle 16:	Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und der Fahrpraxis	S. 36
Tabelle 17:	Korrelation nach Pearson; Korrelation zwischen der Fehlersumme unter THS-ON und dem Alter	S. 38
Tabelle 18:	Korrelation nach Pearson; Korrelation zwischen der Fehlersumme unter THS-ON und Kognition	S. 40

---

### 7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	UPDRS III	S. 25
Abbildung 2:	Gesamte Fahrzeit und Fahrdauer, in der nicht gemäß Straßenverkehrsordnung gefahren wurde	S. 27
Abbildung 3:	Durchschnittliche Fehleranzahl pro Minute	S. 29
Abbildung 4:	Durchschnittliche Fehlersumme	S. 31
Abbildung 5:	Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und der Fahrpraxis	S. 35
Abbildung 6:	Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und dem Alter	S. 37
Abbildung 7:	Korrelation zwischen der Höhe der Fehlersumme unter THS-ON und Kognition	S. 39

## 7.4 Merkblatt und Probandeninformation

UNIVERSITÄT HAMBURG

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg

UNIVERSITÄTS-KRANKENHAUS  
EPPENDORF

Neurologische Klinik  
OA Prof. Dr. med. W. Zangemeister

Ambulanzzentrum des UKE GmbH  
Bereich Neurologie  
Leiter: PD Dr. med. C. Buhmann  
Email: buhmann@uke.de

Doktorandin: Lea Maintz  
Email: Lea.Maintz@stud.uke.uni-hamburg.de

### Merkblatt und Probandeninformation

— Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

Die Hauptbeschwerden bei der Parkinsonschen Erkrankung sind die motorischen Symptome, wie das Zittern und die Muskelsteifheit. Ursache hierfür ist der Dopaminmangel im Gehirn. Mit der Entdeckung des L – Dopa konnte Parkinson Patienten ein hohes Maß an Lebensqualität zurückgegeben werden.

Doch bei der medikamentösen Langzeitbehandlung werden Therapieerfolge, durch vermehrte Nebenwirkungen wie Fluktuationen, Dyskinesien und Dystonien, begrenzt. Die operative Behandlung stellt hier eine effektive Ergänzung oder Alternative dar. In vielen Fällen kann durch eine tiefe Hirnstimulation eine entscheidende und anhaltende Besserung der Symptome erreicht werden, die für den Patienten eine starke Einschränkung seiner täglichen Aktivitäten darstellen.

Lebensqualität in Form von Selbstständigkeit und Unabhängigkeit beinhaltet für viele auch die Möglichkeit, Autofahren zu können. Die Neurologische Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf will im Rahmen eines Forschungsvorhabens bei Parkinson-Patienten die Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation auf die Fahrtauglichkeit genauer beleuchten. Neben einfachen motorischen Fähigkeiten sollen hier kognitive Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Konzentrationsvermögen, Anpassungsfähigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit gemessen werden.

Hierfür werden Sie an einem Fahrsimulator unter Einfluss der Hirnstimulation eine vorab definierte Strecke fahren. Bei der zweiten Fahrt wird die Stimulation ausgeschaltet, um den Effekt der Stimulation auf das Fahrverhalten zu untersuchen. Der dritte Schritt soll Aufschlüsse über die möglichen Unterschiede Ihrer Fähigkeiten bei Stimulation, im Gegensatz zur reinen Medikation, geben und eine potentielle Fehlerhaftigkeit durch schlechtere motorische Fähigkeiten ohne Stimulation ausgleichen. Dafür bleibt bei der 3. Messung die Stimulation ausgeschaltet und es wird eine für Sie individuell bestimmte Menge an L – Dopa verabreicht.

Die Studienteilnahme ist freiwillig und die Fahrsimulation kann von Ihnen jederzeit abgebrochen werden. Die Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf die Fahrtauglichkeit haben für Sie persönlich keine Auswirkungen oder Konsequenzen.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in kodierter Form weitergegeben. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

## 7.5 Einverständniserklärung

UNIVERSITÄT HAMBURG

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg

UNIVERSITÄTS-KRANKENHAUS  
EPPENDORF

Neurologische Klinik  
OA Prof. Dr. med. W. Zangemeister

Ambulanzzentrum des UKE GmbH  
Bereich Neurologie  
Leiter: PD Dr. med. C. Buhmann  
Email: buhmann@uke.de

Doktorandin: Lea Maintz  
Email: Lea.Maintz@stud.uke.uni-hamburg.de

Einverständniserklärung von

Herrn/Frau.....

ich bin über das Wesen und die Bedeutung der geplanten Studie aufgeklärt worden:

Ich konnte in dem Gespräch alle mich interessierenden Fragen stellen und hatte Gelegenheit, das Merkblatt genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen.

Ein Exemplar dieses Merkblattes ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß ferner, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und persönlichen Mitteilungen der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und zur Auswertung nur ohne Namen (anonymisiert) zusammengeführt werden.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.

Datum:

Unterschrift der Versuchsperson

.....

.....

## 8. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg–Eppendorf unter Leitung von Herrn Privatdozent Dr. Buhmann und Professor Dr. Zangemeister angefertigt und wäre ohne die Hilfe einer Reihe von Menschen in dieser Form nicht möglich gewesen.

Vorweg möchte ich mich bei den Probanden bedanken, ohne deren Motivation, Engagement und Ausdauer es diese Studie nicht gegeben hätte.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Zangemeister und Herrn Privatdozent Buhmann für die Überlassung des Themas, die Betreuung dieser Promotionsarbeit und für die ausgezeichnete fachliche Unterstützung.

Herrn Thomas Wriedt, Oliver Hein und Jonas Hierling danke ich für die Einarbeitung, für die unermüdliche technische Unterstützung zur Realisierung der Fahrsimulation sowie für die zahlreichen anregenden Diskussionen.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Eik Vettorazzi und Kai Kossow bedanken, die mir mit ihren ausgezeichneten Fachkenntnissen mehrfach zur Seite standen.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken, die es stets verstanden hat, mir den Rücken zu stärken ohne mich je unter Druck zu setzen. Und meinem Freund Lukas Roth für die Geduld und Motivation, die er mir immer wieder entgegen brachte sowie für die zahlreichen Abende, an denen er meine Dissertation Korrektur lesen musste. Danke!

## 9. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....

Hamburg, den 10. März 2014