

Tiefe Hirnstimulation

Mögliche Persönlichkeitsveränderungen bei Parkinson-Patienten

S. Müller, Berlin, M. Christen, Zürich

Ethische Fragen zur tiefen Hirnstimulation (THS) werden seit einigen Jahren von Medizinethikern diskutiert; allerdings steht dabei deren Anwendung für psychiatrische Erkrankungen im Fokus (1, 2), nicht jene für Morbus Parkinson oder essenzielle Dystonie. Der Grund dafür ist möglicherweise, dass die Möglichkeit einer direkten Veränderung psychischer Funktionen durch einen physischen Eingriff in das Gehirn als ethisch brisanter angesehen wird, als wenn solche Veränderungen als Nebenwirkung resultieren. Tatsächlich lässt sich die Anwendung der THS für psychiatrische Erkrankungen als konsequente Weiterentwicklung ihrer Anwendung bei Morbus Parkinson verstehen. Denn zum einen betrifft diese Erkrankung nicht nur die Motorik, sondern auch kognitive, affektive und behaviorale Funktionen, deren therapeutische Verbesserung ebenfalls angestrebt wird. Zum anderen legen psychische Veränderungen, die nach THS bei Parkinson-Patienten beobachtet werden können, die Hypothese nahe, dass THS auch bei psychiatrischen Erkrankungen anderer Genese wirksam sein könnte. Im Folgenden untersuchen wir ethische Fragen der THS des Nucleus subthalamicus (STN, das heutzutage bevorzugte target des Eingriffs) bei Parkinson-Patienten, die aus THS-induzierten psychischen Veränderungen entstehen. Dabei fokussieren wir vor allem auf die Schwierigkeiten, emotionale, verhaltensmäßige und soziale Folgen der Thera-

pie zu identifizieren und zwischen krankheits- und therapiebedingten Folgen zu unterscheiden.

Nebenwirkungen der THS

Während die positiven Wirkungen von THS des STN bei Parkinson-Patienten hinreichend erwiesen sind, werden deren Auswirkungen auf kognitive, affektive und behaviorale Funktionen erst seit den letzten Jahren in der klinischen und medizinethischen Literatur intensiver diskutiert. Für die ethische Bewertung einer (neuen) medizinischen Therapieoption spielen die unerwünschten Nebenwirkungen eine große Rolle. Gemäß dem Nonmalefizien-Prinzip (Nichtschadensprinzip) müssen sie gegen die positiven Wirkungen des Eingriffs abgewogen werden. Gerade bei neuen Therapien sind aber meist Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen nur unzureichend bekannt. Das gilt auch für die THS zur Therapie von Morbus Parkinson. Diese Technik erlaubt es, die Medikation und damit die levodopabedingten Nebenwirkungen, die im Verlauf der Krankheit zunehmen und die Patienten immer mehr belasten, in den meisten Fällen deutlich zu reduzieren. Die motorischen Funktionen können durch die Stimulation mindestens vergleichbar verbessert werden wie nur durch Medikation. In Folge des zunehmenden Einsatzes von STN-THS mehren sich aber Berichte über unerwünschte Nebenwirkungen.

Sowohl intendierte als auch nicht intendierte Wirkungen der THS können verschiedene Ursachen haben: die Operation, die Stimulation und die Medikamentenreduktion. Zur ersten Ursache ermittelte eine Metaanalyse mit 921 Patienten eine Gesamtinzidenz von unmittelbar mit der Operation zusammenhängenden uner-

wünschten Nebenwirkungen von ca. 11% (3). Darunter fallen intrakranielle Blutungen (3,9%) und Infektionen (1,6%). Zu diesen üblichen Risiken stereotaktischer Eingriffe kommt das THS-spezifische Risiko, dass Teile des Implantationssystems (insbesondere die Elektroden) ausgetauscht werden müssen (4,4%) (3). Die Stimulation, die zweite Ursache, kann unterschiedliche psychische Nebenwirkungen haben, deren Auftreten von verschiedenen Faktoren, unter anderem vom exakten Stimulationsort, abhängt. So hat die Stimulation des STN häufiger unerwünschte psychische Nebenwirkungen als die Stimulation des Thalamus (Vim) oder des Globus pallidus internus (GPi) (4, 6). Innerhalb des STN, eines 1,5 bis 2 Zentimeter großen Nervenkernegebiets mit zahlreichen Verbindungen zum limbischen System und zum Kortex, spielen wiederum die exakte Positionierung der Elektroden sowie die Auswahl der einzelnen Elektrodenkontakte, die aktiviert werden, eine Rolle. Schließlich hat die durch STN-Stimulation ermöglichte, meist deutliche L-Dopa-Reduktion nicht nur positive Wirkungen auf die motorischen Funktionen (7), sondern scheint auch das (Wieder-)Auftreten von parkinsonbedingter Apathie und Depression zu begünstigen (6). Andererseits kann die Reduzierung von L-Dopa Spielsucht zum Verschwinden bringen (8).

In unserer Metaanalyse sind ca. 270 klinische Outcome-Studien zur STN-THS genauer untersucht worden. Diese zeigt, dass unerwünschte Nebenwirkungen zunehmend und immer genauer untersucht werden. In den über 50 Reviews und Metaanalysen zum Thema, die wir untersucht haben, gelangen die Autoren zu divergenten Bewertungen der Prävalenz sowie der Relevanz der Nebenwirkungen. Während die Autoren einiger Studien relativ kritisch sind (4, 9), halten andere diese Therapie-

Nervenheilkunde 2010; 29: 779–783

Korrespondenzadresse

Dr. phil. Dipl.-Phys. Sabine Müller
Forschungsbereich Mind and Brain
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
mueller.sabine@charite.de

methode für sicher hinsichtlich ihrer neuropsychologischen und psychiatrischen Auswirkungen (10, 11). In den Metastudien werden allerdings erhebliche Mängel bei den meisten klinischen Studien kritisiert, vor allem zu kleine Fallzahlen, ein Mangel an standardisierten Beurteilungsmethoden, das Fehlen von Kontrollgruppen, von Randomisierung und Verblindung sowie Test-Retest-Probleme. Schließlich sind in den letzten 15 Jahren etwa 60 Fallstudien publiziert worden, die ein breites Spektrum von unerwünschten Nebenwirkungen von STN-THS dokumentieren, z. B. Aggressivität, wahnhafte Störungen, Halluzinationen, Apathie, Depression, (versuchte) Suizide, Hypersexualität, Exhibitionismus, Hypomanie und Manie. In einigen Fällen wurden nachhaltige Veränderungen von Persönlichkeit und Verhalten beschrieben, mit zum Teil erheblichen sozialen Folgen wie Scheidungen, finanzieller Ruin und Konflikte mit dem Gesetz. Andererseits gab es Fälle, in denen ein abgebrochenes Studium wieder aufgenommen oder ein beruflicher Neubeginn gewagt worden ist. Bisher haben nur wenige Studien die Folgen von THS für das soziale Leben der Patienten untersucht (12–15). Gefunden wurden trotz motorischer Verbesserungen Verschlechterungen der Paarbeziehungen sowie im beruflichen Bereich, teils wegen psychischer Probleme, teils wegen einer Umorientierung zugunsten von Freizeitaktivitäten (14, 15).

Ethische Bewertung der THS-Nebenwirkungen

Was ist der Grund für diese unterschiedlichen Einschätzungen und wie sind solche Nebenwirkungen ethisch zu bewerten? Die Antwort auf diese Fragen muss die methodologischen Probleme mit einbeziehen, die sich in diesem Kontext stellen: Erstens gibt es große Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien hinsichtlich der Prävalenz, dem Ausmaß und der Therapierbarkeit THS-bedingter psychischer Veränderungen. Zweitens ist es schwierig, zwischen krankheits-, medikamenten- und THS-bedingten Folgen zu unterscheiden. Drittens gibt es für bestimmte psychische Veränderungen, die die Patienten selbst, deren Angehörige oder behandelnde Ärzte beobachten, keine objektiven, quantitativen Messverfahren. Viertens besteht nicht immer Konsens über die Bewertung bestimmter psychischer Veränderungen als wünschenswert oder unerwünscht, insbesondere zwischen Patienten und Angehörigen.

Um diese methodologischen Probleme der Erfassung von Behandlungsnebenwirkungen für die ethische Bewertung zu berücksichtigen, haben wir ein Schema zur Klassifikation von Behandlungsfolgen entwickelt. Darin wird jede mögliche Nebenwirkung hinsichtlich zweier Dimensionen bewertet: der Komplexität ihrer Messung und ihrer relativen Bedeutung für das Le-

ben der Patienten gewichtet mit deren Inzidenz im natürlichen Krankheitsverlauf.

Die Dimension *Komplexität der Messung einer Nebenwirkung* beschreibt die Validität und Exaktheit der verfügbaren Messmethoden. Gering ausgeprägt ist diese Dimension, wenn das Messobjekt angemessen definiert und die Messprozeduren klar formalisiert sind. Beispiele für eine geringe Komplexität der Messung sind einige neuropsychologische Tests, z. B. der Finger Tapping Test oder der Hopkins Verbal Learning Test. Hoch ist die Komplexität der Messung, wenn das Messobjekt komplex oder unzureichend definiert ist und/oder die Messmethoden nicht formalisiert sind und erfahrungsbasierte Expertenurteile erfordern. Beispiele dafür sind Depression (z. B. mit dem Beck Depression Inventory) oder Veränderungen der Lebensqualität (z. B. mit dem Parkinson Disease Quality of Life-Fragebogen). Nebenwirkungen mit besonders hoher Komplexität können subtil, subjektiv oder abhängig von bestimmten Lebenssituationen sein, sodass sie in klinischen Tests nicht erfasst werden können. Typischerweise werden solche Nebenwirkungen von den Patienten oder deren Angehörigen berichtet oder sind Gegenstand anekdotischer Berichte der behandelnden Ärzte. Am besten sind sie mithilfe unstrukturierter klinischer Interviews zu erfassen.

Die Dimension *relative Bedeutung einer Nebenwirkung für das Leben* beschreibt die Bedeutung einer Nebenwirkung für das reale Leben von Patienten, gewichtet mit deren durch die Therapie veränderter Inzidenz. Diese Gewichtung ist entscheidend, da manche Nebenwirkungen sowohl unter der Therapie als auch im natürlichen Krankheitsverlauf auftreten können. Hohe Werte in dieser Dimension haben also Nebenwirkungen, die nicht nur eine große Bedeutung für das Leben der Patienten haben, sondern die unter der Therapie wesentlich häufiger auftreten als im natürlichen Krankheitsverlauf. Im Folgenden werden die in der klinischen Literatur zur STN-THS bei Morbus Parkinson berichteten Nebenwirkungen gemäß diesen beiden Dimensionen klassifiziert, wobei sie zu vier idealtypischen Clustern zusammengefasst werden (► Abb. 1):

- *Cluster-1-Nebenwirkungen* haben eine geringe Komplexität der Messung und

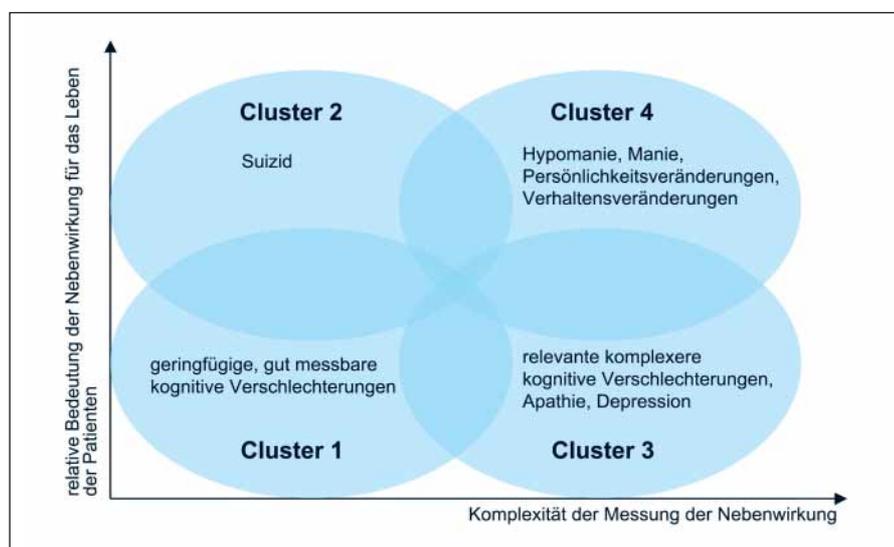


Abb. 1 Klassifizierung der Nebenwirkungen von STN-DBS

eine geringe relative Bedeutung für das Leben der Patienten. Für die ethische Bewertung spielen sie eine untergeordnete Rolle. Zum Cluster 1 gehören als Nebenwirkungen von STN-THS geringe kognitive Veränderungen, wie sie bei 41% der Patienten gemessen wurden (Metaanalyse von 82 Studien, 1 398 Patienten) (4) sowie signifikante, aber kleine Verschlechterungen der exekutiven Funktionen und des verbalen Lernens und Gedächtnisses (Metaanalyse von 28 Artikeln, 612 Patienten) (16). Da die Parkinson-Krankheit selbst die kognitiven Funktionen beeinträchtigt, ist es nicht überraschend, dass die meisten Patienten diese durch STN-THS verursachten Effekte als nicht entscheidend für ihre Lebensqualität einschätzen (17).

- *Cluster-2-Nebenwirkungen* haben eine geringe Komplexität der Messung, aber eine hohe relative Bedeutung für das Leben der Patienten. Derartige Nebenwirkungen sind ethisch sehr bedeutsam, werden aber nicht durch zusätzliche Messprobleme verkompliziert. Zum Cluster 2 zählt als STN-THS-Nebenwirkung der Suizid. (Versuchte) Suizide nach erfolgreicher STN-THS wurden in mehreren Studien berichtet, mit unterschiedlicher Inzidenz. Nach einer aktuellen Metaanalyse (5 311 Patienten) liegt die Suizidrate nach STN-THS bei 0,45%; dazu kommt eine Suizidversuchsrate von 0,90% (18). Die Suizidrate im ersten postoperativen Jahr ist 13- bis 16-mal so hoch wie in der nach Alter, Geschlecht und Wohnort gematchten Allgemeinbevölkerung. Selbst im vierten postoperativen Jahr ist sie noch ungefähr doppelt so hoch (18). Die Suizidrate von Parkinson-Patienten ohne THS ist dagegen etwa zehnmal niedriger als in der Normalbevölkerung (18, 19). Somit ist Suizid eine mögliche Nebenwirkung von STN-THS mit hoher ethischer Relevanz.
- *Cluster-3-Nebenwirkungen* haben eine hohe Komplexität der Messung, aber eine geringe relative Bedeutung für das Leben der Patienten, weil sie entweder keine große Bedeutung für das reale Leben haben oder unter der Therapie nicht wesentlich häufiger auftreten als

im natürlichen Krankheitsverlauf. Diese Nebenwirkungen spielen wegen ihrer geringen relativen Bedeutung für die ethische Bewertung eine untergeordnete Rolle. Zu den Cluster-3-Nebenwirkungen von STN-THS gehören subtile kognitive Verschlechterungen, die von den Patienten gut kompensiert werden können, ebenso wie schwerwiegende kognitive Verschlechterungen, deren Inzidenz nach Stimulation nicht signifikant höher ist als ohne. Ein weiteres Beispiel ist Apathie, die zwar häufig nach Stimulation auftritt, aber ungefähr vergleichbar häufig im natürlichen Krankheitsverlauf. Es wird zudem angenommen, dass eine größere Apathie nach STN-THS keine Folge der Stimulation, sondern der Medikamentenreduktion ist, denn erstere ist vermutlich weniger effektiv als eine dopaminerge Behandlung, um die parkinsonbedingte Apathie zu therapieren (6, 20–22). Ähnliches gilt für die Depression. Auch die Depression hat eine hohe Komplexität der Messung, da klinische Tests für ihre Diagnose und Messung psychiatrische Erfahrung erfordern. Außerdem wird anhaltend darüber diskutiert, ob die gängigen Tests das Phänomen angemessen erfassen (23). Ihre relative Bedeutung für das Leben der Patienten ist dagegen unklar, weil Depression ein Symptom von Morbus Parkinson ist (Prävalenz: 40 bis 50%) (24). Dies erklärt auch divergierende Einschätzungen. So hat beispielsweise eine Studie eine signifikant höhere Inzidenz von Depression bei mit THS behandelten Patienten als bei Patienten einer Kontrollgruppe gefunden (6,7 versus 0,0%) (17), während andere Studien eine antidepressive Wirkung von STN-THS nachgewiesen haben (21, 22, 25). Vermutlich ist eine nach THS auftretende Depression keine direkte Stimulationsfolge, sondern Folge der Dopaminreduktion oder einer schon bestehenden Vulnerabilität (6). Überdies können nach THS auftretende Depressionen meist durch Psychopharmaka erfolgreich behandelt werden (4).

- *Cluster-4-Nebenwirkungen* besitzen sowohl eine hohe Komplexität der Messung als auch eine hohe relative Bedeu-

tung für das Leben der Patienten. Sie sind ethisch und methodologisch besonders problematisch. Zum Cluster 4 gehören diverse neuropsychologische Nebenwirkungen. Wie eine Metastudie gezeigt hat, besitzen nur zwei der 30 neuropsychologischen Studien zur STN-THS eine ausreichende Teststärke, um große Effekte zu entdecken, und keine eine ausreichende Teststärke, um mittelgroße oder kleine Effekte zu entdecken (5). Subtile kognitive Probleme – z. B. Schwierigkeiten, komplexe Handlungen und Gedanken zu ordnen, Probleme mit Antizipation und Planung, Aufmerksamkeitsdefizite sowie Ablenkbarkeit – werden in neuropsychologischen Tests häufig übersehen, können aber die Arbeitsfähigkeit ggf. massiv beeinträchtigen (14). Ferner gehören psychiatrische Nebenwirkungen mit einer nach THS signifikant größeren Häufigkeit als im normalen Krankheitsverlauf zum Cluster 4. Dazu zählen Hypomanie (4 bis 15% der Patienten) und emotionale Überempfindlichkeit (75%) (6). Schließlich zählen Persönlichkeits- und Verhaltensveränderungen zu den Cluster-4-Nebenwirkungen. Die Analyse der Literatur zeigt, dass in Einzelfällen jeder der „Big-Five“-Persönlichkeitskomponenten (Extraversion, Neurotizismus, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit, Offenheit für neue Erfahrungen) durch STN-DBS verändert worden ist. Deren Erfassung stellt eine besondere methodologische Herausforderung dar.

Wir betonen, dass dieses Schema nicht primär dazu dient, um im Einzelfall post factum die ethische Relevanz einer auftretenden Nebenwirkung zu beurteilen. So kann beispielsweise das Auftreten einer schweren Depression nach THS bei einer Person, die zuvor diesbezüglich beschwerdefrei war, natürlich einen signifikanten Einschnitt in deren Leben bedeuten. Hingegen kann das Schema im Prozess der Entscheidungsfindung über eine Operation dabei helfen, die Relevanz möglicher Nebenwirkungen zu erörtern.

Persönlichkeitsveränderungen

Um das Phänomen einer „Persönlichkeitsveränderung“ nach THS genauer zu umreißen, beschreiben wir im Folgenden eine Auswahl der von uns untersuchten Fallberichte: Bei einem 65-jährigen Architekten hatte der künstlerische Ausdruck sich nach THS vollkommen verändert. Vor der Stimulation hatte der Patient ausschließlich architektonische Themen gemalt. Seit sein Nucleus subthalamicus stimuliert wurde, malte er nur noch weibliche Akte; dabei war sein Stil lebendiger und kreativer geworden (26). Ein 64-jähriger Patient ohne psychiatrische Vorerkrankungen oder Substanzmissbrauch hatte nach der Aktivierung des Stimulators aggressive, teilweise handgreifliche Ausbrüche; außerdem entwickelte er Kleptomanie. Systematische Tests zeigten, dass seine Verhaltensveränderung unabhängig von der Medikamentendosis war und eindeutig mit der Stimulation korrelierte (27). Ein anderer Patient entwickelte wenige Tage nach der Elektrodenimplantation Manie mit Ideenflucht, Selbstüberschätzung und Grandiosität sowie Hypersexualität. Er plante waghalsige Geschäfte, verbrachte viel Zeit mit dem Schreiben religiöser Gedichte, obwohl er zuvor kein Interesse an Religion hatte, und begann, waghalsig Auto zu fahren. Dieser manische Zustand dauerte mehrere Monate an, bevor er allmählich spontan zurückging (28). Ein weiterer, in derselben Studie beschriebener Patient entwickelte ebenfalls Manie und Hypersexualität, die sich in Belästigung von weiblichen Krankenhausangestellten äußerte; andererseits schrieb er ein Buch über seine Erfahrungen mit Parkinson und nahm sein 15 Jahre zuvor abgebrochenes Astrophysikstudium wieder auf (28). Ein Patient zeigte nach THS ein exhibitionistisches Verhalten, ein anderer entwickelte pädophile Neigungen und wurde Sextourist (13). In einer Studie mit 18 Patienten mussten zwei Patienten wegen einer starken Libidozunahme stationär psychiatrisch behandelt werden (29). Eine Patientin ohne psychiatrische Vorerkrankungen entwickelte nach Stimulation eine Manie mit psychotischen Symptomen. Sie verlor normale soziale Hemmungen, kauf-

te hemmungslos Kleidung und verliebte sich in zwei Neurologen; sie wurde misstrauisch, feindselig und paranoid, insbesondere gegenüber ihren Familienangehörigen. Als die Stimulation deswegen unterbrochen wurde, führte das zu einer rapiden Stimmungverschlechterung bei anhaltender Manie (30).

In den meisten dieser Fälle ließen sich unerwünschte psychische Veränderungen infolge der THS unter Kontrolle bringen, entweder durch andere Einstellungen der Stimulationsparameter oder durch Psychopharmaka. Manchmal ist das aber nicht möglich, sodass Dilemmata auftreten können, wie im folgenden Fall: Ein 62-jähriger Parkinson-Patient hatte sich innerhalb von drei Jahren nach seiner THS-Behandlung durch hemmungslose Geldausgaben finanziell ruiniert; er wurde schließlich wegen Manie in eine psychiatrische Klinik aufgenommen. Dort stellte sich heraus, dass die Manie via Stimulation quasi „an- und ausgeschaltet“ werden konnte. Ein Zwischenzustand, in dem sowohl seine Motorik als auch seine psychische Verfassung akzeptabel waren, gab es nicht; unglücklicherweise waren alle Medikamente zur Kontrolle der Manie entweder unwirksam oder wurden nicht vertragen. Wenn die Stimulation abgeschaltet war, besaß der Patient Einsicht und Urteilsfähigkeit und bereute seine Taten während der Manie, doch er war dann körperlich so behindert, dass er bettlägerig war. Wurde die Stimulation wieder angeschaltet, wurde er erneut manisch. Es gab nur zwei Alternativen: Pflegeheim (ohne Stimulation) oder stationäre Psychiatrie (mit Stimulation). Nach einer Empfehlung des Ethikkomitees der Klinik ließ man den Patienten entscheiden, während die Stimulation abgeschaltet war. Er wählte die Fortsetzung der Stimulation mit der Konsequenz der Unterbringung (31).

Solche Fallbeschreibungen haben in der medizinethischen Literatur regen Nachhall gefunden. Wir halten aber fest, dass trotz der hohen ethischen Bedeutung des Persönlichkeitskonzepts die THS nicht grundsätzlich als ethisch inakzeptabel anzusehen ist, weil sie in manchen Fällen Persönlichkeitsveränderungen bewirkt, denn zum einen kann auch die Parkinson-Krankheit die Persönlichkeit verändern, zum anderen ist nicht ersichtlich, warum die Persönlich-

keit zum Zeitpunkt des möglichen THS-Beginns prinzipiell schützenswert sein soll. Daher ist die Frage nicht, ob THS die Persönlichkeit verändert, sondern ob sie es in einer guten oder schlechten Weise tut (2, 32). Das ist allerdings eine schwierige ethische Frage, weil ein Konsens über gute und schlechte Persönlichkeitseigenschaften nicht in jedem Fall erreichbar ist, weil deren Bewertung in hohem Maße subjektiv und kulturabhängig ist.

Empfehlungen

Aus der Analyse der in der klinischen Literatur beschriebenen Nebenwirkungen lassen sich folgende konkrete Empfehlungen ableiten:

- Patienten sollten auch über das mögliche Auftreten von komplexen, schwer messbaren Nebenwirkungen, insbesondere Persönlichkeitsveränderungen, sowie deren mögliche Folgen für Partnerschaft und Beruf aufgeklärt werden.
- Die Patienten sollten dabei unterstützt werden, den durch die Behandlung erwartbaren Nutzen und deren Risiken in Bezug auf ihre individuelle Situation zu gewichten.
- Die Adaptation der Stimulationsparameter sollte nicht nur in Hinblick auf die Optimierung motorischer Funktionen vorgenommen werden, sondern auch in Hinsicht auf Erhaltung bzw. Wiederherstellung der kognitiven, emotionalen und sozialen Fähigkeiten der Patienten.
- Stimulationsparameter, die (wahrscheinlich) Manie, Kontrollverlust über das sexuelle Verhalten, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch oder kriminelles Verhalten zur Folge haben, dürfen nicht eingestellt werden, auch nicht auf Verlangen des Patienten.

Anmerkung

Diese Arbeit wurde vom Käthe-Zingg-Schwichtenberg-Fonds der Schweizerischen Akademie für Medizinische Wissenschaften und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt (Förderkennzeichen 01 GP 0804).

Literatur

1. Rabins P, Appleby BS, Brandt J, DeLong MR, Dunn LB, Gabriëls L et al. Scientific and ethical issues related to deep brain stimulation for disorders of mood, behavior, and thought. *Archives of General Psychiatry* 2009; 66(9): 931–937.
2. Synofzik M, Schläpfer TE. Stimulating personality: Ethical criteria for deep brain stimulation in psychiatric patients and for enhancement purposes. *Biotechnology Journal* 2008; 3(12): 1511–1520.
3. Kleiner-Fishman G, Herzog J, Fishman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders* 2006; 21(Suppl 14): S290–S304.
4. Temel Y, Kessel A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Related Disorders* 2006; 12(5): 265–272.
5. Woods SP, Rippeth JD, Conover E, Carey CL, Parsons TD, Tröster AI. Statistical power of studies examining the cognitive effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist* 2006; 20: 27–38.
6. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Tröster AI. Deep brain stimulation: Neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Movement Disorders* 2006; 21 (Suppl. 14): S305–S326.
7. Hamani C, Richter E, Schwab JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: A systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 2005; 56(6): 1313–1321.
8. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Movement Disorders* 2006; 21(11): 1941–1946.
9. Saint-Cyr JA, Trépanier LL. Neuropsychologic Assessment of Patients for Movement Disorder Surgery. *Movement Disorders* 2000; 15(5): 771–783.
10. Castelli L, Perozzo P, Zibetti M et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *European Neurology* 2006; 55(3): 136–144.
11. Heo JH, Lee KM, Paek SH, Kim MJ, Lee JY, Kim JY et al. The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; 273: 19–24.
12. Perozzo P, Rizzone M, Bergamasco B, Castelli L, Lannotte M, Tavella A et al. Deep brain stimulation of subthalamic nucleus: behavioural modifications and familiar relations. *Neurological Sciences* 2001; 22: 81–82.
13. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, Du Montcel ST et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002; 72(6): 701–707.
14. Schüpbach M, Gargiulo M, Welter ML, Mallet L, Béhar C, Houeto JL et al. Neurosurgery in Parkinson Disease: A distressed mind in a repaired body? *Neurology* 2006; 66: 1811–1816.
15. Gisquet E. Cerebral implants and Parkinson's disease: A unique form of biographical disruption? *Social Science and Medicine* 2008; 67: 1847–51.
16. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology* 2006; 5(7): 578–588.
17. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinsker MO et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurology* 2008; 7(7): 605–614.
18. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Gujardin K, Schüpbach M et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 2720–2728.
19. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2001; 14: 120–124.
20. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2004; 75(6): 834–839.
21. Schneider F, Habel U, Volkmann J, Regel S, Kornischka J, Sturm V et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson disease. *Archives of General Psychiatry* 2003; 60(3): 296–302.
22. Witt K, Daniels C, Herzog J, Lorenz D, Volkmann J, Reiff J et al. Differential effects of L-Dopa and subthalamic stimulation on depressive symptoms and hedonic tone in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2006; 18(3): 397–401.
23. Rickards H. Depression in neurological disorders: an update. *Current Opinion in Psychiatry* 2006; 19(3): 294–298.
24. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149: 443–454.
25. Houeto JL, Mallet L, Mesnage V, Du Montcel ST, Béhar C, Gargiulo M et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: behavior and social adaptation. *Archives of Neurology* 2006; 63(8): 1090–1095.
26. Witt K, Krack P, Deuschl G. Change in artistic expression related to subthalamic stimulation. *Journal of Neurology* 2006; 253(7): 955–956.
27. Sensi M, Eleopra R, Cavallo MA, Sette E, Milani P, Quadrale R et al. Explosive-aggressive behavior related to bilateral subthalamic stimulation. *Parkinsonism Related Disorders* 2004; 10: 247–251.
28. Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Barbier A et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2002; 17(6): 1371–1374.
29. Krause M, Fogel W, Heck A, Hacke W, Bonsanto M, Trenkwalder C, Tronnier V. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2001; 70(4): 464–470.
30. Herzog J, Reiff J, Krack P, Witt K, Schrader B, Müller D et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2003; 18(11): 1382–1384.
31. Leentjens AFG, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Verhey FRJ. Manipuleerbare wilbekwaamheid: Een ethisch probleem bij elektrostimulatie van de nucleus subthalamicus voor ernstige ziekte van Parkinson. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2004; 148(28): 1394–1398.
32. Müller S. Dilemmata bei operativen Eingriffen in das Gehirn. In: Groß D, Müller S (eds.): *Sind die Gedanken frei? Die Neurowissenschaften in Geschichte und Gegenwart*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2007: 229–268.