

Aus dem Institut für Ethik und Geschichte der Medizin

**Dürfen neurologische Eingriffe die Identität des
Patienten verändern?**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Romer, Verena Maria

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Clausen
2. Berichterstatter Privatdozent Dr. D. Weiß

Tag der Disputation: 8.4.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Einleitung	1
Kapitel 1: Die Psychochirurgie	4
1.1 Gottlieb Burckhardt und die Suche nach einer neuen Therapie	5
1.2 Egas Moniz und das Streben nach Ruhm	6
1.3 Walter Jackson Freeman und die schwarzen Schmetterlinge	8
1.4 Gründe für die Psychochirurgie	11
Kapitel 2: Eingriffe in das Gehirn	14
2.1 Zellersatztherapien.....	14
2.1.1 Die fetale Hirngewebe-transplantation	15
2.1.2 Stammzellen.....	19
2.1.2.1 Embryonale Stammzellen	20
2.1.2.2 Induzierte pluripotente Stammzellen	21
2.1.3 Xenotransplantation.....	23
2.2. Tiefe Hirnstimulation	26
2.2.1 Die Entwicklung der tiefen Hirnstimulation.....	27
2.2.2 Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Morbus Parkinson	34
2.2.2.1 Komplikationen und Nebenwirkungen.....	38
2.2.3 Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen.....	41
2.2.3.1 Zwangsstörung	43
2.2.3.2 Schwere Depression.....	43
2.2.3.3 Tourette-Syndrom.....	45
2.2.3.4 Nebenwirkungen der THS.....	46
2.3 Transkranielle Magnetstimulation.....	46
2.4 Medikamentöse Therapieansätze	48
2.4.1 Neuroleptika	50
2.4.2 Antidepressiva	52
2.4.3 Tranquilizer.....	54
Kapitel 3: Konzepte der personalen Identität und der Persönlichkeit	56
3.1 Bewusstsein als Kriterium personaler Identität.....	56
3.2 Das körperliche Kriterium	59
3.3 Irrelevanz personaler Identität.....	62
3.4 Ein Blick auf die Neurowissenschaften	64
3.5 Psychodynamische Theorien: Sigmund Freud	66
3.6 Das Fünf-Faktoren-Modell.....	69

Kapitel 4: Die ethische Diskussion der vorgestellten Eingriffe	73
4.1 Zellersatztherapien	73
4.1.1 Die fetale Hirngewebetransplantation	73
4.1.2 Stammzellen	80
4.1.2.1 Embryonale Stammzellen.....	80
4.1.2.2 Induzierte pluripotente Stammzellen.....	81
4.1.3 Xenotransplantation.....	82
4.2. Die tiefe Hirnstimulation	84
4.2.1 Anwendung bei neurologischen Erkrankungen.....	84
4.2.1.1 Ethische Diskussion THS und Vorstellung einiger Lösungsvorschläge.....	87
4.2.2 Die tiefe Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen.....	91
4.3 Transkranielle Magnetstimulation.....	96
4.4 Medikamentöse Therapieansätze.....	97
4.4.1 Aspekte der ethischen Diskussion der Psychopharmakotherapie.....	97
 Kapitel 5: Dürfen neurologische Eingriffe die Identität des Patienten verändern?.....	 101
 Abschließende Betrachtungen	 105
 Literaturverzeichnis	 I
 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	 XXIV

Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DBS	Deep brain stimulation
CAPSIT-PD	Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinsons´ s disease
CNTF	ciliary neurotrophic factor
CT	Computertomographie
ES	embryonale Stammzellen
FDG-PET	Fluordesoxyglucose - Positronen-Emissions-Tomographie
FFM	Fünf-Faktoren-Modell
GIDs	graft - induced dyskinesias
GPI	Globus pallidus internus
ggf.	gegebenenfalls
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
iPS	induzierte pluripotente Stammzellen
MEPs	motorisch evozierter Potentiale
MRI	Magnetic Resonance Tomography
NECTAR	Network of European CNS Transplantation and Restoration
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PERV	porcine endogene Retroviren
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STN	Nucleus subthalamicus
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation

THS	tiefe Hirnstimulation
u.a.	unter anderem
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VIM	ventraler intermediärer Thalamuskern
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

Einleitung

Angesichts der raschen Entwicklung im Bereich der Neurowissenschaften und der Möglichkeit verschiedener Eingriffe in das Gehirn ist die Frage nach der personalen Identität von großer Aktualität. Das Gehirn des Menschen wird oft als Sitz der Persönlichkeit betrachtet und mit dem „Wesen“, „Geist“ oder der Identität eines Menschen assoziiert. Zudem wird das Gehirn als Steuerzentrale betrachtet, die dem Organismus und den Organen als Gesamtheit einen Großteil ihrer Steuerbefehle erteilt [Birnbacher 2006, 274]. Das Gehirn ermöglicht unter anderem die Wahrnehmung des „Selbst“, der Persönlichkeit, des Bewusstseins sowie von Emotion und Würde [Ulmer 2017, 130].

Medizinische Interventionsformen, wie beispielsweise die Hirngewebetransplantation oder die tiefe Hirnstimulation, die die Funktionsweise des Gehirns modifizieren und somit dieses zentrale Organ tangieren, werden häufig mit Unbehagen betrachtet. Es bestehen Befürchtungen, dass die Identität des Patienten durch einen derartigen Eingriff ausgelöscht oder zumindest verändert wird und der Mensch seines freien Willens oder seiner Individualität beraubt werden könnte [Galert 2005, 91]. Eingriffe in das menschliche Gehirn stellen zudem das Konzept der Identität und der Persönlichkeit vor Herausforderungen, da auf direkte oder indirekte Weise Einfluss auf die Funktionen des Gehirns genommen wird und psychische Veränderungen auftreten können.

Die vorliegende Dissertation untersucht verschiedene medizinische Eingriffe in das Gehirn hinsichtlich der Frage, ob sie die Identität des Patienten verändern.

Dabei wird deutlich, dass bislang kein gemeinsamer Konsens hinsichtlich eines einzelnen Konzepts von Persönlichkeit oder Identität gefunden wurde und sich sowohl die Erfassung als auch die Abbildung diesbezüglicher Veränderungen als sehr schwierig gestaltet. Weiter wird untersucht, wie die einzelnen Interventionen in das menschliche Gehirn ethisch zu bewerten sind.

Am Ende der Arbeit wird erörtert, ob der Begriff der Identitätsveränderung im Zusammenhang mit Eingriffen ins Gehirn notwendig ist oder durch andere Prozesse/Begrifflichkeiten beschrieben werden kann oder sogar sollte.

Um aktuelle Fragestellungen ausreichend behandeln zu können, ist häufig ein Blick zurück in die Geschichte sinnvoll. Daher soll im ersten Kapitel der Blick auf die Psychochirurgie gerichtet sein, um ein Verständnis für die Entwicklung der aktuellen Problemfelder zu entwickeln. Dabei werden die Anfänge der operativen Eingriffe in das menschliche Gehirn dargelegt sowie deren Auswirkungen vorgestellt. Außerdem wird darauf eingegangen, warum die psychochirurgischen Verfahren im historischen Kontext für die aktuellen Eingriffe der psychiatrischen Chirurgie noch immer relevant sind.

Nach dem geschichtlichen Überblick hat das anschließende Kapitel neurologische Eingriffe ins Gehirn zum Thema, die in den letzten Jahrzehnten und/oder in der heutigen Zeit praktiziert wurden oder werden. Zunächst werden verschiedene Möglichkeiten der Zellersatztherapie dargestellt. Danach wird anhand der tiefen Hirnstimulation im Kontext der Parkinson-Erkrankung und bei psychiatrischen Erkrankungen die Einsatzmöglichkeit stimulierender Gehirn-Computer-Schnittstellen erörtert. Anschließend erfolgt ein Blick auf die transkranielle Magnetstimulation, bei deren Einsatz sich sowohl eine Stimulation als auch eine Hemmung bestimmter Gehirnareale erzielen lässt. Am Ende des Kapitels werden medikamentöse Therapieansätze vorgestellt, die ebenfalls einen erheblichen Einfluss auf die Funktionen des Gehirns nehmen können.

An der Debatte bezüglich personaler Identität und Persönlichkeit sind verschiedene Wissenschaftsdisziplinen beteiligt, wobei besonders die Bereiche Philosophie und Psychologie eine zentrale Rolle einnehmen. Um die Begriffe personale Identität und Persönlichkeit genauer einzugrenzen, wird zunächst eine Darstellung verschiedener philosophischer Positionen vorgenommen. Dabei stellt sich heraus, dass der Begriff der personalen Identität an unterschiedlichen Kriterien und Standpunkten festgemacht werden kann und ein gemeinsamer Konsens im Bereich der philosophischen Diskussion bislang nicht gefunden wurde.

Im Anschluss werden verschiedene Persönlichkeitskonzepte aus dem Bereich der Psychologie besprochen. Insgesamt zeigt sich, dass bei der Frage nach der Identität und Persönlichkeit verschiedene philosophische und psychologische Konzepte, verschiedene Begriffsebenen, unterschiedliche Disziplinen, mit der Krankheit einhergehende Aspekte und andere Einflussfaktoren beteiligt sind, wobei es sich als schwierig gestaltet, diese miteinander in Einklang zu bringen.

Kapitel vier widmet sich der neuroethischen Debatte der Eingriffe bezüglich der Frage von Identitätsveränderungen. Es erfolgt eine Vorstellung der begleitenden ethischen Diskussion der besprochenen medizinischen Eingriffe. Zudem wird überlegt, ob die entsprechenden Verfahren ethisch auf unterschiedliche Weise zu beurteilen sind.

Im letzten Teil, Kapitel fünf, wird diskutiert, ob neurologische Eingriffe die Identität des Patienten verändern dürfen. Es erfolgen Überlegungen, ob der Identitätsbegriff für die ethische Beurteilung der vorgestellten Interventionen von Relevanz ist oder ob die medizinethische Diskussion ohne die Anwendung des Begriffs der Identität geführt werden kann bzw. sollte. Abschließend wird ein Vorschlag vorgestellt, auf welche Weise die medizinischen Eingriffe ohne die Verwendung des Identitäts- und Persönlichkeitsbegriffs ethisch betrachtet und bewertet werden können.

Kapitel 1: Die Psychochirurgie

Unter dem Begriff „Psychochirurgie“ wurden früher verschiedene Verfahren zusammengefasst, weshalb er im heutigen Sprachgebrauch weitgehend durch andere Benennungen ersetzt wurde. 1976 wurde die Psychochirurgie von der World Health Organization als „the selective surgical removal or destruction of nerve pathways for the purposes of influencing behaviour“ definiert [World Health Organization 1976, 140, zitiert nach Feldman und Goodrich 2001, 647]. Es wird also ein operativer Eingriff in das Gehirn mit irreversiblen Folgen vorgenommen, um eine Verhaltensänderung zu erzielen. Da diese Bezeichnung oft mit der heute als grob und unangemessen angesehenen Vorgehensweise der Lobotomie in Verbindung gebracht wird, werden zur Abgrenzung die aktuellen Verfahren als „psychiatrische Chirurgie“, „funktionale Neurochirurgie“ [Stier 2006, 220] bzw. „neurosurgery for mental disorder“ (NMD) bezeichnet [Christmas et al. 2004]. Durch überwiegend stereotaktische Vorgehensweisen wird dabei gezielt umschriebenes Hirngewebe zerstört, um eine Linderung bestimmter psychischer Erkrankungen zu erreichen, die einen therapieresistenten Verlauf aufweisen.

Operative Eingriffe am Gehirn bei Patienten mit einer psychischen Störung sind Gegenstand einer anhaltenden ethischen und wissenschaftlichen Debatte, zu der die Geschichte der sogenannten Psychochirurgie zu einem großen Teil beigetragen hat. Neue komplexe Therapieverfahren, wie z.B. die tiefe Hirnstimulation (THS), werden oftmals in eine Beziehung mit dem von den Ärzten Egas Moniz und Walter Freeman geprägten Zeitalter gebracht, das in diesem Kapitel vorgestellt wird. Die negativ behaftete Geschichte der Psychochirurgie erschwert einen neutralen Umgang mit neueren Verfahren und prägt den Umgang mit neurochirurgischen Eingriffen bei psychiatrischen Patienten noch heute [Huys et al. 2012]. Deshalb soll die folgende Darstellung der historischen Entwicklung eine Grundlage für die Thematik der aktuellen Fragestellungen schaffen.

1.1 Gottlieb Burckhardt und die Suche nach einer neuen Therapie

Die erste Veröffentlichung zu Operationen am anatomisch intakten Gehirn findet sich im Jahre 1891 [Burckhardt 1891]. Darin beschreibt Gottlieb Burckhardt (1836-1907), wie er in der Zeit zwischen 1888 und 1891 bei Patienten mit psychischer Störung Teile des morphologisch gesunden Großhirns zerstörte, um deren geistige Störung positiv zu beeinflussen. Der Begriff „Psychochirurgie“ existierte damals noch nicht, dieser wurde erst von Egas Moniz geprägt [Valenstein 2010, 43, 62], auf den später noch eingegangen wird.

Burckhardt arbeitete als Direktor einer Psychiatrischen Anstalt in Préfargier im Schweizer Kanton Neuchâtel. Angesichts des Leids, das damals in psychiatrischen Institutionen herrschte, sowie der trostlosen Situation, die sich für das betreuende medizinische Personal ergab, suchte der Psychiater nach einer Möglichkeit, neue effektive Therapiemöglichkeiten für Menschen mit einer psychischen Erkrankung zu entwickeln [Koch 1978, 15,16, Schmidt 2008, 12-17].

Sein Entschluss, diese Operationen durchzuführen, basierte neben Burckhardts eigenen Theorien auf tierexperimentellen Erkenntnissen, wie z.B. den Berichten des Neurologen Friedrich Goltz, der 1881 durch ausgedehnte Abtragung von Teilen des Großhirns bei aggressiven Hunden eine Verhaltensänderung erzielt hatte. Außerdem entstand die Idee in einer Zeit, in der phrenologische¹ Konzepte vorherrschend waren [Rzesnitzek 2008, 18; Schmidt 2008, 12]. Der Schweizer Arzt führte bei sechs ausgewählten Patienten beidseitige Exzisionen der Hirnrinde, sogenannte Topektomien, durch. Von den operierten Patienten verstarb ein Patient wenige Tage nach der Operation, ein anderer Patient entwickelte eine Epilepsie [Burckhardt 1891]. In medizinischen Fachkreisen stieß Burckhardt mit seiner Operationsmethode auf Ablehnung und Kritik [Valenstein 1980, 19]. Im Verlauf führte Burckhardt die beschriebenen Eingriffe nicht weiter fort, obwohl er der Überzeugung war, zu einer Verbesserung der Symptome seiner Patienten beigetragen zu haben.

¹ Phrenologie: eine von Franz Joseph Gall (1758-1828) entwickelte Lehre, die besagt, dass bestimmte seelische und geistige Funktionen bestimmten Hirnarealen zuzuordnen sind. Aus morphologischen Besonderheiten der Schädel- und Gehirnrinde lassen sich nach Gall bestimmte Wesenszüge und Charaktereigenschaften ableiten.

Seine bereits angesprochene Veröffentlichung, die 1891 erschien, endet mit den Worten: “ [...] *ich selbst werde mich nicht entmuthigen lassen, und hoffe, die Collegen werden dies auch nicht thun, sondern werden, meine Erfahrungen benutzend, selbst den Weg der Rindenexstirpationen betreten und immer bessere und vollkommener Resultate erzielen*“ [Burckhardt 1891, 86].

1.2 Egas Moniz und das Streben nach Ruhm

Auf dem zweiten Internationalen Neurologie-Kongress, der 1935 in London stattfand, stellten John Fulton (1899-1960) und Carlyle Jacobsen die Ergebnisse ihrer Operation an zwei weiblichen Schimpansen vor. Nach der bilateralen Abtragung des präfrontalen Cortex zeigte sich neben einem neu aufgetretenen defizitären Problemlösungsverhalten eine auffällige beruhigende Wandlung des Gemüts bei einem der Tiere, bis hin zu einer fast unbekümmerten Stimmungslage [Valenstein 2010, 78]. Einer der anwesenden Mediziner, António Caetano de Abreu Freire Egas Moniz² (1874-1955), ein angesehener Neurologe aus Portugal, entwickelte daraufhin die Idee, bei psychiatrischen Patienten durch einen gezielteren Eingriff im Frontallappen einen ähnlichen Effekt zu erzielen.

Der Referent John Fulton reagierte sehr zurückhaltend auf diesen Gedanken [Pressman 1998, 48], doch nur wenige Monate später führte Moniz in Zusammenarbeit mit dem Neurochirurgen Almeida Lima ohne vorherige Tierexperimente eine Teilzerstörung des Stirnlappens bei einer Patientin mit einer psychischen Verhaltensauffälligkeit durch. Nachdem er zunächst ohne Erfolg versucht hatte, durch Injektion von Ethanol die weiße Hirnsubstanz bestimmter Hirnareale zu zerstören, entwickelte er das „Leukotom“ (aus dem Griechischen *leukós* „weiß“ und *tomé* „das Schneiden“, der Schnitt“), ein längliches, messerartiges Instrument zur Durchtrennung bestimmter Nervenfaserbahnen. Seine Operationsmethode wurde als präfrontale Lobotomie oder Leukotomie bezeichnet.

Nach nur wenigen Monaten stellte der Portugiese 1936 vielversprechende Ergebnisse der Operationen vor, die er mit Almeida Lima bei zwanzig Patienten mit psychischer Erkrankung durchgeführt hatte [Gross und Schäfer 2011, 2; Valenstein 2010, 62].

² Der Name Egas Moniz wurde bei der Taufe zu Ehren eines portugiesischen Patrioten des 12. Jahrhunderts, Egas Moniz, hinzugefügt.

Er berichtete über sieben Genesungen, sieben Besserungen, sowie über sechs unveränderte Zustände bei den operierten Patienten [Valenstein 2010, 100-121]. Auch nach mehreren Jahren stellten die Ergebnisse – zumindest aus der Sicht des Neurologen – weiterhin einen Erfolg dar: die operierten Patienten verfielen aus einem Zustand unkontrollierbaren, tobsüchtigen Verhaltens in eine Verfassung von Passivität, Gleichmut und Desinteresse an allen Vorgängen in der Umwelt [Koch 1978, 19]. Im Gegensatz zu Burckhardt, der durch seine Operationen auf Ablehnung gestoßen war, führten Moniz' Methoden zu einer breiten Akzeptanz und weltweiter Anerkennung, auch wenn durch den Eingriff das Wesen der Patienten teilweise irreparabel verändert wurde und die wissenschaftliche Basis des Vorgehens fragwürdig war. Die psychochirurgischen Operationen wurden noch im selben Jahr von seinen Kollegen in zahlreichen Ländern umgesetzt und Moniz wurde als Begründer der Psychochirurgie gefeiert.

Der große Erfolg des Portugiesen und die Entwicklung der Psychochirurgie lag zu einem großen Teil in seiner Persönlichkeit begründet [Feldman und Goodrich 2001, 651; Schmidt 2008, 19-23], auf welche deshalb im Folgenden kurz eingegangen werden soll. Einer wohlhabenden aristokratischen portugiesischen Familie entstammend und seit der Kindheit geprägt, die Ehre seiner Familie und seiner Nation zu wahren, bekleidete Moniz neben führenden Positionen in der Medizin auch zahlreiche politische Ämter. So war der Portugiese z.B. von 1918 bis 1919 als portugiesischer Außenminister tätig. In der Wissenschaft genoss er, vor allem durch seine Forschung im Bereich der zerebralen Angiographie, großes Ansehen. Durch zahlreiche Veröffentlichungen seiner Arbeiten, Pflege wichtiger Kontakte und positive Berichterstattung in der internationalen Presse gelang es dem ehrgeizigen Mediziner, stets in der wissenschaftlichen Medizin präsent zu sein. Für die Entwicklung der präfrontalen Leukotomie erhielt er 1949 als einziger Portugiese den Nobelpreis für Physiologie und Medizin, auch wenn die Meinungen darüber, ob nicht John Fulton der eigentliche „Vater“ der Psychochirurgie sei und diesem der Preis ebenfalls zur Hälfte gebührt hätte, auseinandergingen [Pressman 1998, 48].

Die Entwicklung der präfrontalen Leukotomie wurde als „*one of the most important discoveries ever made in psychiatric therapie*“ ausgezeichnet [Haas 2003]. Bis heute jedoch ist die Verleihung des Nobelpreises an Egas Moniz heftig umstritten [Gross und Schäfer 2011, 4].

1.3 Walter Jackson Freeman und die schwarzen Schmetterlinge

Auf dem bereits erwähnten Neurologie-Kongress in London war unter den Gästen auch der amerikanische Neurologe und Psychiater Walter Freeman (1895-1972) anwesend. Ein Jahr später, im Mai 1936, nahm er schriftlich Kontakt mit Egas Moniz auf, da er plante, selbst eine Leukotomie durchzuführen. Moniz versprach, ihm baldmöglichst eine Kopie seiner Monographie zukommen zu lassen und riet ihm, sich zwischenzeitlich ein Leukotom zu besorgen [Pressman 1998, 76].

Gemeinsam mit dem Neurochirurgen James Winston Watts (1904-1994) führte Freeman im September 1936 die erste Leukotomie nach der von Moniz entwickelten Technik in den Vereinigten Staaten durch. Da die beiden Mediziner überzeugt waren, dass bei der Operation nicht nur die Nervenbahnen zwischen Frontallappen und Thalamus irreversibel durchtrennt, sondern auch Nervenzellkörper zerstört wurden, wandelten sie den Begriff „Leukotomie“ in „Lobotomie“ um [Valenstein 2010, 142-143]. Die postoperative Linderung der Symptome war leider meist nur von kurzer Dauer und die Patienten mussten teilweise mehrmals operiert werden, so dass Freeman und Watts die Operationsmethode modifizierten. In Abhängigkeit von der vorliegenden Erkrankung sollten durch normierte Verfahren spezifische Läsionen erzeugt werden, wobei die Spannbreite der Eingriffe von „minimaler“, über „Standard“ bis hin zu „radikaler“ Lobotomie reichte [Feldman und Goodrich 2001, 652].

Das erste Buch von Freeman und Watts über die Psychochirurgie, das 1942 erschien³, führte auch in Ländern außerhalb der USA, wie Großbritannien und Frankreich, zu einer breiten Anwendung der Lobotomie. Die Idee für das Design des Titelblatts entwickelte Walter Freeman, dem während einer krankheitsbedingten Phase der französische Ausdruck für „niedergeschlagen sein“ in den Sinn kam: *„j'ai des papillons noirs“* (*ich habe schwarze Schmetterlinge*). So zierte das Titelblatt ein Schädel mit einem Trepanationsloch, aus dem schwarze Schmetterlinge emporstiegen [Valenstein 2010, 165, 166].

³ Das Werk „Psychosurgery“, das auch ins Deutsche übersetzt wurde, war Egas Moniz mit den Worten „Für EGAS MONIZ, dem Schöpfer einer operativen Therapie der Psychosen“ gewidmet [Freeman und Watts 1949].

Im Jahre 1946 wandte der Neurologe eine weitere Operationsmethode an, die auf der Technik eines italienischen Neurochirurgen, A.M. Fiamberti, beruhte: die „Transorbitale Lobotomie“ [Valenstein 2010, 201-203]. Nach einer Betäubung mittels Elektroschock wurde mit einem spitzen eispickelähnlichen Instrument oberhalb der Augenhöhle ein Zugang zum Frontallappen eröffnet. Dort wurde anhand der herkömmlichen Technik das Stirnhirn zerstört. Diese Methode brachte Freeman unter seinen Kollegen den Namen „Jack, the brainlasher“ (Jack, der Hirnschlitzer) ein [Koch 1978, 25]. Durch die neue Technik sollten die häufigen Nebenwirkungen reduziert, die Kosten gesenkt, sowie der Operationsablauf vereinfacht werden. Der Eingriff konnte auf diese Weise auch von einer Einzelperson ohne neurochirurgische Ausbildung, wie z.B. Neurologen und Psychiatern, innerhalb weniger Minuten durchgeführt werden, so dass Freeman diese Vorgehensweise in seinem Büro, auf Hausbesuchen und bei seinen Reisen durch die USA anwenden konnte. Sein Partner James Watts weigerte sich, unter diesen Umständen die transorbitale Leukotomie durchzuführen und beendete die Zusammenarbeit mit Walter Freeman. Dieser reiste durch das Land und suchte in den Krankenhäusern neue Patienten auf, die er operieren konnte. Um sein Verfahren publik zu machen, führte der Neurologe in verschiedenen Städten die Operationen in Hörsälen, in Krankenhäusern, sowie vor laufender Kamera durch.

Bei vielen Medizinern fand seine Methode großen Anklang: in der Zeit zwischen 1936 bis 1951 wurden in Amerika bei fast 20.000 Patienten psychochirurgische Eingriffe durchgeführt [Pressman 1998, 147]. Auch die Tatsache, dass Egas Moniz 1949 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie erhielt, unterstrich die Bedeutung der Psychochirurgie und schien deren Anwendung zu legitimieren [ibid.].

Ungefähr zur gleichen Zeit, in der die Ehrung Moniz` erfolgte, wurde aber aufgrund der nicht belegten medizinischen Wirksamkeit des Verfahrens, der Verhaltens- und Persönlichkeitsdefizite der Operierten, der zweifelhaften wissenschaftlichen Wertigkeit, der unklaren Indikationsstellung, sowie der peri- und postoperativen Komplikationen zunehmend Kritik an der Psychochirurgie laut.

Als Mitte der 1950er Jahre Chlorpromazin und andere Psychopharmaka⁴ Einzug in den USA hielten und eine hoffnungsvolle Alternative zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen darstellten, ging die Zahl der psychochirurgischen Eingriffe stark zurück [Valenstein 2010, 272]. Im Jahre 1954 nahmen in den USA zwei Millionen Menschen das Neuroleptikum Chlorpromazin ein [Regener 2010, 8]. Außerdem gewannen die Psychotherapie und -analyse immer mehr an Bedeutung und ließen die operativen Verfahren zunehmend als veraltet erscheinen [Valenstein 2010, 273].

Freeman, der von seiner Methode der transorbitalen Leukotomie überzeugt war, besuchte zahlreiche Krankenhäuser, um die Operation durchzuführen und vor allem um Daten von Langzeitergebnissen seiner früheren Patienten zu sammeln. Mit diesen stand er teilweise jahrelang in Kontakt, an Weihnachten schickte er z.B. Postkarten mit seinem Abbild an über 1500 Patienten. Außerdem ermutigte er sie, ihm über ihre Befindlichkeiten und Tätigkeit zu berichten und antwortete ihnen persönlich auf ihre Schreiben [Valenstein 2010, 276-278].

1961 stieß der Amerikaner erneut auf heftige Kritik, als er die Resultate von Lobotomien bei Minderjährigen – einer der Patienten war erst 12 Jahre alt – vorstellte. Nachdem sechs Jahre später eine Frau wenige Stunden nach einem Eingriff aufgrund einer zerebralen Blutung verstarb, wurde Walter Freeman seine Operationstätigkeit verboten [Valenstein 2010, 274]. Wenige Jahre später, im Jahre 1972, starb der Neurologe im Alter von 76 Jahren an Darmkrebs.

Parallel zu der Einführung von Neuroleptika in den 50er Jahren war die Psychochirurgie zwar in den Hintergrund getreten, wurde aber dennoch weiterhin praktiziert [Adler und Saube 1979, 46]. Da die Psychopharmaka bei psychisch erkrankten Patienten nicht immer den gewünschten Effekt zeigten, erwachte in den 60er Jahren das Interesse an stereotaktischen Verfahren [ibid.], die im Gegensatz zur Lobotomie die gezielte Zerstörung kleinerer, umschriebener Gehirnareale, vor allem auch subkortikaler Strukturen ermöglichen.

⁴ Von Freeman wurde die Wirkungsweise der neuen Psychopharmaka als „chemische Lobotomie“ bezeichnet [Valenstein 2010, 272].

Stereotaktische Verfahren wurden unter anderem auch bei Personen mit gesteigerter Aggressivität, Gewalttätern, Kindern mit Erethismus (krankhaft gesteigerter Erregbarkeit und ruhelosem Bewegungsdrang) und bei Homosexuellen angewandt [Koch 1978, 62-112], um diese zu „kurieren“. Im Jahre 1970 erschien die Monographie „Violence and the brain“, das von einem Neurochirurgen und einem Psychiater verfasst wurde [Mark und Ervin 1970]⁵. Das Buch, das als Lösung von Gewalt bzw. Gewaltverbrechen die Zerstörung von Gehirngewebe im Rahmen stereotaktischer Operationen vorschlägt, rief eine erneute öffentliche Kontroverse hervor, da befürchtet wurde, psychochirurgische Eingriffe könnten als Mittel zur sozialen Kontrolle, Erreichung politischer Zwecke und Unterdrückung von Minderheiten missbraucht werden [Schmidt 2008, 37-39; Valenstein 1980, 44-54]. Dies führte zum einen dazu, dass zahlreiche Ermittlungskommissionen eingerichtet und zum anderen, dass gesetzliche Regelungen hinsichtlich psychochirurgischer Verfahren eingeführt wurden [Valenstein 1980, 44-54].

Einige stereotaktische Verfahren, wie z.B. die Zingulotomie, werden in seltenen Fällen noch heute bei ausgewählten psychiatrischen Erkrankungen als Ultima Ratio eingesetzt [Arends et al. 2009, Huys et al. 2012].

1.4 Gründe für die Psychochirurgie

Der Erfolg und die große Akzeptanz der Psychochirurgie waren durch viele Faktoren bedingt [Valenstein 2010, 6], von denen im Folgenden einige ausgewählte dargestellt werden sollen.

Aufgrund der zunehmenden Industrialisierung, der Weltwirtschaftskrise und des Ersten und Zweiten Weltkrieges stieg die Zahl von Menschen mit einer psychischen Störung enorm an, ohne dass wirksame Psychopharmaka oder andere adäquate Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung standen. Die steigende Nachfrage für Versorgungsmöglichkeiten der erkrankten Patienten stellte den Staat vor große wirtschaftliche Herausforderungen [Feldman und Goodrich 2001, 650; Valenstein 2010, 175]. Außerdem waren Krankheiten der Psyche ein großes Tabuthema und allein die

⁵ Ein Überblick zu dieser Monographie und deren begleitenden Debatte findet sich z.B. auch in Adler und Saupé 1979, 221-225.

Lokalisation der Institutionen in abgelegenen Gebieten spiegelte die soziale Ausgrenzung psychiatrisch Kranker wider [Pressman 1998, 155].

Die Öffentlichkeit wurde ab den 1930er Jahren durch die Medien auf die katastrophalen Zustände in den überfüllten psychiatrischen Einrichtungen aufmerksam gemacht, welche die dort vorherrschenden Bedingungen als „ugly“ und „perverse“ bezeichneten [Valenstein 2010, 174] Patienten wurden von Aufsehern geschlagen und fristeten, teilweise in Zwangsjacken, in dunklen, nassen Zellen ihres Daseins [ibid.]. Es herrschte ein Mangel an ausgebildetem Personal und die vorherrschende Stimmung war von Resignation und Hoffnungslosigkeit geprägt, ein Aufseher sprach nach einem Rundgang von „*the air of utter hopelessness*“ [Pressman 1998, 152]. Valenstein schreibt: „*Almost any proposed treatment was considered worth trying, as long as it did not require much money or large number of skilled personnel*“ [Valenstein 2010, 177].

Vor allem die Neurologen waren der Meinung, dass psychiatrischen Erkrankungen eine somatische Ursache zugrunde läge und demnach körperliche Behandlungsmethoden Auswirkungen auf den psychischen Befund zeigen müssten [Schmidt 2008, 14, 15]. In den 1930er Jahren wurde das Spektrum der bisherigen Therapiemöglichkeiten – das von Wasserkuren bis zur Malariatherapie reichte – durch die Insulin-Koma-Therapie und die Metrazol-Schocktherapie erweitert, welche anfänglich auf sehr positive Reaktionen stießen und bis in die 1950er Jahre breite Anwendung fanden. Aufgrund der nicht belegten Wirksamkeit und der schweren Nebenwirkungen wurden diese Verfahren nicht weiter praktiziert [Valenstein 2010, 45-61]. Einzig die Elektrokrampftherapie, die 1938 bekannt wurde, stellt noch heute bei schweren, therapieresistenten Depressionen eine Behandlungsmethode dar. Alle beschriebenen Formen der Schocktherapie wurden – ebenso wie die Lobotomie – bei ihrem Erscheinen von Presse euphorisch aufgenommen und als Wundermittel gefeiert [Valenstein 2010, 45-61].

Auch die Mediziner bezogen ihre Informationen überwiegend aus Tageszeitungen und Magazinen, die der detaillierten Berichterstattung von Fachzeitschriften weit voraus war [Schmidt 2008, 27]. Vor allem in den frühen Jahren der Psychochirurgie, von 1935-1944, wurden besonders die erwünschten Effekte der Operationen in der Presse in den Mittelpunkt gerückt, wie z.B. die Linderung des Leidens, die Fähigkeit, zur Familie zurückzukehren, sowie die neue Integration in die Gesellschaft [Diefenbach et al. 1999,

64, 65]. So war es nicht verwunderlich, dass viele Patienten und ihre Angehörigen eine Operation wünschten. Nebenwirkungen wurden in den Berichten der Medien kaum oder nur flüchtig erwähnt. Während der Zeitspanne von 1945-1954 nahm die Berichterstattung der Presse eine eher ausgewogene Form an [ibid.]. Die Forderungen nach genaueren Belegen der Wirksamkeit und dem Abwägen zwischen Für und Wider wurden laut.

Im Laufe der Jahre zeichnete sich ein negativer Trend ab, z.B. lautete 1949 eine Schlagzeile der *Newsweek*: „*Lobotomy Disappointment*“ und in einem Artikel der *Nation* wurde 1948 im Zusammenhang mit der Operation über „*raping the soul*“, sowie „*a pact with the devil in which one may pay too early*“ berichtet [Valenstein 2010, 261]. In den Jahren 1955-60 nahm das Interesse der Medien an Lobotomien immer mehr ab. Die Lobotomien wurden höchstens mit neueren Operationsmethoden verglichen oder die Methode wurde kritisiert [Diefenbach et al. 1999, 67].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es einiger Jahre bedurfte, bis sich bezüglich des erweiterten Spektrums der Behandlungsmethoden eine hinterfragende Einstellung entwickelte, sowie normative Einschränkungen verfasst wurden. Die Entwicklung und breite Akzeptanz der Psychochirurgie muss vor dem Hintergrund des komplexen Zusammenspiels sozialer, medizinischer und ökonomischer Umstände und diverserer anderer Einflüsse betrachtet werden.

Trotz nicht fundierter wissenschaftlicher Basis und vorschneller Anwendung stellte das traditionelle Verfahren ein anerkanntes und weit praktiziertes Verfahren dar. Mit dem aktuellen Wissenstand scheinen derartige Eingriffe ungerechtfertigt und nicht nachvollziehbar, aber angesichts der damals herrschenden Umstände, sowie fehlender Alternativen konnte sich diese Methode etablieren. Wie zukünftige Generationen mit anderem Wissenstand unsere aktuellen Therapiemöglichkeiten beurteilen werden – ob als indizierter Eingriff zum Wohle des Patienten oder als Grenzüberschreitung mittels Technik lässt sich im Moment nicht beantworten. Aus der Geschichte wird jedoch deutlich, dass alle aktuellen Methoden einer ständigen kritischen Evaluation und Reflexion bedürfen, um ähnliche Entwicklungen wie in der Vergangenheit zu vermeiden.

Kapitel 2: Eingriffe in das Gehirn

Das folgende Kapitel befasst sich mit neurologischen Eingriffen ins Gehirn, die in den letzten Jahrzehnten und/oder in der heutigen Zeit praktiziert wurden oder werden. Zu Beginn werden verschiedene Möglichkeiten der Zellersatztherapie dargestellt. Es folgt eine Vorstellung der tiefen Hirnstimulation, wobei zunächst auf die Anwendung bei neurologischen Erkrankungen und im Anschluss auf den Einsatz des Verfahrens bei psychiatrischen Krankheiten eingegangen wird. Danach erfolgt ein Blick auf die transkranielle Magnetsimulation. Der letzte Teil des Kapitels widmet sich medikamentösen Therapieansätzen.

2.1. Zellersatztherapien

Die Zellersatztherapie stellt ein Gebiet dar, auf dem besonders in den letzten zwei Jahrzehnten intensive interdisziplinäre biomedizinische Forschung betrieben wurde.

Im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen werden Therapieansätze verfolgt, die darauf abzielen, durch die Transplantation menschlicher oder tierischer Zellen die Regeneration von beschädigten Zellen und Geweben zu fördern und deren Funktion wiederherzustellen. Eine große Herausforderung besteht darin, geeignete Zellpopulationen zu finden, die als Grundlage für die gewünschte Zell- und Gewebeerneuerung fungieren können. Die Zellarten müssen bestimmte Voraussetzungen aufweisen, wie z.B. die Fähigkeit zur funktionellen Eingliederung am Transplantationsort und die Immunverträglichkeit der implantierten Zellen beim Empfänger [z.B. Molcanyi et al. 2006, 84].

Wie im Folgenden ausgeführt wird, wurden bereits verschiedene Arten von Zellen zur Behandlung neurodegenerativer Krankheiten erprobt. Mit den Zellersatztherapien sind große Hoffnungen verbunden: sollte sich diese Methode bewähren, könnten vielleicht nicht nur - wie bei der tiefen Hirnstimulation und medikamentösen Therapie – die Symptome gelindert, sondern eine Heilung neurodegenerativer Krankheiten erreicht werden [Clausen 2011a, 101].

In diesem Teil des zweiten Kapitels werden die fetale Gewebetransplantation, die Xenotransplantation und die Verwendung von Stammzellen als mögliche Formen der Zellersatztherapie vorgestellt.

2.1.1 Die fetale Hirngewebetransplantation

Nachdem 1982 in Schweden erstmals autologes Nebennierenmarkgewebe in das Putamen von zwei Parkinson-Patienten transplantiert worden war, bestätigte sich die prinzipielle Durchführbarkeit von Gewebetransplantationen im menschliche Gehirn [Backlund et al. 1985, Hildt 1996, 62]. Allerdings wurde dabei letztlich kein signifikanter klinischer Nutzen erzielt [Barker et al. 2015, 493]. Eine mexikanische Studie, über deren vielversprechende Ergebnisse 1987 berichtet wurde [Madrazo et al. 1987], führte zu einem regelrechten Boom von klinischen Transplantationsstudien. Da sich die Ergebnisse in Form einer Besserung der klinischen Symptome von anderen Forschungsgruppen nicht reproduzieren ließen und allenfalls nur ein geringer therapeutischer Erfolg bei hoher Komplikationsrate zu verzeichnen war, wurden die Nebennierenmark-Transplantationen jedoch zunehmend wieder eingestellt [Boronat-García et al. 2017, 183].

Bessere klinische Ergebnisse zeigten sich bei der Verwendung von embryonalem bzw. fetalem Gewebe gegen Ende der 1980er-Jahre⁶ [Lindvall et al. 1990, Madrazo et al. 1990]. Für die fetale Hirngewebetransplantation wird meist bei mittels Vakuumaspiration durchgeführtem Schwangerschaftsabbruch ventrales mesencephales Hirngewebe von Feten entnommen. Die Zustimmung der Schwangeren vorausgesetzt, werden Zellen von mehreren Feten aus legalen Schwangerschaftsabbrüchen verwendet, die während der 6.-9. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden [Helmchen 2000, 702]. Trotz ihrer Herkunft aus dem Fötus fallen die fetalen Stammzellen in die Gruppe der multipotenten Stamm- und Vorläuferzellen und zählen nicht zu den embryonalen Stammzellen [Ueffing/Meitinger 2003, 360]. Das entnommene Gewebe wird überwiegend im Rahmen einer stereotaktischen Operation je nach Operationsprotokoll in eine oder in beide Gehirnhälften der erkrankten Patienten injiziert. Im Gegensatz zu reifen Neuronen sind die unreifen fetalen Zellen in der Lage, sich innerhalb des erkrankten Gehirns zu differenzieren und funktionelle Kontakte mit dem Gehirn des Patienten auszubilden.

⁶ Nach geltender Auffassung wird zwischen Embryo und Feten unterschieden. Ab der dritten Schwangerschaftswoche bis zum Ende der achten Entwicklungswoche wird vom Embryo gesprochen, danach schließt sich mit der neunten Schwangerschaftswoche die Fetalperiode an, die bei Geburt endet. Die Angaben bezüglich des Alters sind in der verwendeten Literatur nicht einheitlich, so dass in der vorliegenden Arbeit beide Begriffe verwendet werden.

Die Implantation von fetalem Gewebe wird hauptsächlich bei Patienten, die an Morbus Parkinson erkrankt sind, durchgeführt. Bei dieser Krankheit vermutet man die Hauptursache in einem Untergang von nigro-striatalen dopaminergen Nervenzellen. Die injizierten homologen Hirnzellen sollen in Teilen des Striatums Dopamin herstellen und die Funktion der eigenen, durch die Parkinsonerkrankung degenerierten, dopaminergen Nervenzellen der Substantia nigra ersetzen. Damit erhofft man sich, das Fortschreiten der Erkrankung zumindest verlangsamen zu können.

Bei einigen Parkinson-Patienten, bei denen eine Implantation fetalen Gewebes durchgeführt wurde, konnte postoperativ die medikamentöse Behandlung des Morbus Parkinson reduziert oder gestoppt werden [Barker et al. 2015, 1]. Eine Heilung der Parkinson-Erkrankung ließ sich bei keinem der Patienten erzielen. Bei einigen Studien wurden nach der Transplantation Lewy-Körper im implantierten Gewebe entdeckt [Olanow et al. 2009; Kordower et al. 2008]. Dies legt nahe, dass das fetale Gewebe eventuell ebenfalls einer durch Morbus Parkinson bedingten Degeneration unterliegen kann [Olanow et al. 2009].

Bei zwei doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studien, die in den USA durchgeführt wurden, konnten nach der Operation keine signifikanten klinischen Verbesserungen festgestellt werden [Freed et al. 2001, Olanow et al. 2003]. Außerdem wurden bei einem erheblichen Teil der Patienten nach der Operation beträchtliche Nebenwirkungen, vor allem in Form neu aufgetretener Dyskinesien beobachtet, sogenannte „graft-induced dyskinesias“ (GIDs) [Freed et al. 2001, Olanow et al. 2003]. Diese unbeabsichtigten Bewegungsstörungen treten auch als eine häufige Nebenwirkung bei der Einnahme von Levodopa auf. Der Mechanismus für die Entstehungsweise der Dyskinesien nach der Implantation ist nicht genau geklärt, wobei verschiedene Ansätze diskutiert werden [Politis 2010]. Auch die Gabe von Immunsuppressiva ist bei der fetalen Gewebetransplantation umstritten, da keine Einigkeit darüber herrscht, ob im Gehirn die Gefahr von Abstoßungsreaktionen besteht.

Nach der Veröffentlichung der Ergebnisse von Olanow et al. 2003 bestand allgemein der Konsens, dass die fetale Gewebetransplantation nicht weiter fortgesetzt werden sollte [Barker et al. 2015, 497].

Allerdings fiel eine Diskrepanz hinsichtlich der Ergebnisse zu anderen Studien auf, in denen positive Resultate zu verzeichnen waren. Beispielsweise wurden zwei Parkinson-Patienten bezüglich der langfristigen Wirksamkeit implantierter menschlicher fetaler Zellen untersucht, wobei sich zeigte, dass die motorischen Verbesserungen, die während der ersten postoperativen Jahre erlangt wurden, bis zu 18 Jahre nach der Operation erhalten blieben [Kefalopoulou et al. 2014]. Zudem mussten beide Patienten keine medikamentöse dopaminerge Therapie mehr einnehmen [ibid.]. Die Autoren dieser Studie kamen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse darauf hinweisen, dass die dopaminerge Zelltransplantation langfristig die Symptome von Parkinson-Patienten lindern können und einen stützenden Machbarkeitsnachweis für zukünftige klinische Studien mit fetalem Gewebe oder Stammzellen erbringen [ibid.].

Die konträren Ergebnisse, die sich im Rahmen der verschiedenen Studien ergaben, wurden in den vergangenen Jahren weiter analysiert [z.B. Barker et al. 2013]. Dabei wurden Faktoren ermittelt, die mit einem positiven Ergebnis assoziiert wurden, wie beispielsweise ein jüngeres Alter der Patienten mit einem weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium oder das Fehlen von Levodopa-induzierten Dyskinesien vor der Gewebetransplantation [Barker et al. 2015, 497]. In einer neuen klinischen Studie sollen auf Basis der gewonnen Erkenntnisse 20 Patienten eine fetale Zellimplantation erhalten [Barker et al. 2015, 500]. Der erste Eingriff erfolgte im Mai 2015 [ibid.]. Mit den Ergebnissen der Studie ist im Jahre 2020 zu rechnen [Stoker und Barker 2016, 780].

Auch bei einzelnen Chorea Huntington-Patienten wurden humane fetale Neuroblasten in das Striatum transplantiert [Bachoud-Lévi et al. 2000]. Bei der Erkrankung Chorea Huntington handelt es sich um eine neurodegenerative Krankheit, die mit schweren Bewegungsstörungen und mit fortschreitenden psychischen Symptomen einhergeht. Ein mutiertes Protein, das Huntington-Protein, führt – zumindest in den frühen Stadien der Krankheit – zu neuronaler Dysfunktion und dem Abbau von vor allem GABAergen Neuronen im Gehirn, wobei besonders das Putamen, ein Teil des Corpus striatum, betroffen ist. Die Zielsetzung bei der Huntington'schen Krankheit besteht vorrangig darin, die degenerierten GABA-ergen Neurone zu ersetzen und entsprechende Nervennetzwerke zu bilden [Hüsing et al. 2001, 127].

Bei einem transplantierten Chorea Huntington-Patienten wurde nach kardiovaskulär bedingtem Tod eine Autopsie durchgeführt [Freeman et al. 2000]. Dabei konnte festgestellt werden, dass einige der transplantierten Zellen 18 Monate nach der Operation im Empfängerhirn überleben konnten. Während des Beobachtungszeitraums konnte bei den transplantierten Zellen keine Neurodegeneration, wie sie bei Chorea Huntington beobachtet wird, nachgewiesen werden [ibid.].

Eine andere Studie, die Patienten 10 Jahre nach einer fetalen Gewebetransplantation untersuchte [Cicchetti et al. 2009], kam unter anderem zu folgenden Ergebnissen: zwei der drei Patienten zeigten geringfügige und kurz anhaltende Verbesserungen. Zahlreiche Teile des implantierten Gewebes konnten bei zwei Patienten in bestimmten Regionen weiterbestehen, während bei dem dritten Patienten nur eines der 16 Transplantate überlebte. Genetische Marker, die auf Chorea Huntington hinweisen, wurden in dem transplantierten Gewebe nicht entdeckt. Die Lebensfähigkeit der neuronalen Transplantate nahm in dem zehnjährigen Beobachtungszeitraum ab. Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Studie [Freeman et al. 2000] wurde eine neuronale Degeneration festgestellt, die dem Zelluntergang bei Chorea Huntington Krankheit sehr ähnlich ist. Dies deutet darauf hin, dass das abnormale Huntington Gen für die Degeneration striataler Neurone nicht erforderlich zu sein scheint. In Zusammenschau mit anderen Ergebnissen der Studie weisen die Autoren darauf hin, dass aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse eine Durchführung weiterer Studien dieser Art nicht zu empfehlen ist [ibid.].

Die Forschung zur Neurotransplantation ist bei anderen neurodegenerativen Krankheiten wie Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose und amyotropher Lateralsklerose weniger fortgeschritten, da das Gebiet, in das zu intervenieren wäre, entweder eine zu große Ausdehnung besitzt oder noch nicht ausreichend bekannt ist. Bei den Krankheiten Epilepsie und Schlaganfall wurden zwar klinische Studien durchgeführt, doch lässt sich zusammenfassend sagen, dass bei keiner der genannten Krankheiten die zellulären Interventionen bisher den Status allgemein anerkannter Therapien erlangen konnten [Merkel et al. 2007, 59-115]. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Implantation von fetalem Gewebe trotz anfänglicher großer Hoffnungen bis zum jetzigen Zeitpunkt nur einen vergleichsweise geringen therapeutischen Erfolg aufwies bzw. aufweist. Diese Art von Zellersatztherapie befindet sich weiterhin in einem experimentellen Stadium und

kann keinesfalls als therapeutisches Routineverfahren angesehen oder empfohlen werden. Neben einer Reihe technischer und logistischer Schwierigkeiten ist der Eingriff zudem mit einer Reihe schwerwiegender ethischer Probleme verbunden, worauf im vierten Kapitel weiter eingegangen wird. Möglicherweise kann die Transplantation embryonaler und fetaler Zellen und die damit verbundene Forschung in Zukunft unter anderem auch zu wichtigen Erkenntnissen bezüglich anderer Zellersatztherapien beitragen, deren Durchführung ethisch weniger problematisch ist und die ggf. eine therapeutische Wirkung gewährleisten können.

2.1.2 Stammzellen

Der Begriff der Stammzelle umfasst jede noch nicht ausdifferenzierte Zelle eines Embryos, Fötus oder geborenen Menschen [Spranger 2010, 291]. Stammzellen können anhand ihres Entwicklungsstadiums und ihres Differenzierungspotentials unterschieden werden. Embryonale Stammzellen gelten als pluripotent, was bedeutet, dass sie die Fähigkeit besitzen, sich in nahezu jeden der ca. 210 verschiedenen Zelltypen auszudifferenzieren [Spranger 2010, 292]. Adulte Stammzellen können sich zu verschiedenen Zelltypen innerhalb eines Keimblattes differenzieren und gelten deshalb als multipotent [Schrezenmeier 2014, 476]. Seit Jahrzehnten stehen adulte Stammzellen in Form von hämatopoetischen Stammzellen zur Therapie von z.B. Leukämien und Lymphomen zur Verfügung. Die Implantation von Stammzellen unterschiedlicher Herkunft stellt ein vielversprechendes Anwendungsgebiet dar, um neue therapeutische Ansätze für eine Reihe neurologischer Erkrankungen zu entwickeln. Stammzellbasierte Verfahren könnten durch verschiedene Mechanismen von therapeutischem Nutzen sein: durch das direkte Ersetzen beschädigter Zellen, durch entzündungsmodulierende Prozesse sowie durch die Freisetzung trophischer Faktoren zur Förderung des Überlebens betroffener Neuronen und der Wiederherstellung erkrankter Gehirnareale [Lindvall et al. 2012]. Im Folgenden werden die embryonalen Stammzellen sowie die induzierten pluripotenten Stammzellen vorgestellt. Diesen Zellen wird aufgrund ihrer einzigartigen Fähigkeit, sich kontinuierlich selbst zu erneuern und sich in verschiedene Zelltypen des menschlichen Körpers ausbilden zu können [Murry und Keller 2008], großes Potential für die Behandlung zahlreicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems zugeschrieben.

2.1.2.1 Embryonale Stammzellen

Embryonale Stammzellen können auf verschiedene Weisen gewonnen werden. Die Zellen können aus durch In-vitro-Fertilisation (IVF) erzeugten Blastozysten entnommen werden oder aus Blastozysten, welche durch somatischen Zellkerntransfer (SCNT) erzeugt wurden (sogenanntes Forschungs- oder therapeutisches Klonen) [Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften 2018]. Zudem besteht die Möglichkeit, embryonale Stammzelllinien aus Embryonen zu isolieren, die durch Parthenogenese erzeugt wurden, wobei das gesamte Erbgut weiblichen Ursprungs ist und sich der Embryo aus der unbefruchteten Eizelle entwickelt [ibid.]

Beim therapeutischen Klonen bzw. Forschungsklonen wird mittels der Methode der Zellkernübertragung demjenigen Organismus, der geklont werden soll, eine Zelle entnommen und deren Zellkern isoliert. Dieser wird in eine unbefruchtete Eizelle eingebracht, wobei der Zellkern der Eizelle zuvor entfernt wurde [ibid.]. Die Befruchtung einer Eizelle durch eine Samenzelle ist bei dieser Technik somit nicht erforderlich.

Der sich entwickelnde Embryo wird nach wenigen Zellteilungen zerstört, um auf diese Weise Stammzellen zu erhalten. Die entnommenen Stammzellen werden mit Hilfe bestimmter Kulturmedien vermehrt, sodass am Ende eine ausreichend große Menge ausdifferenzierter Zellen zur Verfügung stehen soll. Das therapeutische Klonen bzw. Forschungsklonen ist in Deutschland verboten [vgl. § 6 des Gesetzes zum Schutz der Embryonen].

Ähnlich wie die fetalen Mittelhirn-Neuronen, die unter dem Punkt 2.1.1 vorgestellt wurden, scheinen embryonale Stammzellen nach Transplantation in das Gehirn in der Lage zu sein, funktionelle Nervenzellen zu bilden. Grealish und Kollegen konnten in einer präklinischen Studie nachweisen, dass Dopamin-Neuronen, die aus embryonalen Stammzellen erzeugt und in Gehirne von Ratten implantiert wurden, ein ähnliches Potential wie die Dopamin-Neuronen aufweisen, die aus menschlichen Föten gewonnen wurden [Grealish 2014]. Vor dem Hintergrund, dass einige stammzellbasierte klinische Studien im Bereich des Morbus Parkinson vorgesehen sind, wurde eine globale Initiative mit dem Titel G-Force-PD gegründet, die eine Zusammenarbeit bezüglich der Forschungsergebnisse und die Einhaltung bestimmter Qualitätsstandards gewährleisten soll [vgl. Barker et al. 2015].

In anderen Studien, bei denen dopaminergen Neuroblasten, die aus menschlichen embryonalen Stammzellen generiert wurden, im Tiermodell getestet wurden zeigte sich jedoch, dass das Überleben der dopaminergen Neurone nach der Transplantation relativ gering ist [z.B. Brederlau et al. 2006]. Ein erhebliches Problem stellt außerdem das deutlich erhöhte Tumorrisiko dar [ibid.]. Dies wurde im Tiermodell sowohl bei undifferenzierten Zellen, als auch bei Zellen, die zu neuronalen Phenotypen differenziert waren, beobachtet [Merkel et al. 2007, 105]. Zudem muss vor der Implantation menschlicher Zellen das Risiko von übertragbaren Krankheiten berücksichtigt werden [ibid., 105, 106].

Auch in Tiermodellen mit Chorea Huntington wurden humane und embryonale Stammzellen sowie Stammzellen von Mäusen getestet, wobei unterschiedliche Ergebnisse vorliegen [Clelland et al. 2008]. In einigen Studien konnte durch die Transplantation neuronaler Vorläuferzellen, welche aus embryonalen Stammzellen generiert wurden, eine funktionale Verbesserung der Versuchstiere festgestellt werden [Bernreuther et al. 2006, Song et al. 2007]. Es zeigte sich jedoch, dass die implantierten Zellen eine ausgeprägte Proliferation aufwiesen, was in übermäßigem Wachstum resultierte. Dies weist darauf hin, dass nach der Transplantation eine bessere Kontrolle der Zelldifferenzierung erforderlich ist [Lindvall et al. 2012].

Aufgrund zahlreicher wissenschaftlicher, praktischer, rechtlicher und ethischer Hindernisse, die mit der Forschung an embryonalen Stammzellen verbunden sind, wurde der Entwicklung der induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) als mögliche Alternative zur embryonalen Stammzellforschung großes Interesse entgegengebracht.

2.1.2.2 Induzierte pluripotente Stammzellen

2012 erhielten der Brite John Gurdon und der Japaner Shinya Yamanaka aufgrund ihrer Entdeckung, dass reife Zellen des ausgewachsenen Körpers in unreife Stammzellen zurückverwandelt werden können, den Nobelpreis für Medizin [Zylka-Menhorn, Siegmund-Schultze 2012]. Yamanaka wurde für eine Entwicklung ausgezeichnet, die mit der Hoffnung auf eine Stammzellforschung ohne Embryonen und ohne das damit verbundene ethische Konfliktpotenzial verbunden ist [ibid.]. Dem Japaner und seinem Team gelang im Jahr 2006 die Umwandlung von Fibroblasten von Mäusen in induzierte

Stammzellen. Durch das Einbringen von vier Genen mittels Retroviren wurde somit eine künstliche Reprogrammierung von nicht pluripotenten somatischen Zellen in pluripotente Zellen erreicht [Takahashi und Yamanaka 2006]. Ende 2007 gelang mehreren Teams die Induktion pluripotenter Stammzellen aus menschlichen Fibroblasten [z.B. Takahashi et al. 2007, Yu et al. 2007]. Im Gegensatz zum therapeutischen Klonen, das oben vorgestellt wurde, sind bei dieser Methode keine menschlichen Eizellen erforderlich und die Stammzellen müssen keinem geklonten Embryo entnommen werden.

Im Jahre 2008 zeigten Wernig et al., dass iPS-Zellen, die in das Gehirn von Parkinson-Ratten implantiert wurden, sich in dopaminerge Neurone differenzieren ließen, sich in das erkrankte Gewebe integrierten und zu einer Verbesserung der motorischen Funktionen führten [Wernig et al. 2008]. Jedoch wurden bei mehreren Rattengehirnen Teratome festgestellt [ibid.]. Kürzlich wurden die Ergebnisse einer weiteren Studie publiziert, bei der eine Implantation dopaminergener Neuronen, die aus menschlichen iPS-Zellen gewonnen worden waren, in Primaten-Modellen mit Morbus Parkinson erfolgte [Kikuchi et al. 2017]. Es zeigte sich dabei, dass die eingesetzten Zellen überlebten und die Funktion dopaminergener Mittelhirn-Neuronen aufwiesen. Klinisch war nach der Transplantation eine Zunahme der spontanen Beweglichkeit zu beobachten. Bei Zellen, die die Expression eines bestimmten Enzyms aufwiesen, war zumindest in einem Zeitraum von zwei Jahren keine Tumorbildung zu verzeichnen. Unter der Gabe von Immunsuppressiva zeigte sich keine oder nur eine sehr gering ausgeprägte Immunreaktion. Aus der Sicht von Kikuchi und Koautoren weisen die Ergebnisse darauf hin, dass dopaminerge Progenitoren, die aus menschlichen iPS-Zellen differenziert werden, klinisch für die Behandlung von Parkinson-Patienten anwendbar sind [ibid.].

Die weltweit erste klinische Studie mit iPS-Zellen startete im August 2013 in Japan. Bei einer Japanerin mit einer altersbedingten Makuladegeneration wurden neue Zellen des retinalen Pigmentepithels eingesetzt, wobei die entnommenen Fibroblasten zunächst aus der Haut der Patientin in iPS-Zellen umgewandelt und die Zellen später in retinales Pigmentepithel differenziert wurden [Mandai et al. 2017]. Ein Jahr nach dem Eingriff war das Transplantat intakt und die Erkrankung nicht weiter fortgeschritten [ibid.]. Im Vorfeld wurden Bedenken geäußert, die Zellen könnten sich z.B. unkontrolliert vermehren und Tumorgewebe anstelle von gesundem Gewebe bilden [Cyranoksi 2013].

Abstoßungsreaktionen oder Tumorbildung wurden allerdings bislang nicht beobachtet [Mandai et al. 2017].

Trotz vielsprechender Ergebnisse in der Grundlagen- und klinischen Forschung konnte bislang keine Therapie mit Stammzellen entwickelt werden, die zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen zugelassen wurde [Lindvall 2015]. Um wirksame Therapien durch den Einsatz von Stammzellen entwickeln zu können, müssen weiterhin zahlreiche Hindernisse überwunden werden. Hierzu zählt unter anderem, genauere Kenntnisse über die Entwicklung der Stammzellen nach der Transplantation zu gewinnen, eine Verbesserung der funktionalen Wirksamkeit zu erzielen sowie Strategien zu entwickeln, wie Stammzellen in der pathologischen Umgebung bezüglich ihrer Proliferation, Migration und Differenzierung beeinflusst werden können.

2.1.3 Xenotransplantation

Unter Xenotransplantation (griech. xenos= fremd) versteht man die Übertragung lebens- und funktionstüchtiger Zellen, Gewebe und Organe über die Artgrenzen hinweg. Diese Art von Transplantationen kann sowohl zwischen verschiedenen Tierspezies als auch von einer Tierspezies auf den Menschen vorgenommen werden, wobei bei letzterem bevorzugt Transplantate vom Schwein verwendet werden [u.a. Fink et al. 2000, Poncelet et al. 2009]. Klinische Studien zur Xenotransplantation von tierischen Zellen und Geweben in den menschlichen Körper, die auch als „zelluläre Xenotransplantation“ bezeichnet wird, wurden seit Mitte der 1990er Jahre durchgeführt [vgl. Nuffield Council on Bioethics 1996, 27].

In den 1990er Jahren begann in den USA die klinische Versuchsphase I einer Studie, bei der je zwölf Millionen neuronale Zellen vom Schweinefeten in eine Gehirnhälfte von 12 Parkinson-Patienten eingesetzt wurden. Die Studie wurde von den amerikanischen Unternehmen Diacrin und Genzym General gefördert. Hier bestand die Zielsetzung ebenfalls darin, die im Rahmen der Parkinson-Erkrankung degenerierten Zellen durch neue, Dopamin-produzierende Zellen zu ersetzen. Anhand der Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) konnte ein Jahr nach der Operation bei zehn der Patienten eine Verbesserung der klinischen Symptome um 19% ermittelt werden [Fink et al. 2000]. Bei drei Patienten verbesserten sich die Symptome um über 30% [ibid.]

Wie bei der Autopsie eines verstorbenen transplantierten Patienten festgestellt wurde, konnten die fetalen porcinen Nervenzellen nach der Implantation mehrere Monate überleben und sich in dem menschlichen Gehirn weiter ausbreiten [Deacon et al. 1997].

In einer Fortsetzungsstudie der Phase II, deren Ergebnisse allerdings nicht veröffentlicht wurden, wurde von insgesamt 18 Parkinson-Patienten bei zehn Patienten eine Implantation der neuralen Vorläuferzellen des Schweins vorgenommen, während bei den anderen acht Patienten ein Placeboeingriff durchgeführt wurde [zitiert nach Barker und Sayles 2006, 232]. Sowohl in der behandelten Gruppe als auch in der Kontrollgruppe konnten 18 Monate nach dem Eingriff Verbesserungen der UPDRS um 20-25 % festgestellt werden [ibid.]. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ließen sich nicht verzeichnen [ibid.]. Die geplante Phase III der klinischen Studie wurde offenbar nicht durchgeführt⁷. In der Studie waren zudem 12 Chorea Huntington Patienten eingeschlossen, denen in der klinischen Versuchsphase I ebenfalls fetale Zellen vom Schwein unilateral implantiert wurden. Ein Jahr nach dem Einsetzen der bis zu 24 Millionen fetalen porcinen Zellen ließ sich jedoch keine Steigerung im funktionellen Bereich feststellen [Fink et al. 2000]. Eine Phase II-Studie fand nicht statt.

In einer weiteren Studie erhielten Schlaganfall-Patienten fetale porcine Nervenzellen [Savitz et al. 2005]. Fünf Patienten, die nach einem Basalganglieninfarkt stabile funktionelle Defizite ohne Aussicht auf Verbesserung aufwiesen, bekamen drei Monate bis 10 Jahre nach dem Ereignis in Abhängigkeit des Infarktgebiets fetale Zellen vom Schwein eingesetzt. Während zwei Patienten in bestimmten Bereichen (z.B. Sprache und /oder Motorik) Verbesserungen aufwiesen, litten zwei Patienten an schweren Nebenwirkungen, so dass die Studie nicht weiter fortgesetzt wurde [ibid.].

Eine andere Studie befasste sich mit der Implantation gentechnisch veränderter Baby-Hamster-Kidney- Zell-Linien bei Patienten, die an Amyotropher Lateralsklerose erkrankt waren [Aebischer et al. 1996]. Die gentechnisch veränderten Zellen, die in Makrokapseln eingeschlossen waren, wurden bei sechs Patienten in den Subarachnoidalraum

⁷ Trotz ausführlicher Recherche ließen sich weder Ergebnisse noch Berichterstattungen bezüglich der geplanten Studie finden. Die Firma Diacrin wurde im Jahr 2003 von dem Biotechnologieunternehmen GenVec übernommen, welches bei persönlicher Kontaktaufnahme keine Auskunft bezüglich der damals geplanten Phase III der Studie geben konnte.

transplantiert, mit dem Ziel der Produktion des Nervenwachstumsfaktors CNTF (ciliary neurotrophic factor). Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, dem unterschiedlichen Verlauf der Erkrankung sowie dem Fehlen einer Placebogruppe konnten jedoch keine Aussagen über eine mögliche Verbesserung des Zustands der Patienten getroffen werden [Hüsing et al. 2001, 128 f.].

Die Transplantation tierischer Zellen birgt das Risiko der Übertragung infektiöser Erreger vom Xenotransplantat auf den Empfänger und weiter auf die menschliche Population. Als Beispiel sei der „Porcine endogenous retrovirus“ genannt, ein Retrovirus, der seine Erbinformation in das Erbgut der Tiere eingebaut hat. Dieser ist dort inaktiv, könnte aber nach der Transplantation der Schweinezellen im menschlichen Körper aktiviert werden. Bislang wurde jedoch bei keinem der behandelten Patienten eine Übertragung von PERV, anderer Schweineviren oder Mikroorganismen festgestellt [Dinsmore et al. 2000].

Die Xenotransplantation wird als eine Alternative zur Gewebetransplantation fetaler und embryonaler Zellen betrachtet. Jedoch ist auch dieses Verfahren von einer anhaltenden kontroversen ethischen Debatte begleitet⁸. Zudem ist die Implantation tierischer Zellen zur Therapie neurodegenerativer Zellen mit zahlreichen technischen Schwierigkeiten verbunden. Das Interesse, das in den 1990er Jahren von Seiten der Pharmaindustrie und Investoren der Xenotransplantation entgegengebracht wurde, ist in den letzten Jahren deutlich gesunken [Ammann/ Cimerman 2007, 51, 52] und scheint das weichende Interesse der Öffentlichkeit und einem großen Teil der Wissenschaft widerzuspiegeln. Das attraktivere Forschungsgebiet scheint im Bereich der neurodegenerativen Krankheiten mittlerweile die Stammzellforschung darzustellen [ibid.].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bislang bei keiner der vorgestellten Zelltherapien eine klinische Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte und weitere umfangreiche Forschungsanstrengungen erforderlich sind. Auch in Bezug auf die Sicherheit der Verfahren (beispielsweise einer möglichen Abstoßung/Tumorbildung) bedarf es intensiver Langzeitkontrollen. Im Falle einer klinischen Wirksamkeit könnte jedoch eventuell eine Heilung von bislang unheilbaren neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise des Morbus Parkinson erreicht werden. Bei den Eingriffen handelt es

⁸ Ein Überblick findet hierzu sich z.B. in Ammann und Cimerman 2007 sowie Schickanz 2002.

sich um irreversible oder allenfalls teilweise reversible [Merkel et al. 2007, 426] Interventionen. Im Gegensatz zu technischen Materialien lassen sich zelluläre Implantate aufgrund der Fähigkeit zur Integration durch weit verteilte Synapsenbildung im Empfängerhirn nicht bzw. nicht ohne größere Läsionen entfernen [Hildt 2009, 113]. Generell ist auch das Verhalten von Zellen im Gehirn sehr schwer zu beeinflussen, wohingegen beispielsweise die tiefe Hirnstimulation, die im nächsten Teil vorgestellt wird, u.a. durch die Veränderung der Stimulationsparameter eine recht gute Steuerbarkeit aufweist [ibid.].

2.2. Tiefe Hirnstimulation

Der folgende Teil befasst sich mit dem Verfahren der tiefen Hirnstimulation und seinen möglichen Anwendungsbereichen bei Morbus Parkinson sowie bei psychiatrischen Erkrankungen. Durch dieses Verfahren kann ohne Aktivierung des peripheren Nervensystems oder der Sinnesorgane eine Verbindung zwischen Gehirn und einem technischen Gerät hergestellt und ein Signalaustausch erzielt werden [Clausen 2011c, 3,-5].

Bei der tiefen Hirnstimulation (THS) werden in unterschiedliche subkortikale Zielbereiche stereotaktisch Elektroden implantiert, die mit einem Impulsgenerator verbunden sind, welcher im Brust -oder Bauchbereich eingesetzt ist. Dieser gibt als zentrale Recheneinheit dauerhafte hochfrequente elektrische Impulse ab, deren Frequenz, Amplitude, Polarität und Pulsweite variiert werden kann. Die implantierten Elektroden stellen als internes Interface den Kontakt zu den neuronalen Strukturen her, an denen der Signalaustausch stattfindet [ibid., 5]. Das Ziel besteht darin, definierte Areale zu stimulieren und neuronale Funktionskreise zu modulieren. Bei dem Verfahren der tiefen Hirnstimulation handelt es sich somit um ein stimulierendes System von Gehirn-Computer-Schnittstellen. Zur Behandlung von Bewegungsstörungen wie Morbus Parkinson konnte sich die tiefe Hirnstimulation als ein wirksames Verfahren etablieren. Die Technik wird zunehmend auch zur Anwendung bei psychiatrischen Erkrankungen in Betracht gezogen [vgl. z.B. Hinterhuber 2009, Huys et al. 2012], worauf später genauer eingegangen werden wird.

Das Potential der THS und ihre mögliche erweiterte Indikationsstellung stößt einerseits auf zunehmendes Interesse, andererseits wird die neurochirurgische Implantation eines technischen Geräts in das menschliche Gehirn auch mit Unbehagen betrachtet. So werden beispielsweise Bedenken bezüglich einer möglichen Modifikation menschlichen Verhaltens durch elektrische Gehirnstimulation, technischer Manipulation, Fremdbestimmung, Einschränkung der Autonomie sowie Veränderungen der personalen Identität geäußert [Galert 2016, 61-63]. Auf den nächsten Seiten wird ein kurzer geschichtlicher Überblick über die Entwicklung der Tiefen Hirnstimulation gegeben. Anschließend erfolgt ein Blick auf die Anwendung des Verfahrens bei Parkinson-Patienten und bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen.

Auf die begleitende ethische Debatte, die sich mit der Frage nach möglichen Veränderungen der Identität des Patienten auseinandersetzt, wird im vierten Kapitel eingegangen.

2.2.1 Die Entwicklung der tiefen Hirnstimulation

Bei der Entstehung der tiefen Hirnstimulation waren verschiedene Disziplinen beteiligt, innerhalb derer wiederum Entwicklungen teilweise parallel abliefen. Das Verfahren basiert auf der Zusammenführung verschiedener Erkenntnisse aus den Bereichen Elektrostimulation, Neurophysiologie, stereotaktischer Verfahren und Schrittmachertechnologie [Alesch und Mullett 2004, 1], um nur einige Beispiele zu nennen. Oftmals war die Entwicklung eines neuen Verfahrens mit einem technischen Fortschritt verbunden. Die Grundlage der modernen tiefen Hirnstimulation stellen zwei Entwicklungsstränge dar: zum einen die Entdeckung der Möglichkeit läsioneller neurochirurgischer Eingriffe und zum anderen die elektrische Stimulation neuronaler Netzwerke [Huys et al. 2012]. Die Erfahrungswerte, die früher bei den läsionellen Verfahren gewonnen wurden, bilden heute eine wichtige Grundlage für die Zielstrukturen, die bei der tiefen Hirnstimulation anvisiert werden [ibid.]. Eine detaillierte Darstellung der historischen Abläufe würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen, sodass lediglich einige wichtige Punkte vorgestellt werden⁹.

⁹ Für eine ausführliche Darstellung der Entstehung und Entwicklung der Hirnstimulation siehe z.B. Alesch und Mullett 2004, 1-15; Clausen 2011c, 27-36 und Stahnisch 2013, 20-26.

Die Geschichte der elektrischen Stimulation des Gehirns führt bis in das 19. Jahrhundert zurück. Im Jahre 1870 führten Eduard Hitzig und Gustav Theodor Fritsch Experimente zur elektrischen Stimulation der Hirnrinde und der Auslösung von Bewegungen bei Hunden durch [Fritsch/ Hitzig 1870].

Robert Barthelow berichtete 1874 erstmals über eine elektrische Erregung der menschlichen Hirnrinde. Bei einer psychiatrisch erkrankten Patientin, bei der ein Basalzellkarzinom den Schädelknochen zerstört hatte, führte er eine elektrische Stimulation der Hirnrinde durch [Morgan 1982]. Die Patientin erlitt in der Folge Krampfanfälle und verstarb wenige Tage später. Barthelow wurde aufgrund dieser Prozedur scharf kritisiert: der Eingriff sei bei einer nicht einwilligungsfähigen Patientin durchgeführt worden, die Patientin habe aufgrund des Eingriffs Schmerzen erlitten und das Experiment habe möglicherweise den Tod der Patientin beschleunigt [Morgan 1982]. Dies entspricht im Grundmuster denjenigen Bedenken, die auch in der heutigen Zeit hinsichtlich der elektrischen Hirnstimulation geäußert werden [Arends et al. 2009].

In den folgenden Jahren stand die elektrische Stimulation der Hirnrinde im Rahmen der Epilepsieforschung im Vordergrund [ibid.]. Der amerikanische Neurochirurg Wilder Penfield (1921-1976), der in Montreal arbeitete, zählt zu den Pionieren im Bereich der Neurostimulation. Penfield verbrachte mehrere Forschungsaufenthalte in Europa. Seine Arbeit wurde besonders von Otfried Foerster, einem führendem deutschen Neurologen beeinflusst. Bei der Operation von Epilepsie-Patienten am geöffneten Schädel suchte Penfield mittels schwacher elektrischer Stimulationen epileptische Zentren auf. Dabei stellte er fest, dass die Stimulation bestimmter Areale des Gehirns motorische und sensorische Reaktionen des Körpers hervorrief. Gemeinsam mit Edwin Boldrey entwickelte er durch die systematische Stimulierung verschiedener Hirnregionen den Homunculus, wobei Körperregionen in ihrer relativen Größe auf die Großhirnrinde projiziert werden [Penfield und Boldrey 1937]. In Zusammenarbeit mit T. Rasmussen veröffentlichte Penfield im Jahre 1950 den sensomotorischen Homunkulus, der noch in heutigen Lehrbüchern zu finden ist [Penfield und Rasmussen 1950].

Rückblickend wird die Arbeitsweise des Neurochirurgen kritisiert, da Penfield seine Patienten nicht über das zusätzliche Forschungsprogramm bezüglich der somatotopen Gliederung der Hirnrinde aufklärte und in der Arzt-Patienten-Beziehung eine

paternalistische Haltung einnahm [Stahnisch 2008, 324, 325]. Obwohl Penfields neue Erkenntnisse mit Interesse verfolgt wurden, fand sich bezüglich seiner Vorgehensweise keine negative Berichterstattung in den zeitgenössischen Medien [Stahnisch 2008, 326].

Im Jahre 1947 führten der Neurologe Spiegel und der Neurochirurg Wycis in Philadelphia die stereotaktische Technik beim Menschen ein, die eine gezielte Durchführung läsioneller Verfahren in tief gelegenen Hirnstrukturen ermöglichte [Spiegel/ Wycis 1947]. Durch die Entwicklung der stereotaktischen Methode wurde nun auch die elektrische Stimulation tiefer gelegenen Hirnstrukturen möglich [Arends et al. 2009]. Die Zeitschrift *Life* berichtete am 16. August 1948 über das neue Verfahren, das sich zwar noch im experimentellen Zustand befand, durch das aber bei psychiatrisch erkrankten Patienten offenbar gute Erfolge erzielt werden konnten:

“The thalamotomy, developed in the School of Medicine in Temple University in Philadelphia, is still in an experimental stage. But of 16 patients – all extreme mental cases – who have undergone the operation, 14 have improved, some considerably. Troublesome aftereffects to date have been negligible. The patient shown above was actually able to return to his former trade five weeks later” [Life 1948, 57].

Ungefähr zwei Wochen bevor der Artikel in der *Life* veröffentlicht wurde, berichteten Wycis und Spiegel auf dem Internationalen Kongress der Psychochirurgie in Lissabon, dass einer ihrer 16 Patienten nach der Operation verstorben war, ein anderer lang andauernde Gedächtnisstörungen entwickelt hatte und vier Patienten eine Verringerung der Initiative aufwiesen [Valenstein 2010, 193]. In der Berichterstattung der öffentlichen Medien wurde dies nicht erwähnt.

Berichten von Gildenberg zufolge, der in den 1950er Jahren mit Spiegel und Wycis arbeitete, wurde während den Operationen die elektrische Stimulation eingesetzt, um die Zielstruktur für den läsionellen Eingriff zu bestimmen [Gildenberg 2003, 71]. Außerdem wurde die elektrische Stimulation genutzt, um Reizantworten der zentralen Strukturen zu kartieren [Alesch und Mullett 2004, 5]. Bald begannen Spiegel und Wycis mit ihrem neuen Verfahren Patienten mit Bewegungsstörungen zu behandeln, wobei sie bei Patienten mit Chorea Huntington, Choreoathetose und später bei Morbus Parkinson-Patienten stereotaktisch geführte ablativ Eingriffe durchführten [Hariz et al. 2010, 2].

Das stereotaktische Verfahren wurde in den folgenden Jahren von verschiedenen Wissenschaftlern weiterentwickelt, wobei die Präzision und Zuverlässigkeit der Systeme verbessert wurden. Die Technik der Stereotaxie wird heutzutage in diversen Bereichen der Medizin eingesetzt und ermöglicht minimal-invasive, hochpräzise geführte therapeutische und diagnostische Eingriffe. Auch die psychiatrisch-neurochirurgischen Verfahren, die Zingulotomie, Kapsulotomie, Subcaudatus Tractotomie, und die Limbische Leukotomie, die heute noch in speziellen Fällen angewendet werden, beruhen auf der stereotaktischen Technik. Bei diesen Eingriffen wird eine Modulation limbischer Funktionskreise angestrebt [Huys et al. 2012].

Die Entdeckung der Neuroleptika führte, wie in Kapitel 1 beschrieben, in den 1950er Jahren zu einem starken Rückgang der neuroablativen Verfahren bei Patienten, die an psychiatrischen Krankheiten litten. Auch im Bereich der Behandlung der Parkinson-Erkrankung traten ab der Einführung von Levodopa in den frühen 1960er Jahren die läsionellen Eingriffe für mehrere Jahre in den Hintergrund. Vor Einführung der medikamentösen Therapie waren weltweit bei tausenden von Parkinson-Patienten läsionelle Verfahren wie Thalamotomie und Pallidotomie durchgeführt worden, ab den 1970er Jahren bis in die 80er Jahre hinein kam die Methode der Thalamotomie nur in seltenen Fällen bei Tremorpatienten zum Einsatz [Alesch und Mullett 2004, 5-9].

Bei der alleinigen medikamentösen Therapie zeigte sich, dass unter der langjährigen Einnahme von Levodopa-Präparaten Komplikationen auftraten. Es stellten sich zahlreiche Patienten vor, bei denen die Medikamente keine ausreichende Wirkung erzielten. Ein weiteres Problem stellte der Mangel an therapeutischen Alternativen für bestimmte Krankheiten dar. Diese Punkte führten dazu, dass die läsionellen Verfahren in den 1970er Jahren für eine – im Gegensatz zu den vorherigen Jahrzehnten – kleinere, spezifischere Patientengruppe als eine mögliche Therapieoption in Betracht gezogen wurden [Feldman und Goodrich 2001, 655]. Durch technische Fortschritte, wie z.B. die Einführung von CT, MRT sowie dem Erkenntniszuwachs in der Neurophysiologie konnten die neurochirurgischen Methoden verbessert werden [Mattle und Mumenthaler 2013, 194]. In den 1990er Jahren erfuhr die posterolaterale Pallidotomie im Bereich der Morbus Parkinson Therapie eine Renaissance, wobei von verschiedenen Gruppen über

positive Studienergebnisse nach der Operation berichtet wurde [z.B. Laitinen et al. 1992, Baron et al. 1996].

Im Jahre 1952 veröffentlichte der spanische Neurophysiologe J. Delgado die Ergebnisse seiner Studie, in der er bei Patienten, die an Schizophrenie und Epilepsie litten, eine länger währende Stimulation subcortikaler Strukturen durchgeführt hatte [Delgado et al. 1952]. Der Spanier erregte außerdem großes Aufsehen, als er 1965 mit Hilfe einer Elektrostimulation in einer Arena den Angriff eines aggressiven Stiers stoppte [Valenstein 1973, 98-101]. Er hatte eine Elektrode in das Gehirn des Stiers implantiert, die sich per Fernbedienung steuern ließ. Die meisten Menschen interpretierten das Stoppen des Stiers als direkten Stimulationseffekt, der eine verringerte Aggression des Stiers bewirkte [ibid., 98]. Delgado selbst erklärte das Verhalten des Stiers als eine Kombination motorischer Effekte und einer Hemmung des Aggressionstrieb [ibid., 99]. Wissenschaftler hingegen weisen darauf hin, dass die Stimulation hauptsächlich einen Einfluss auf das motorische System ausübte und das Tier überwiegend aus diesem Grund während seines Angriffs innehielt [ibid.].

Delgado war der Ansicht, dass sich das tierische und menschliche Verhalten über Neurostimulation mittels elektrischer Stimulation beeinflussen lassen. Er entwickelte die Idee einer „psychozivilisierten Gesellschaft“, in der durch gezielte elektrische Stimulation des Gehirns psychische und soziale Probleme beeinflusst werden können. Außerdem sollten auf diese Weise neue Erkenntnisse über das menschliche Verhalten gewonnen werden [Delgado 1969]. Seine Vision von einer besseren Gesellschaft durch elektrische Gehirnstimulation wurde in der Öffentlichkeit stark kritisiert, wobei z.B. von einer an- und abschaltbaren Menschheit und einem „biologisches Hiroshima“ [zitiert nach: Der Spiegel 1970] die Rede war. Der von Delgado entwickelte „Stimoceiver“ hingegen, ein Gerät, das zugleich elektrische Signale empfangen und versenden kann und dessen Anwendung von Delgado bei epileptischen Erkrankungen in Erwägung gezogen wurde, weist große Ähnlichkeit zu den sogenannten „Close-loop-Systemen“ auf, die heutzutage als potentieller Therapieansatz für Epilepsiepatienten diskutiert werden [Clausen 2011c, 30].

Ebenfalls Anfang der 1950er Jahre begann der amerikanische Psychiater Robert G. Heath (1915-1999) an der *Tulane University School of Medicine* in New Orleans ein Forschungsprogramm zur Behandlung von Patienten, die an diversen psychiatrischen Krankheiten litten, wozu der Psychiater auch Homosexualität zählte [Baumeister 2000]. Die Experimente erstreckten sich über eine Zeitspanne von 30 Jahren und schlossen ca. 100 Patienten ein [ibid.]. Bei geöffnetem Schädel und vollem Bewusstsein bekamen seine Patienten Stromstöße in bestimmte Gehirnbereiche appliziert [Heath 1954]. Heath ging davon aus, dass durch die Stromimpulse das Funktionsgleichgewicht zwischen bestimmten Hirnstrukturen wiederhergestellt werden sollte, das sich nach vorherrschender neurobiologischer Meinung bei psychiatrischen Krankheiten im Ungleichgewicht befand [Stahnisch 2008, 327]. Die Arbeit des Forschers erhielt fast während der gesamten Zeitspanne des Kalten Kriegs finanzielle Unterstützung durch die CIA (Central Intelligence Agency) und vom National Institute of Health (NIH) [ibid.]. In den 1970er Jahren wurde das Vorgehen des Forschers öffentlich kritisiert, wobei unter anderem die fehlende fundierte wissenschaftliche Grundlage und die unzulängliche Berücksichtigung damaliger ethischer Standards bemängelt wurde [Baumeister 2000]. Unter dem Einfluss der amerikanischen Bürgerrechtsbewegung warfen die öffentlichen Medien zudem die Frage nach dem Mitspracherecht im Bereich der Forschungsförderung auf [Stahnisch 2008, 330].

Während in den Jahren zuvor die Neurostimulation hauptsächlich zur Behandlung von Depression, Epilepsie und Schizophrenie eingesetzt worden war, fand die Methode in den 1960er und 1970er Jahren vor allem in der Schmerztherapie Anwendung [Schabowski und Zimmermann 2007, zitiert nach Stahnisch 2013, 24]. Basierend auf der „gate control theory“ implantierte der Neurochirurg C. Norman Shealy im Jahre 1967 zur Behandlung chronischer Schmerzen eine Elektrodenplatte in das Rückenmark einer Patientin [Shealy et al. 1967]. Die Methode wurde zunächst von der Allgemeinheit positiv aufgenommen, geriet dann jedoch in Kritik, da über moderate Ergebnisse nach dem Eingriff berichtet wurde [Seligman 1987, Gildenberg 2005]. In der Zwischenzeit ließ sich die Technik verbessern und wird heute bei bestimmten Indikationen in der multimodalen Schmerztherapie eingesetzt [Winkelmüller 2005].

1969 führten Adams und Hosobuchi eine Neurostimulation im Bereich des Thalamus bei einem Patienten mit Gesichtsschmerz durch [Hosobuchi et al. 1973]. Richardson und Akil berichteten 1977 über die Ergebnisse ihrer Studie, wobei sie durch Stimulation der periventriculären Region eine gute analgetische Wirkung erzielen konnten [Richardson und Akil 1977]. Auch eine von Mazars durchgeführte Studie berichtete über interessante Resultate nach mehrtägiger elektrischer Stimulation des Thalamus zur Schmerzbehandlung [Mazars et al. 1973]. Aufgrund der positiven Resultate, die in der Schmerztherapie erzielt werden konnten, wuchs das Interesse medizintechnischer Firmen, was zu einer Optimierung von Technik und Material der verwendeten Implantationssysteme führte [Alesch und Mullett 2004, 5-9].

In den 1980er Jahren rückte die Anwendung der elektrischen Stimulation zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung in den Vordergrund [Arends et al. 2009]. Die moderne Form der tiefen Hirnstimulation wurde im Jahre 1986 in Frankreich eingeführt. Der Neurochirurg A.L. Benabid führte mit seiner Arbeitsgruppe in Grenoble erstmals die Technik der „Tiefen Hirnstimulation“ im Thalamus zur Behandlung eines Patienten mit bilateralem Tremor durch [Benabid et al. 1987]. Durch eine Thalamotomie, wobei eine gezielte Ausschaltung bestimmter Areale des Thalamus angestrebt wird, konnte eine kontralaterale Linderung des Tremors erzielt werden. Im Anschluss wurden im gegenüberliegenden Thalamus durch ein stereotaktisches Verfahren Elektroden implantiert, die mit subkutan eingesetzten Stimulatoren verbunden waren. Auf diese Weise konnte eine kontinuierliche Stimulation des ventralen intermediären Thalamuskerns (VIM) erfolgen und damit eine deutliche Verbesserung der Parkinson-Symptomatik erzielt werden [ibid.].

Die Pallidotomie, die in den 1990er Jahren als neurochirurgisches Mittel der Wahl zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung galt, wurde durch die Weiterentwicklungen der tiefen Hirnstimulation zunehmend in den Hintergrund gedrängt. Ein Nachteil der läsionellen Eingriffe, die auch Ausschaltungsoperationen genannt werden, besteht darin, dass diese meist nur einseitig durchführbar sind und überwiegend bei dem Symptom Tremor Wirksamkeit zeigen [Poeck und Hacke 2006, 520, 521]. Die läsionellen Prozeduren sind mit einer höheren Komplikationsrate verbunden als die Methode der tiefen Hirnstimulation [ibid.] Ein wichtiger Punkt ist

zudem, dass die tiefe Hirnstimulation im Gegensatz zu den Ausschaltungsoperationen zu einem hohen Grad reversibel ist und die Möglichkeit einer Anpassung im Krankheitsverlauf besteht.

Derzeit stellt die tiefe Hirnstimulation eine Behandlungsmöglichkeit dar, die sich im Bereich der Neurochirurgie sehr schnell weiterentwickelt. Die Stimulation bestimmter subkortikaler Hirnareale konnte sich als ein wirksames therapeutisches Verfahren für bestimmte Bewegungsstörungen etablieren. In den letzten 20 Jahren hat sich die tiefe Hirnstimulation zur evidenzbasierten Standardtherapie bei medikamentös nicht mehr ausreichend beherrschbaren Tremorsyndromen, dystonen Bewegungsstörungen und der Parkinsonerkrankung entwickelt [Volkman 2016, 13]. Weltweit wird die Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei bestimmten psychiatrischen Erkrankungen, Tourette-Syndrom, Morbus Alzheimer, Minimal conscious state, Adipositas, Hypertension und speziellen Suchterkrankungen erprobt [Awan et al. 2009]. Zudem wird sie als Therapieansatz für Cluster-Kopfschmerzen [Leone et al. 2005], therapieresistente Epilepsieformen und Schmerz in Betracht gezogen [Ziemann 2013, 49].

2.2.2 Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Morbus Parkinson

Eine häufige Indikation für die tiefe Hirnstimulation stellt das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) im fortgeschrittenen Krankheitsstadium dar. Bei dieser Erkrankung führt die Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra zu einem Dopaminmangel [Schwarz und Storch 2007, 24]. Als Folge weisen die Neuronen im Globus pallidus internus und im Nucleus subthalamicus eine gesteigerte Aktivität auf [ibid.], was in einer gesteigerten Hemmung der Motorik resultiert.

Das Rückgrat einer jeden Parkinsonbehandlung stellt L-Dopa dar, immer in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer und/oder Dopaminagonisten [Mattle und Mumenthaler 2013, 193]. Unter dieser medikamentösen Therapie lassen sich die Krankheitssymptome anfangs meist erfolgreich lindern, nach einigen Jahren treten jedoch häufig motorische Wirkungsschwankungen auf. Diese äußern sich einerseits in den sogenannten Off-Phasen, in denen die Medikation keine Wirkung zeigt und der Patient an ausgeprägten Parkinsonsyndromen leidet. Andererseits tritt in der On-Phase eine gesteigerte Beweglichkeit auf, die häufig mit Dyskinesien verbunden ist [Limousin et al. 1998].

Bei fortgeschrittenen Krankheitsverläufen, bei denen die motorischen Komplikationen medikamentös nicht mehr ausreichend therapierbar sind, stellt das Verfahren der tiefen Hirnstimulation eine wirksame Behandlungsalternative bei Parkinson-Patienten dar [z.B. Deuschl et al. 2006, Williams et al. 2010] und weist eine lang andauernde Wirksamkeit auf [Krack et al. 2003, Fasano et al. 2010]. Verglichen mit der alleinigen medikamentösen Therapie kann durch die Neurostimulation des Nucleus subthalamicus eine Verbesserung der motorischen Symptome sowie eine Erhöhung der Lebensqualität erzielt werden [z.B. Deuschl et al. 2006, Williams et al. 2010].

Durch das Verfahren der tiefen Hirnstimulationen kann zwar keine Heilung erzielt werden, jedoch lassen sich bestimmte Krankheitssymptome sehr effektiv behandeln. Die genaue Wirkungsweise bleibt auch nach über zwanzig Jahren nach Einführung des Eingriffs unbekannt. Die Wirkung kann durch Veränderung der Stimulationsparameter und durch die Platzierung der Elektroden in der ausgewählten Zielstruktur beeinflusst werden. Bezüglich der Wirkmechanismen wird einerseits die funktionelle Ablation durch Hemmung des stimulierten Nucleus diskutiert, andererseits zieht man eine neue Netzwerkaktivität in Betracht, die durch den stimulierten Nucleus hervorgerufen wird [McIntyre et al. 2004]. Ausgehend von diesen zwei Auffassungen werden auf neurophysiologischer Ebene vier Hypothesen zur Wirkungsweise der tiefen Hirnstimulation diskutiert: Entstehung einer Depolarisationsblockade [Beurrier et al. 2001], Wirkung durch Hemmung von Nervenzellen [Dostrovsky et al. 2000], synaptische Depression [Urbano et al. 2000] und stimulationsinduzierte Modulation pathologischer Netzwerkaktivität [Montgomery und Baker 2000]. Teilweise wird auch von einem Zusammenspiel mehrerer Phänomene ausgegangen [z.B. Benabid et al. 2002].

Trotz der Tatsache, dass die Wirkmechanismen des Verfahrens nur unvollständig bekannt sind, steht die sehr gute Wirksamkeit bei der Behandlung von einer stetig wachsenden Zahl von Hirnerkrankungen außer Zweifel [Ziemann 2013, 49]. Die tiefe Hirnstimulation stellt bei der Behandlung von Morbus Parkinson mittlerweile ein bewährtes Verfahren dar [Sturma 2016, 9]. Bei dem idiopathischen Parkinsonsyndrom kommen grundsätzlich drei subkortikale Zielstrukturen in Frage: der Nucleus subthalamicus, der Globus pallidus internus (GPi), sowie der Nucleus intermedius ventralis thalami (VIM). Die Stimulation der einzelnen Kerngebiete geht mit einem unterschiedlichen Wirkprofil einher [Hilker et

al. 2009, 652]. Gegenwärtig wird bei Morbus Parkinson bei der Neurostimulationsbehandlung am häufigsten der Nucleus subthalamicus als Zielgebiet gewählt [Volkman 2016, 24].

Die Stimulation des Nucleus subthalamicus und der innere Teil des Globus pallidus findet vor allem bei Parkinson-Patienten Anwendung, die sich im fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. Bei älteren Patienten, die vorrangig an einem stark ausgeprägten Tremor leiden, der medikamentös nicht therapierbar ist, wird hauptsächlich die Stimulation des Nucleus intermedius ventralis thalami durchgeführt [Hilker et al. 2009, 652]. Die anderen Kardinalsymptome, Rigor und Akinese, lassen sich durch diese Stimulation jedoch nicht beeinflussen [Volkman 2016, 23]. Das Kerngebiet, das heutzutage bei schwerem, medikamentös therapierefraktären Levodopa-Langzeitsyndrom bevorzugt wird, stellt der Nucleus subthalamicus (STN) dar [Hilker et al. 2009, 652]. Die Stimulation dieser Zielstruktur muss gewöhnlich bilateral erfolgen [Kumar et al. 1999]. Bei der Stimulation des STN wurden häufiger psychische Nebenwirkungen beobachtet als bei der Stimulation des Globus pallidus internus oder des intermediären ventralen Thalamuskerns [Temel et al. 2006, Voon et al. 2006], auf die später genauer eingegangen wird.

Als Indikationen zur Durchführung einer tiefen Hirnstimulation bei Morbus Parkinson gelten folgende Konstellationen: ein nicht medikamentös ausreichend therapiebarer Tremor, schwere Dyskinesien, bestimmte Formen hypokinetischer Fluktuationen sowie psychiatrische Probleme wie z.B. medikamentös induzierte Psychosen, die sich als Folge der dopaminergen Medikation ergeben [Herzog et al. 2013, 99]. Bei der präoperativen Testung stellt das Ansprechen der Parkinson-Symptome von mindestens 30-50 % auf die Gabe von Levodopa oder Apomorphin eine weitere Voraussetzung dar, wobei dieses Kriterium bei dem schweren behandlungsresistenten Parkinson-Tremor nicht erfüllt sein muss [ibid.]. In mehreren Studien konnte die Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation belegt werden [z.B. Williams et al. 2010, Deuschl et al. 2006]. Im Vergleich zu den ausschließlich medikamentös behandelten Patienten ließ sich bei der operierten Patientengruppe eine Verbesserung der motorischen Symptome (verglichen mit dem präoperativen Off-Zustand) und der Lebensqualität erzielen [Deuschl et al. 2006.]. Bei den operierten Patienten trat allerdings im Vergleich zu den Patienten, die eine

medikamentöse Therapie erhielten, eine signifikant größere Zahl schwerwiegender Nebenwirkungen (13% versus 4 %) auf [ibid.].

In der deutsch-französischen EARLYSTIM-Studie wurde der Frage nachgegangen, zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung die tiefe Hirnstimulation in Frage kommt. Schüpbach et al. zeigten dabei auf, dass das Verfahren der tiefen Hirnstimulation bis vor kurzer Zeit in der Regel zum Einsatz kam, wenn die Patienten ca. 11-13 Jahre an dem idiopathischen Parkinsonsyndrom erkrankt und im Durchschnitt 59 - 62 Jahre alt waren [Schuepbach et al. 2013]. Die Lebensqualität, psychosoziale Kompetenz und die berufliche Tätigkeit sind zu diesem Zeitpunkt jedoch bereits stark eingeschränkt, so dass trotz erfolgreicher Behandlung der motorischen Symptome diese Lebensbereiche bei vielen Patienten unbefriedigend blieben [ibid.]. In der Studie erfolgte eine Randomisierung von 251 Patienten, die im Mittel 7,5 Jahre an Morbus Parkinson erkrankt waren, unter frühen motorischen Komplikationen litten und durchschnittlich 52 Jahre alt waren. Die Ergebnisse der Studie deuten insgesamt darauf hin, dass die Neurostimulation auch für Parkinsonpatienten in einem früheren Krankheitsstadium, in dem die motorischen Symptome noch medikamentös therapiert werden können, eine Therapieoption darstellt [Schuepbach et al. 2013]. Jedoch wurde kritisiert, dass die behandelten Patienten nicht den typischen Parkinson-Patienten repräsentieren, da die ausgewählten Patienten höchstens 60 Jahre alt waren, sich in einem guten gesundheitlichen Zustand befanden, nicht an Demenz litten und ein gutes Ansprechen auf L-Dopa aufwiesen, wobei diese Merkmale nur auf wenige Patienten zutreffen [Tanner 2013].

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation empfiehlt gemäß des CAPSIT-PD Protokolls (Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease) [Defer et al. 1999], dass die Patienten eine Krankheitsdauer von mindestens 5 Jahren aufweisen sollten [Hilker et al. 2009, 646]. Auf diese Weise soll verhindert werden, dass der Eingriff bei einem Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom durchgeführt wird, bei dem der Eingriff gar nicht indiziert ist [ibid., 646, 648]. Jedoch wird auch darauf hingewiesen, dass sich bei Patienten jüngerer Alters ein günstigerer Stimulationseffekt verzeichnen ließ, da bei dieser Gruppe noch keine soziale Stigmatisierung oder Einschränkung beruflicher Kompetenzen durch das Fortschreiten der Krankheit stattgefunden hat [ibid., 648].

2.2.2.1 Komplikationen und Nebenwirkungen

Die tiefe Hirnstimulation wird als elektiver Eingriff durchgeführt. Das Risiko, schwere Nebenwirkungen zu entwickeln, ist höher als bei der medikamentösen Therapie. Führt man den Eingriff in erfahrenen Zentren durch, beträgt das Risiko relevanter operationsbedingter Komplikationen, wie z.B. intrazerebrale Hämorrhagien und Pneumonie 0,5-2 % [Voges et al. 2007]. Die Wahrscheinlichkeit symptomatischer Blutungen mit permanenten neurologischen Ausfallerscheinungen wird bei größeren Serien mit 1-3 % angegeben [Volkman 2016, 25]. Die operationsbedingte Mortalitätsrate beträgt 0,4% [Voges et al. 2007]. Zusätzlich müssen die Komplikationen berücksichtigt werden, die auf die implantierte Hardware zurückzuführen sind. Einer Metaanalyse zufolge beträgt das Risiko für Infektionen dabei 6,1 % [Hamani und Lozano 2006]. Bei 5,1 % der Patienten mussten die Elektroden erneut platziert werden [ibid.]. Von den Patienten, bei denen eine Infektion aufgetreten war, wurden 20% mit Antibiotika behandelt, bei 80% wurde die Hardware entfernt [ibid.].

Außerdem können stimulationsbedingte Nebenwirkungen sowie Veränderungen, die auf die Medikamentenreduktion zurückzuführen sind, auftreten. Die Neurostimulation des Nucleus subthalamicus erfolgt unter einer komplexen Anpassung von Medikation und Stimulation im Zusammenhang mit einer chronisch progredienten neurodegenerativen Erkrankung [Volkman 2016, 24]. Es gestaltet sich teilweise als sehr schwierig zu differenzieren, ob unerwünschte postoperative Effekte auf die Stimulation selbst zurückzuführen sind, oder ob die Veränderungen durch die Reduktion der dopaminergen Medikation oder den Krankheitsverlauf selbst bedingt sind. Auch können nach einer erfolgreichen Neurostimulation Anpassungsstörungen an die neue Lebenssituation auftreten, wie auch bei anderen lebensverändernden Eingriffen, beispielsweise Organtransplantationen, beobachtet wurde [Volkman 2016, 28].

Wie bereits erwähnt, treten bei der Stimulation des Nucleus subthalamicus häufiger psychiatrische Nebenwirkungen auf als bei Stimulation der beiden anderen Zielstrukturen [Temel et al. 2006, Voon et al. 2006]. Stimulationsbedingte Nebenwirkungen werden normalerweise durch eine unbeabsichtigte Kostimulation umliegender Faserzüge oder Kerngebiete verursacht [Volkman 2016, 26]. Sie sind durch die Unterbrechung der Stimulation vollständig reversibel [ibid.] und lassen sich zudem häufig durch Änderungen

der Stimulationsparameter reduzieren [Bronstein et al. 2011]. Allerdings können auch unter optimierter Stimulationseinstellung Nebenwirkungen auftreten - bei einigen Patienten lassen sich bei einer wirksamen Stimulation Nebenwirkungen nicht vermeiden, so dass in Zusammenarbeit von Arzt und Patient evaluiert werden muss, zu welchem Ausmaß die stimulationsbedingten Nebenwirkungen toleriert werden können [Volkman 2016, 26]. Eine häufige Nebenwirkung nach STN-Stimulation stellt die Beeinträchtigung der Wortflüssigkeit dar [z.B. Parsons et al. 2006, Witt et al. 2008]. In einer Metaanalyse wurde nach der Operation eine leichte Verschlechterung exekutiver Funktionen, des verbalen Lernens und des Gedächtnisses beschrieben [Parsons et al. 2006].

Eine andere Studie konnten hingegen neben einer Abnahme exekutiver Funktionen keine Veränderungen bezüglich globaler kognitiver Funktion, verbalem Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit verzeichnen [Witt et al. 2008]. Bei älteren Patienten, bei denen bereits vor der Operation relevante kognitive Einschränkungen bestehen, ist mit einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten nach der Operation zu rechnen [Trépanier et al. 2000]. Eine Kontraindikation für den Eingriff stellt das Vorliegen einer manifesten Demenz dar [Hilker et al. 2009, 649].

In zahlreichen Studien wird außerdem das Auftreten von Apathie nach tiefer Hirnstimulation beschrieben [z.B. Funkiewiez et al. 2004, LeJeune et al. 2009]. Die phänomenologische Abgrenzbarkeit der Apathie gestaltet sich jedoch als schwierig, da Überschneidungen mit anderen psychiatrischen Symptomen, wie z.B. Depression, vorliegen können [Skuban et al. 2011]. Zudem tritt Apathie bei nicht operierten Parkinson-Patienten als Komorbidität bei ca. 16,5- 42 % der Patienten auf [Castelli et al. 2007]. Es wird vermutet, dass eine erhöhte Apathie nach dem Eingriff am ehesten auf die Reduktion der dopaminergen Medikation zurückzuführen ist [Voon et al. 2006].

Das Risiko, nach der Operation an einer Depression zu erkranken, wird mit 2-4 % angegeben [Appleby et al. 2007]. Wie bei der Apathie wird davon ausgegangen, dass die postoperative Reduktion der dopaminergen Medikation das Auftreten einer depressiven Symptomatik begünstigt [Voon 2006]. In anderen Studien hingegen wird von einer antidepressiven Wirkung der Stimulation des Nucleus subthalamicus berichtet [Schneider et al. 2003, Witt et al. 2006]. Die uneinheitlichen Ergebnisse lassen sich zumindest teilweise auf verschiedene Ausschlusskriterien und unterschiedliche

Bewertungsmaßstäbe hinsichtlich Depressivität zurückführen [Regener 2010, 82, 83]. Es stellt sich auch die Frage, ob die individuellen Werte durch die verwendeten Depressionstests ausreichend erfasst werden können [Abshagen 2006, 11-14]. Zudem muss beachtet werden, dass rund 40 % der Parkinson-Patienten eine Depression entwickeln [Cummings 1992], so dass auch hier nicht eindeutig festgelegt werden kann, ob es sich um eine krankheitsbedingte oder durch die Stimulation hervorgerufene Symptomatik handelt.

Mehrere Studien berichten über eine erhöhte Suizidrate nach Stimulation des Nucleus subthalamicus [z.B. Voon et al. 2008, Soulas et al. 2008]. Als ein signifikanter Faktor für Suizide und Suizidversuche wird die postoperative Depression angegeben [Voon et al. 2008]. Bei nicht operierten Parkinson-Patienten hingegen wurde eine im Vergleich zur Normalbevölkerung ca.10-fach geringere Suizidrate festgestellt [Myslobodsky et al. 2001]. Als Erklärungsansätze für die erhöhte postoperative Suizidalität werden neben einer depressiven Symptomatik nach dem Eingriff [z.B. Voon et al. 2008], eine rasche Reduktion der dopaminergen Medikation [ibid.], bestimmte neuropsychologische Veränderungen [Soulas et al. 2008] sowie soziale Schwierigkeiten [Schübach et al. 2006] in Betracht gezogen. Als weitere postinterventionelle psychiatrische Nebenwirkung werden (hypo-)manische Zustandsbilder angegeben [Skuban et al. 2011]. Eine voll ausgeprägte manische Symptomatik kann z.B. mit Promiskuität, Aggressivität und gesteigerter Bereitschaft für finanzielle Ausgaben einhergehen, was in sozialen, familiären und finanziellen Problemen des Patienten resultieren kann [ibid.]. Skuban et al. weisen darauf hin, dass in der aktuellen Literatur nur wenige Berichte über (Hypo-)Manien als unerwünschte Nebenwirkung nach tiefer Hirnstimulation vorliegen und es häufig nicht ersichtlich ist, ob bereits vor dem Eingriff eine bipolare Störung vorlag und ob und gegebenenfalls auf welche Weise diese behandelt wurde [ibid.].

In der Metaanalyse von S. Müller und M. Christen, die den Titel „Mögliche Persönlichkeitsveränderungen bei Parkinson-Patienten“ trägt, wird eine große Spannbreite unerwünschter Nebenwirkungen nach Stimulation des Nucleus subthalamicus beschrieben [Müller und Christen 2010]. Die untersuchten Fallstudien, die sich mit diesem Thema befassen, berichten z.B. von wahnhaften Störungen, Spielsucht, Apathie, Depression und Manie [ibid.]. Jedoch ist zu beachten, dass auch unter

chronischer dopaminergem Medikation ca. 10-20 % der Parkinsonpatienten Impulskontrollstörungen entwickeln, wie beispielsweise gesteigerten Sexualtrieb, Spielsucht, nächtliche Essattacken oder risikobehaftetes Autofahren [Volkman 2016, 27]. Liegt in der postoperativen Phase nach tiefer Hirnstimulation eine relative medikamentöse Überdosierung vor, können derartige Verhaltensveränderungen resultieren [ibid., 27, 28].

M. Schüpbach und seine Koautoren berichten über Aussagen von Patienten, die nach Implantation des Neurostimulators teilweise Probleme bezüglich ihrer Selbst- und Körperwahrnehmung beklagten und [Schüpbach et al. 2006]. Trotz verbesserter Motorik und erhöhter Lebensqualität nach dem Eingriff traten im sozialen Bereich Schwierigkeiten auf. Die Diskrepanz zwischen den verbesserten motorischen Symptomen und der subjektiven Zufriedenheit spiegelt sich auch in dem Titel der Interviewstudie von Schüpbach et al. „A distressed mind in a repaired body“ wider [ibid.].

2.2.3 Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen

Das Verfahren der tiefen Hirnstimulation wird derzeit auf psychiatrischem Fachgebiet zur Behandlung von behandlungsresistenter Zwangserkrankung, Tourette-Syndrom, Depression und Alkoholabhängigkeit intensiv untersucht [Plewnia und Fallgatter 2013, 209]. Außerdem wird das Hirnstimulationsverfahren auch als mögliche Therapieoption für Abhängigkeits-, Demenz- und Angsterkrankungen in Betracht gezogen [Schläpfer und Kayser 2013, 215]. Während die tiefe Hirnstimulation zur Behandlung bestimmter neurologischer Erkrankungen bereits seit Anfang der 1990er-Jahre eingesetzt wurde, finden sich Berichte über den Einsatz der Neurostimulation bei psychiatrisch therapieresistenten erkrankten Patienten erst seit dem Jahre 1999 [Nuttin et al. 1999, Vandewalle et al 1999]. Weltweit wurde die tiefe Hirnstimulation bis 2013 bei etwa 150 Patienten mit therapieresistenten psychiatrischen Erkrankungen durchgeführt [Schläpfer und Kayser 2013, 215]. Die Idee, den Anwendungsbereich der tiefen Hirnstimulation auf psychiatrische Erkrankungen auszuweiten, beruht auf folgenden Beobachtungen und Entwicklungen [Kuhn et al. 2010]: erstens wurden bei Parkinson-Patienten, die einen Neurostimulator implantiert bekamen, in einzelnen Fällen psychische Veränderungen festgestellt. Somit wurde das Verfahren zur primären Modulation psychopathologischer Veränderungen in Betracht gezogen [ibid.].

Zweitens konnten durch verbesserte Bildgebungsverfahren neue Erkenntnisse bezüglich der Entstehungsmechanismen psychiatrischer Erkrankungen erlangt und deren pathophysiologische Prozesse und veränderte neuronale Netzwerke teilweise identifiziert und lokalisiert werden. Auf diese Weise konnten mögliche Stimulationsbereiche für eine tiefe Hirnstimulation ermittelt werden [ibid.]. Als dritter Punkt ist zu nennen, dass die läsionellen Verfahren, die in der Vergangenheit häufiger bei psychiatrischen Erkrankungen als Ultima Ratio durchgeführt wurden, positive Effekte erzielen konnten [ibid.]. Jedoch sind wie bereits dargelegt die läsionellen Prozeduren aufgrund ihrer Irreversibilität und der ausgeprägten Nebenwirkungen abzulehnen [ibid.].

Bei einigen psychiatrischen Krankheitsbildern, wie bei der Depression und der Zwangsstörung, hat sich aufgrund neuerer Erkenntnisse das neurobiologische Konzept dieser Krankheit verändert: während man zuvor von einer alleinigen Störung der monoaminergen Neurotransmission in der Synapse ausging, wird heute die Hypothese einer Störung der neurochemischen und elektrischen Kommunikation von Zentren innerhalb von Netzwerken favorisiert [Schlöpfer und Kayser 2013, 215]. Durch den Einsatz fokussierter Interventionsmöglichkeiten, die auf bestimmte Netzwerke im Gehirn wirken können, könnten vielleicht bessere Behandlungsmöglichkeiten für bislang therapieresistente Erkrankte erzielt werden [ibid.].

Auch für die Anwendung bei psychischen Erkrankungen konnte der genaue Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation bislang nicht geklärt werden. Eine Hypothese lautet, dass durch die chronische hochfrequente Stimulation eine Inaktivierung spannungsabhängiger neuronale Ionenkanäle erfolgt und hieraus eine Beeinflussung der neuronalen Transmission resultiert [ibid.]. Analog zu der Wirkung von ablativen neurochirurgischen Eingriffen resultiert eine „funktionelle Läsion“ [ibid.]. Ein Ziel der tiefen Hirnstimulation ist es, dysfunktionale Netzwerke zu modulieren und auf diese Weise ihre Funktion wieder zu normalisieren [ibid., 216].

2.2.3.1 Zwangsstörung

Die Lebenszeitprävalenz der Zwangsstörung beträgt etwa 2 % [Sasson et al. 1997]. Bei ca. 70-80 % der Betroffenen kann durch Verhaltens- und Pharmakotherapie eine effektive Reduktion der Symptome erzielt werden [Kuhn et al. 2010]. Die restlichen Patienten leiden meist an schweren und chronischen Krankheitsverläufen [ibid.].

Bei dieser Gruppe von Patienten wurden in der Vergangenheit läsionelle neurochirurgische Eingriffe, wie z.B. die bilaterale anteriore Kapsulotomie und die anteriore Zingulotomie, durchgeführt [Schläpfer und Kayser 2013, 216]. In England, Skandinavien, den USA und den Beneluxländern werden diese Operationen auch heute noch durchgeführt [ibid.].

Das Ziel der tiefen Hirnstimulation bei therapieresistenten Zwangserkrankten besteht darin, durch die Stimulation in ausgewählten Zielstrukturen eine Modulation dysfunktionaler hyperaktiver dopaminerger und/oder serotonerger neuronaler Netzwerke herbeizuführen [Schläpfer und Kayser, 216]. Nuttin et al. berichteten im Jahre 1999 über den Einsatz der tiefen Hirnstimulation bei zwangserkrankten Patienten [Nuttin et al. 1999]. Durch die bilaterale Stimulation der vorderen Schenkel der Capsula interna konnte bei drei von vier Patienten eine Besserung der Zwangssymptomatik erzielt werden [ibid.].

Als weitere Zielstrukturen wurden der Nucleus accumbens/ Nucleus caudatus [Greenberg et al. 2006] und Nucleus subthalamicus [Mallet et al. 2008] ausgewählt. Bei entsprechenden Studien ergab sich innerhalb eines Jahres bei mindestens 50 % der bislang therapieresistenten Patienten eine klinisch signifikante Verbesserung der Zwangssymptomatik im Sinne einer Partialresponse [Schläpfer und Kayser 2013, 216]. Zudem war im Langzeitverlauf eine Verbesserung der depressiven Symptome sowie der Angstsymptome zu verzeichnen [ibid.].

2.2.3.2 Schwere Depression

Die depressiven Störungen stellen mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu ca. 17 % [Kessler et al. 2005] neben den Angststörungen die am weitesten verbreitete psychische Erkrankung dar. Mit psychotherapeutischer und pharmakologischer Behandlung sowie elektrokonvulsiver Therapie können bis zu einem Drittel der Patienten nicht ausreichend therapiert werden [Rush et al. 2006]. Bei therapieresistenten Verläufen können als nichtmedikamentöse Maßnahmen die Elektrokrampftherapie, in spezialisierten Zentren

auch die Vagusnervstimulation oder die transkranielle Magnetstimulation in Betracht gezogen werden [Kuhn et al. 2010]. Die wirksame Elektrokrampftherapie ist mit einigen Nachteilen verbunden, so weist sie z.B. eine hohe Rückfallquote auf und wird von den Patienten häufig stark abgelehnt [ibid.]. Bei nachgewiesener Wirksamkeit könnte die tiefe Hirnstimulation möglicherweise als nebenwirkungsarme und langwirksame Therapiestrategie neue Behandlungsoptionen eröffnen [ibid.] Bei der Neurostimulation werden ausgehend von einer neuronalen Dysregulation in limbischen Regelkreisen, sowie positiven läsionalen Effekten verschiedene Zielregionen bei depressiven Störungen in Betracht gezogen [ibid.].

Helen Mayberg und Kollegen veröffentlichten im Jahre 2005 die Ergebnisse der tiefen Hirnstimulation bei sechs Patienten, die an einer bislang therapieresistenten Depression litten [Mayberg et al. 2005]. Als Zielstruktur der Stimulation wählten sie den subgenualen zingulären Kortex (Brodmann-Areal 25), da in diesem Bereich bei behandlungsresistenten Depressionen eine Überaktivität vorliegt [ibid.]. Sechs Monate nach dem Eingriff war bei vier von sechs Patienten eine deutliche Linderung der Symptome zu verzeichnen [ibid.]. Auch nach der Rekrutierung 14 weiterer Patienten mit therapieresistenter Depression betrug sechs Monate nach der Operation die Responderrate 60% [Lozano et al. 2008].

T. Schlaepfer und seine Gruppe entschieden sich als Zielpunkt ihrer bilateralen Stimulation für den Nucleus accumbens, da dieser eine zentrale Struktur des Belohnungssystems und der Anhedonie darstellt [Schlaepfer et al. 2008]. Klinisch konnte bei allen drei Patienten eine Verbesserung der Symptome festgestellt werden, ohne dass schwere Nebenwirkungen auftraten [ibid.]. Zusätzlich durchgeführte FDG-PET-Untersuchungen zeigten eine Modulation fronto-striataler Netzwerke durch die Neurostimulation [ibid.]. Aus dieser Arbeitsgruppe wurden erweiterte Daten von zehn schwer depressiven Patienten publiziert: ein Jahr nach der Implantation zeigte sich eine 50%-ige Responderrate, wobei zusätzlich anhedonische und anxiolytische Effekte festgestellt wurden [Bewernick et al. 2010]. Weitere Zielgebiete zur Behandlung einer Depression stellten die ventrale Kapsel/ das ventrale Striatum [Malone et al. 2009] und das mediale Vorderhirnbündel [Schlaepfer et al. 2013] dar.

Bei den unkontrollierten Studien zeigten sich insgesamt positive Ergebnisse, die sich leider in multizentrisch angelegten Studien bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht reproduzieren ließen [Coenen et al. 2015]. Zwei randomisierte prospektive multizentrische Studien mit doppelt verblindetem Stimulationsprotokoll und den Zielstrukturen subgenualer cingulärer Gyrus oder ventrale Kapsel/ ventrales Striatum wurden aufgrund des fehlenden Effektivitätsnachweises vorzeitig abgebrochen [ibid., Timmermann und Voges 2017,196]. Das Versagen der beiden multizentrisch angelegten Studien erschwert die Argumentation für weitere kostenintensive Studien auf diesem Gebiet [Coenen et al. 2015].

2.2.3.3 Tourette-Syndrom

Das Tourette-Syndrom ist durch das Auftreten ticartiger Zuckungen gekennzeichnet, zugleich treten Zwangshandlungen, Hyperaktivität, verminderte Impulskontrolle, Aufmerksamkeitsstörungen, Räusperzwang und wiederholtes Ausstoßen von unanständigen Ausdrücken (Koprolalie) auf [Mattle und Mumenthaler 2013, 215].

Da von einer Dysfunktion innerhalb spezifischer Basalganglienregelkreise ausgegangen wird, die Thalamus und Globus pallidus internus als Kernstrukturen motorischer Schleifen mit einbeziehen, wurden diese beiden anatomischen Regionen als Zielpunkte für die tiefe Hirnstimulation ausgewählt [Kuhn et al. 2010]. Als Bestandteil des ventralen Striatums wurde der Nucleus accumbens als ein weiterer Zielort bestimmt [ibid.].

Bei der Stimulation in thalamischen Kerngebieten zeigten sich Besserungsquoten bezüglich der Tic-Symptomatik von durchschnittlich 70% [Servello et al. 2008]. Auch Kuhn et al. berichteten über eine Verbesserung der Tourette-Symptomatik nach der Stimulation thalamischer Kerngebiete [Kuhn et al. 2010], jedoch wurde in einer weiteren Studie die pallidale Stimulation im Vergleich mit der thalamischen als wirkungsvoller bezeichnet [Welter et al. 2008]. Aktuell kann keine Antwort auf die Frage nach der idealen Zielregion zur Therapie des Tourette-Syndroms gegeben werden [Kuhn et al. 2010].

2.2.3.4 Nebenwirkungen der tiefen Hirnstimulation

Bezüglich der Bewertung der Nebenwirkungen der tiefen Hirnstimulation bei den operierten Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen gehen die Einschätzungen auseinander. Von manchen Autoren werden diese bislang als geringfügig eingestuft, zudem wird darauf hingewiesen, dass diese meist nach Änderung der Stimulationsparameter reversibel sind [Schläpfer und Kayser 2013, 218]. Andererseits findet man in der Literatur zur Ethik der tiefen Hirnstimulation häufig die Aussage, dass das Verfahren mit hohen Risiken einhergehe [nach Witt und Woopen 2014, 199]. Beobachtet wurden als stimulationsbedingte unerwünschte Wirkungen unter anderem Dysarthrie, Zunahme von Angst, Agitation und Hypomanie [Schläpfer und Kayser 2013, 218].

Bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen lässt sich keine generelle Aussage treffen, da die Anzahl der bislang behandelten Patienten zu gering ist und noch nicht ausreichend viele Erfahrungen gesammelt wurden [ibid.]. Es sind weitere Forschungsanstrengungen erforderlich, um weitere Kenntnisse hinsichtlich der Wirksamkeit, Wirkmechanismen, Stimulationsort, Sicherheit, Nebenwirkungen und Langzeitverlauf zu gewinnen. Zudem ist die Durchführung großer multizentrischer placebokontrollierter Studien erforderlich [Schläpfer und Kayser 2013, 2015]. Bevor die tiefe Hirnstimulation sich in der Psychiatrie als Standardtherapie etablieren kann, sind weitere Explorationen nötig [Clausen 2011c, 65].

2.3 Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt die neueste Entwicklung auf dem Gebiet der Neuromodulation dar und findet seit ca. zwei Jahrzehnten auch therapeutische Anwendung [Bodatsch und Cordes 2014, 83]. Bei der TMS handelt sich um eine weitgehend schmerzfreie, nicht-invasive Methode, die vor allem in der Neurologie und Psychiatrie eingesetzt wird. Die physikalische Grundlage des Verfahrens besteht darin, dass ein elektrischer Stromfluss durch ein magnetisches Feld induziert werden kann [ibid.]. Bei der TMS wird dem Patienten mittels einer auf dem Kopf platzierten Spule ein Magnetfeld appliziert. Das sich über die Zeit verändernde magnetische Feld erzeugt einen Stromfluss im kortikalen Gewebe [Schellhorn 2013, 63].

In einem relativ scharf abgegrenzten Wirkungsbereich erreicht das Magnetfeld kortikale Strukturen, wobei die Eindringtiefe ca. 3 cm beträgt [ibid.]. Die Methode wurde erstmals im Jahre 1985 von A. Barker zur Stimulation des motorischen Kortex eingesetzt [Barker et al. 1985]. Die fokale Stimulation bewirkt eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit, der Neurotransmitterkonzentrationen, sowie der oszillatorischen Aktivität [Plewnia und Fallgatter 2013, 208].

Die Einzelpuls-TMS findet unter anderem in der neurologischen Routinediagnostik Anwendung, wobei beispielsweise die Funktion der motorischen Bahnen untersucht und die zentrale Latenz motorisch evozierter Potentiale (MEPs) gemessen werden können. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), bei der die magnetische Stimulation in Serien appliziert wird, führte zu Erweiterung des Spektrums des TMS-Einsatzes [Bodatsch und Cordes 2014, 84]. Diese Methode wird zunehmend zur Erforschung von Hirnprozessen sowohl beim gesunden auch als erkrankten Menschen angewandt [Schönfeldt-Lecuona und Herwig 2014, 105].

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wird als gut verträgliche, sichere und nicht-invasive Methode eingestuft [Höppner 2014, 146]. Die repetitive Magnetstimulation wurde in der Psychiatrie zunächst überwiegend zur Therapie von Depressionen eingesetzt. In den existierenden Studien zeigte sich bei den überwiegend medikamentös vorbehandelten und teilweise therapieresistenten Patienten eine moderate klinische Verbesserung bei zugleich niedriger Nebenwirkungsrate [Hajak et al. 2005]. Einige Jahre später wurde die Wirksamkeit des Verfahrens bei der Behandlung auditorischer Halluzinationen beobachtet [Plewnia und Fallgatter 2013, 208]. Zudem wurden Studien zur experimentellen Behandlung von Angststörung, Negativsymptomatik bei Schizophrenien, Zwangsstörung, Sucht und Demenz durchgeführt [ibid., 209]. Das Verfahren der rTMS ist seit dem Jahr 2008 in den USA zur Behandlung der unipolaren, therapieresistenten Depression bei Erwachsenen zugelassen [Bodatsch 2014, 112]. Jedoch kann auf diesem Gebiet aufgrund der methodologischen Heterogenität der bisher publizierten Studien keine definitive Aussage bezüglich des antidepressiven Effekts dieses Verfahrens getroffen werden [Bodatsch 2014, 115]. Eine Zulassung außerhalb der Behandlung der Depression besteht bislang nicht [Schönfeldt-Lecuona und Herwig 2014, 105].

In der Literatur finden sich Berichte über Nebenwirkungen, die in Einzelfällen im Zusammenhang mit der rTMS auftraten. In Abhängigkeit von den Stimulationsparametern unter anderem bei der Anwendung der repetitiven TMS wurden folgende unerwünschte Wirkungen beobachtet: Lokale Schmerzen, das Auslösen epileptischer Anfälle, sowie Kopfschmerzen [Rossi et al. 2009]. Länger andauernde motorische oder kognitive Störungen wurden nicht beobachtet [Schönfeldt-Lecuona et al. 2012]. In einigen Fällen wurde sowohl bei Patienten mit bipolaren als auch unipolaren Störungen das Auftreten manischer Symptome beschrieben [Xia et al. 2008].

In Einzelfallberichten trat eine Zunahme von Zwangssymptomen auf [Slotema et al. 2010], sowie unter anderem psychotische Symptome, Suizidgedanken, Angst und Unruhe [Janicak et al. 2008]. Die Nebenwirkungen waren mild und traten vorübergehend auf [Slotema et al. 2010]. Jedoch fehlen systematische Studien bezüglich psychiatrischer Nebenwirkungen bislang [Höppner 2014, 148].

Insgesamt sind die Erfahrungswerte hinsichtlich der Anwendung der TMS als therapeutisches Verfahren noch nicht ausreichend, um eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit vorzunehmen. Das Verfahren wird derzeit hauptsächlich in spezialisierten Zentren angeboten und sollte von einem erfahrenen Arzt in einer Umgebung mit angemessenen medizinischen Versorgungsmöglichkeiten durchgeführt werden.

2.4 Medikamentöse Therapieansätze

Wie bereits im ersten Kapitel dargelegt, ging mit der Einführung der Neuroleptika in den 1950er Jahren die Zahl der psychochirurgischen Eingriffe zur Behandlung psychischer Erkrankungen deutlich zurück. Auch die medikamentöse Therapie kann einen erheblichen Einfluss auf die psychische Verfassung haben, wie am Beispiel der Anwendung einiger psychoaktiven Substanzen gezeigt werden soll.

Der Ausdruck „Psychopharmakon“ findet sich bereits im Mittelalter: hier jedoch im Zusammenhang mit einer Sammlung von Trost- und Sterbebeten [Laux und Dietmaier 2012, 16]. Ende des 19. Jahrhundert untersuchte Kraepelin die Wirkung von Genuss- und Arzneimitteln auf einfache psychische Vorgänge und wurde mit seinen Studien zum Begründer der Psychopharmakologie [ibid.]. Heute versteht man unter Psychopharmaka Substanzen, die einen psychotropen Effekt auf das zentrale Nervensystem haben und zur

Behandlung psychischer Erkrankungen eingesetzt werden [Lieb und Frauenknecht 2012, 42]. Im weitesten Sinne zählt jede in therapeutischer Absicht verabreichte Substanz, die die Regulation zentralnervöser Funktionen modifiziert und seelische Abläufe beeinflusst, zu der Gruppe der Psychopharmaka [Laux und Dietmaier 2012, 16]. Psychopharmaka können nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden. Die „klassischen“ Psychopharmaka, die Psychopharmaka im engeren Sinne, werden aktuell üblicherweise in folgende Gruppen eingeteilt: Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer (Phasenprophylaktika), Antipsychotika/Neuroleptika, Tranquilizer/Anxiolytika, Hypnotika, Antidementiva/Nootropika, Psychostimulanzien sowie Entzugs- und Entwöhnungsmittel [Laux und Dietmaier 2012, 16].

Bezüglich der Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen leisteten die Psychopharmaka einen Beitrag zur Humanisierung in der Psychiatrie [Laux und Dietmaier 2012, 5]¹⁰. Durch den Einsatz von Neuroleptika, Antidepressiva sowie Benzodiazepine standen symptomatische Behandlungsmethoden zur Verfügung. Im Gegensatz zu den psychochirurgischen Eingriffen, die im ersten Kapitel vorgestellt wurden, handelt es sich bei dem Einsatz von Psychopharmaka um ein nicht-invasives und prinzipiell reversibles Verfahren¹¹.

Auch das Verständnis der mentalen und psychischen Krankheiten erfuhr seit der Einführung der Psychopharmaka eine erhebliche Veränderung: während zuvor das auf Freud basierende psychoanalytische Paradigma vorherrschte, wurde mit der Einführung der Psychopharmaka der Ursprung psychischer Erkrankungen mit einem gestörten chemischen Gleichgewicht des Gehirns, mit genetischen Prädispositionen oder einer Kombination aus beidem erklärt [Stier 2006, 235]. Die medikamentöse Therapie zählt heute bei bestimmten psychiatrischen Erkrankungen zum etablierten Behandlungsstandard [Laux und Dietmaier 2012, 5]. Entsprechend der unterschiedlichen Faktoren der Pathogenese psychischer Erkrankungen ist jedoch deren Behandlung überwiegend multimodal ausgerichtet, umfasst also eine kombinierte psychopharmakologische, psychotherapeutische und psychosoziale Behandlung [Lieb und Frauenknecht 2012, 41].

¹⁰ Einen Überblick über die Geschichte der Entwicklung und Einführung der Psychopharmaka bietet z.B. E. Shorter 1999, 370-421.

¹¹ Es wurden jedoch auch schwere Nebenwirkungen beobachtet, die nach Ende der medikamentösen Behandlung bestehen blieben, vgl. Julien 1997, 293.

Die verschiedenen Klassen von Psychopharmaka weisen ausgeprägte Unterschiede bezüglich Wirkstoff, Indikationsstellung, Wirkung und Nebenwirkung auf. Um einen Überblick über die verschiedenen Gruppen zu gewinnen, werden zunächst einige wichtige Substanzgruppen vorgestellt.

2.4.1 Neuroleptika

Der geläufige Begriff „Neuroleptika“ („Nervendämpfungsmittel“) wird immer seltener verwendet, da diese Bezeichnung von den unerwünschten Wirkungen dieser Medikamente abgeleitet wird [Heidbreder und Dominiak 2010, 82]. Heute wird eher der Begriff „Antipsychotika“ verwendet, da dieser Begriff die Indikationen dieser Substanzklasse eindeutiger definiert [ibid.]. Diese Psychopharmaka zeichnen sich durch ein charakteristisches Wirkspektrum auf die Symptome psychotischer Erkrankungen aus [Laux und Dietmaier. 2012, 192] und finden unter anderem bei schizophrenen und psychotischen Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Psychosen und affektiven Störungen Anwendung [Herdegen 2014, 461]. Ausgehend von der Hypothese, dass beispielsweise bei der Schizophrenie eine erhöhte Synthese und Freisetzung von Dopamin im limbischen System vorliegt [ibid. 458], soll durch den Einsatz der Medikamente dieses chemische Ungleichgewicht korrigiert werden, da diese die Dopamin-D2-Rezeptoren hemmen. Im frontalen Kortex hingegen besteht bei der Schizophrenie eine Verminderung der Dopamin-Transmission, so dass der Einsatz dieser Medikamentengruppe in diesem Bereich das dopaminerge Defizit vergrößert und kognitive Störungen verstärkt [Herdegen 2014, 459].

Das erste Neuroleptikum, Chlorpromazin, wurde im Jahre 1952 aufgrund seiner antipsychotischen Wirkung in der Psychiatrie eingeführt. Ausgehend von Chlorpromazin wurden zahlreiche weitere pharmakologisch analoge Verbindungen entwickelt [Laux und Dietmaier 2012, 192]. Die „klassischen Neuroleptika“, die in den Jahren nach 1952 entwickelt wurden, weisen neben der erwünschten antipsychotischen Wirkung eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen auf. Als Beispiel sind extrapyramidale Nebenwirkungen zu nennen, wobei es sich um Bewegungsstörungen handelt, die der Parkinson-Erkrankung ähnlich sind und die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen [Stier 2006, 237/238]. Die Bewegungsstörungen sind auf die

dopaminhemmende Wirkung der Neuroleptika zurückzuführen, da die postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptoren essenziell für Bewegungsabläufe sind [Herdegen 2014, 460].

Die später eingeführten Neuroleptika, die auch als „atypische Neuroleptika“ bezeichnet werden, rufen weniger extrapyramidalen Nebenwirkungen hervor. Diese Substanzen besetzen meist nur einen Teil des Dopamin D2-Rezeptors und hemmen zusätzlich Serotonin-Rezeptoren [ibid.]. Neben der sogenannten „Plus-Symptomatik“ (Wahn, Sinnestäuschungen) haben sie im Gegensatz zu den klassischen Neuroleptika zusätzlich einen positiven Einfluss auf die „Negativ-Symptomatik“ (soziale Zurückgezogenheit, Antriebslosigkeit etc.). Abhängig von Wirkstoff und Dosierung der Neuroleptika können zahlreiche unerwünschte Wirkungen auftreten. Als psychische Symptome werden z.B. Müdigkeit und depressive Stimmungszustände beschrieben, als neurologische Nebenwirkungen gelegentlich zerebrale Krampfanfälle und delirante Syndrome [Laux und Dietmaier 2012, 210-217]. Zudem traten teilweise als Begleiterscheinungen Abstumpfung gegen äußere Reize, Verlangsamung der Reaktionen bis hin zur völligen Erstarrung sowie Verminderung des Antriebs auf [Langbein et al., 1993-95, 130]. Von Gegnern werden diese Psychopharmaka aufgrund der starken unerwünschten Wirkungen mit Schlagworten wie „Pillenkeule“ oder „chemische Zwangsjacke“ bezeichnet [Stier 2006, 238, Hervorhebung durch den Verfasser].

Neuroleptika werden auch häufig als Beruhigungsmittel eingesetzt. So werden beispielsweise bis zu einem Drittel der Bewohner von Pflegeheimen in den USA mit Neuroleptika behandelt [Huybrechts et al. 2012]. Auch in Deutschland erhalten gemäß des Pflegereports 2017 des Wissenschaftlichen Instituts der AOK 43% der Demenzpatienten, die in einem Pflegeheim leben, dauerhaft Neuroleptika [Ärzteblatt 2017]. Häufig liegen der Verordnung von Neuroleptika keine medizinischen Gründe zugrunde, es soll vielmehr eine „Ruhigstellung“ der Patienten erreicht werden, was einen reduzierten pflegerischen Aufwand und eine Kostensenkung zur Folge hat [ibid.].

2.4.2 Antidepressiva

Im Jahre 1957 wurde von dem Schweizer Psychiater Roland Kuhn die stimmungsaufhellende Wirkung von Imipramin entdeckt, welches sich von Chlorpromazin ableitet und ursprünglich als Antipsychotikum eingesetzt werden sollte [Heidbreder und Dominiak 2010, 94]. Ein Jahr später wurde es unter dem Handelsnamen Tofranil als erstes trizyklisches Antidepressivum vermarktet, das noch heute in der Klinik eingesetzt wird. Ausgehend von diesem Wirkstoff konnten weitere sogenannte trizyklische Antidepressiva entwickelt werden, [Herdegen 2014, 464]. Im weiteren Verlauf folgten tetrazyklische und schließlich chemisch neuartige Antidepressiva [Laux 2015, 525].

Die Ursachen der Depression sind vielfältig, wobei zahlreiche neurobiologische Veränderungen auf einer genetischen (bzw. angeborenen) Disposition beruhen [Herdegen 2014, 432]. Eine bis heute gültige Arbeitshypothese lautet, dass die Depression durch einen funktionellen Mangel der serotonergen und noradrenergen Transmission verursacht wird [ibid.]. Durch den Einsatz von Antidepressiva soll dieses chemische Ungleichgewicht der Botenstoffe im Gehirn behoben werden.

Die trizyklischen Antidepressiva haben Einfluss auf unterschiedliche Neurotransmittersysteme. Sie hemmen die Aufnahme von Serotonin und Noradrenalin und erhöhen somit deren Konzentration im synaptischen Spalt und an den Rezeptoren [Heidbreder und Dominiak 2010, 94]. Diese Substanzgruppe wird jedoch heutzutage seltener bei Depressionen als Mittel der ersten Wahl eingesetzt, da sie verglichen mit modernen Substanzen ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist, wie z. B. anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Obstipation etc.), Delir, Schlaflosigkeit, sexuelle Dysfunktion und substanzabhängig Sedierung [ibid., 99].

Zu den moderneren Vertretern der Antidepressiva zählen die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (englisch: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI), die Serotonin- und Noradrenalinselektiven-Wiederaufnahmehemmer (NRSI), die reinen Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (NRI) und die noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva (NaSSAs). Diese vier Gruppen weisen eine etwas weniger starke antidepressive Wirkung auf, gehen aber mit geringer ausgeprägten

Nebenwirkungen einher. Neben den soeben vorgestellten Medikamenten werden noch andere Substanzen mit unterschiedlichem Wirkprinzip den Antidepressiva zugeordnet, wie z.B. die Monoaminoxidase-Hemmer (MAO), Serotonin-Antagonist- und Wiederaufnahmememmer (SARI), sowie Lithium und Johanniskraut.

Während der Behandlung können abhängig vom Wirkstoff unterschiedliche Nebenwirkungen auftreten. Unter der Einnahme von SSRI wurden beispielsweise unter anderem innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Potenzstörungen beobachtet, als schwere unerwünschte Wirkung ein serotonerges Syndrom [Herdegen 2014, 441].

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmememmer Fluoxetin (Handelsname in Deutschland: „Fluctin“) wird über die Depression hinaus auch bei Zwangsstörungen und Übergewicht eingesetzt wird [Stier 2006, 239]. Weltweit wurde der SSRI-Hemmer bereits über 45 Millionen Mal eingenommen [Zinkant 2008]. Dieses Medikament, das 1987 in den USA unter dem Handelsnamen „Prozac“ auf dem Markt erschien, wurde aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils als Wundermittel angepriesen. Besonders in den USA wird Prozac auch außerhalb der eigentlichen Indikationen eingenommen und weist dort spätestens nach dem Erscheinen des Buchs „Listening to Prozac“¹² den Charakter einer Art „Modedroge“ auf [Stier 2006, 239, Hervorhebung durch den Verfasser]. Ihre Anwendung dient dabei häufig der allgemeinen Stimmungsaufhellung und Verbesserung der Leistungsfähigkeit. Die pharmakologische Verbesserung der Grundstimmung bei Gesunden wird auch „Mood-Enhancement“ genannt, wobei die Wirksamkeit der SSRIs bei gesunden Menschen empirisch nicht eindeutig geklärt ist [Trachsel et al. 2012].

Die Wirksamkeit von Antidepressiva wurde in zahlreichen randomisierten Studien untersucht, wobei sich zeigte, dass alle auf dem Markt befindlichen Antidepressiva (mit der Ausnahme von Reboxetin) nur bei schwerer ausgeprägten Depressionen der

¹² In diesem Buch berichtet der US-Psychiater Peter D. Kramer anhand zahlreicher Fallbeispiele aus seiner Praxis über die Folgen bezüglich des Einsatzes von Prozac und der Beeinflussung von Persönlichkeits- Mustern [Kramer 1995]. Er beschreibt die aus seiner Sicht sehr guten Erfolge von Prozac bei nicht klinisch depressiven Patienten und empfiehlt letztendlich auch gesunden Menschen die Einnahme des Präparats [Kramer 1995]. Auf diese Weise prägte er den Begriff der „kosmetischen Psychopharmakologie“ [Kramer 1995, 16].

Placebogabe überlegen sind, bei leichten Depressionen hingegen sollten Antidepressiva nur zurückhaltend eingesetzt werden [Lieb und Frauenknecht 2012, 45].

Die Organisation für wirtschaftliche Entwicklung und Zusammenarbeit (OECD) legte in ihrem Bericht „Health at Glance 2013“ dar, dass der Bedarf an Antidepressiva in den 33 OECD-Ländern zunehme [Health at a Glance 2013, 102]. Die Einnahme dieser Medikamente sei zwischen 2000 und 2011 von 35 auf 56 tägliche Dosen pro tausend Einwohner gestiegen [ibid., 103]. In Deutschland habe sich innerhalb der genannten Zeitspanne der Konsum von Antidepressiva verdoppelt, mit 50 täglichen Dosen pro tausend Einwohner liegt er gemäß des Berichts jedoch noch unter dem Durchschnitt. Der zunehmende Konsum von Antidepressiva, etwa in Großbritannien, wird teilweise durch die Auswirkungen der Finanzkrise erklärt [ibid., 102]. Bereits vor der Krise sei ein Anstieg des Einsatzes von Antidepressiva aufgefallen, seitdem sei der Konsum jedoch schnell angestiegen. Zudem kämen die Medikamente bereits bei mildereren Formen von Erkrankungen, wie zum Beispiel bei Angstzuständen oder Sozialphobien, zum Einsatz, wobei hinterfragt wird, ob die ausgeweiteten Anwendungen der Antidepressiva indiziert seien [ibid.].

2.4.3 Tranquilizer

Als Tranquilizer werden Substanzen bezeichnet, die angstlösend und entspannend wirken. Vorrangig kommen dabei Benzodiazepine zum Einsatz. Diese Medikamente weisen eine angst- und spannungslösende, leicht sedierende, antikonvulsive (Erhöhung der zerebralen Krampfschwelle und somit Unterdrückung epileptischer Anfälle) auf. Bei dem Einsatz dieser Medikamente besteht das Risiko einer zentralnervösen Dämpfung und körperlichen Abhängigkeit [Herdegen 2014, 392].

Benzodiazepine lassen sich abhängig von ihrer Wirkdauer und damit auch der Indikation in drei verschiedene Gruppen einteilen (kurz-/mittel-/ langwirksame Benzodiazepine). In Abhängigkeit von ihrer Wirkdauer werden die Medikamente beispielsweise zur Anxiolyse und zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt [Herdegen 2014, 393]. Zudem finden sie Anwendung bei Krampfanfällen und zur Muskelrelaxation [ibid.]. Bei der Prämedikation vor Operationen werden Benzodiazepine außerdem zur Anxiolyse

sowie zur Unterstützung langer Narkosen und Sedierung von beatmeten Patienten eingesetzt.

Je kürzer die Wirkdauer des Benzodiazepins, umso höher ist das Risiko der Abhängigkeit und des Entzugs. Dabei können z.B. innere Unruhe, Tremor, Aggressionen, Angst, Verwirrung, Desorientierung, Alpträume und psychoseähnliche Symptome auftreten [Herdegen 2014, 395]. Als weitere unerwünschte Wirkungen wurden zentralnervöse und psychische Störungen wie Gleichgültigkeit, Interesselosigkeit, aber auch paradoxe Effekte wie Euphorie, Aggression oder Enthemmung beobachtet [ibid.]. Zudem beeinträchtigen Benzodiazepine mit mittellanger oder langer Halbwertszeit die Tagesvigilanz und reduzieren die Konzentration mit herabgesetzter Reaktionsfähigkeit im Beruf und Verkehr [ibid.]. Neben der Müdigkeit/ reduzierter Aufmerksamkeit führen Koordinationsstörungen und der herabgesetzte Muskeltonus zu einer erhöhten Sturzgefahr. Durch die Wirkstoffkumulation bei älteren Menschen kann das Bild einer „Scheindemenz“ entstehen [Ärztammer Hamburg et al. 2011].

Aufgrund des hohen Sucht- und Abhängigkeitspotentials dieser Medikamente sollte die Indikation kritisch geprüft werden und eine korrekte, geringstmögliche Dosierung in einem begrenzten Zeitrahmen angestrebt werden [Ärztammer Hamburg et al. 2011]. Gemäß der Arzneimittelrichtlinie ist die Anwendungsdauer der Benzodiazepine grundsätzlich auf vier Wochen zu begrenzen [ibid.]. Von Experten wird geschätzt, dass in Deutschland ungefähr zwischen 1,4 und 1,9 Millionen Menschen eine Medikamentenabhängigkeit aufweisen, wobei die meisten Betroffenen von Benzodiazepinen abhängig sind [ibid.].

Neben den vorgestellten Gruppen der Neuroleptika, Antidepressiva und Tranquilizer werden weitere Klassen von Psychopharmaka unterschieden: die pflanzlichen Psychopharmaka (z.B. Johanniskraut, Baldrian), Phasenprophylaktika (z.B. Lithium), Psychostimulanzien (z.B. Amphetamine, Kokain, Koffein), Halluzinogene und Antidementiva. Alle diese Substanzklassen können symptomatisch auf die Psyche einwirken. Das nun anschließende Kapitel befasst sich mit den Begriffen der personalen Identität und der Persönlichkeit im Bereich der Philosophie und der Neurowissenschaften.

Kapitel 3: Konzepte der Personalen Identität und der Persönlichkeit

Um der Frage nachgehen zu können, ob die personale Identität oder die Persönlichkeit durch neurologische Eingriffe verändert werden kann, muss zunächst erörtert werden, was unter den beiden Begriffen verstanden wird. Die Frage nach der personalen Identität wird im Bereich der Philosophie seit Jahrzehnten kontrovers und sehr komplex diskutiert, wobei bis zum heutigen Zeitpunkt noch kein Konsens bezüglich eines einzelnen Konzeptes besteht. Im Angesicht der rasanten Entwicklung der neurowissenschaftlichen Forschung und der Möglichkeit verschiedener Interventionen am Gehirn ist die Frage nach der personalen Identität von großer Aktualität. Eine ausführliche und vollständige Darstellung sämtlicher Konzepte bezüglich personaler Identität ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, es soll jedoch ein Überblick über einige wichtige Positionen der sehr umfangreichen philosophischen Debatte gegeben werden. Dabei stehen die Kriterien im Vordergrund, die für die sogenannte diachrone Identität von Personen, den Erhalt der personalen Identität über Zeit und Raum, als konstitutiv erachtet werden.

Zunächst werden die Konzepte von John Locke und Bernard Williams vorgestellt. Während Locke der Meinung ist, die personale Identität sei an das retrospektive Bewusstsein gebunden, vertritt Bernard Williams die Ansicht, die Kontinuität des Körpers in Raum und Zeit stelle eine notwendige Bedingung für die Personenidentität dar. Derek Parfit hingegen, auf dessen Position im Anschluss eingegangen wird, stellt die Bedeutung der personalen Identität in Frage und verweist darauf, dass die Beschreibung der Wirklichkeit ohne den Begriff der Person möglich ist. Im zweiten Teil dieses Kapitels werden Persönlichkeitskonzepte aus dem Bereich der Psychologie dargestellt.

3.1 Bewusstsein als Kriterium personaler Identität

John Locke (1632-1704) eröffnete die Debatte bezüglich der Frage nach der diachronen personalen Identität und prägt die moderne Diskussion über den Begriff der Identität einer Person bis heute. Auf Vorschlag von William Molyneux, einem irischen Naturphilosophen (1656-1698), fügte John Locke der zweiten Auflage seines Werks „An Essay Concerning Human Understanding“ ein Kapitel über Identität und Verschiedenheit hinzu, in dem er sich auch der Problematik der diachronen Identität der Person widmet [Quante 1999, 9]. Dieser Text, der erstmals im Jahre 1694 veröffentlicht wurde, führte

hinsichtlich des Themas der personalen Identität im 18. Jahrhundert zu einer sehr intensiven und vielschichtigen Diskussion, wobei sowohl der von Locke entwickelte Ansatz als auch die zentralen Einwände zeitgenössischer Kritiker¹³ und die damit einhergehenden alternativen Konzepte die gegenwärtige Diskussion und Theoriebildung erheblich beeinflusst haben [Quante 2007, 35, 46].

Die Arbeiten John Lockes sind dem englischen Empirismus zuzuordnen, der besagt, dass die Quelle aller menschlichen Erkenntnis die Erfahrung darstellt. Damit grenzen sich empirische Philosophen vor allem von der philosophischen Denkweise des Mittelalters ab, in denen theologische und substanzontologische Ideen im Vordergrund standen [Förster 2003, 88]. Um der Frage nachgehen zu können, worin die Identität der Personen besteht, legt der englische Philosoph zunächst dar, worum es sich seiner Ansicht nach bei dem Begriff der Person handelt:

*„§9. This being premised to find wherein **personal Identity** consists, we must consider what **Person** stands for; which, I think, is a thinking intelligent Being, that has reason and reflection, and can consider it self as it self, the same thinking thing in different times and places; which it does only by that consciousness, which is inseparable from thinking, and as it seems to me essential to it: It being impossible for any one to perceive, without perceiving, that he does perceive.* [Locke 1975, 335, Hervorhebung durch den Verfasser].

In seinen Augen handelt es sich bei Personen um vernunftbegabte Wesen, die über ein Selbstbewusstsein verfügen, wobei dieses durch ein Bewusstsein sowohl der eigenen mentalen Zustände als auch der eigenen zeitlich ausgedehnten Existenz gekennzeichnet ist. Diese Art des Selbstbewusstseins ist nicht – wie beispielsweise bei René Descartes – an eine immaterielle Seelensubstanz gekoppelt, sondern stellt nach Ansicht des Philosophen ein empirisches Phänomen dar [Förster 2003, 90]. Locke legt dar, dass die Identität einer Person über Raum und Zeit an die Kontinuität und Einheit des subjektiven retrospektiven Bewusstseins gebunden ist und mit einer Relation psychischer Zuständen einhergeht:

¹³ Wichtige zeitgenössische Einwände lieferten die Philosophen Leibniz, Butler, Reid (vgl. z.B. Quante 2007, 46-56).

*„For since consciousness always accompanies thinking, and 'tis that, that makes every one to be, what he calls **self**; and thereby distinguishes himself from all other thinking things, in this alone exists **personal Identity**, i.e. the sameness of a rational Being: And as far as this consciousness can be extended backwards to any past Action or Thought, so far reaches the Identity of that **Person**; it is the same **self** now it was then; and 'tis by the same **self** with this present one that now reflects on it, that that Action was done.“*
[Locke 1975, 335, Hervorhebung durch den Verfasser].

Das Bewusstsein kann sich auf die Vergangenheit ausweiten, da der Mensch durch die Erinnerung in der Lage ist, vergangene Taten und Gedanken zu reflektieren.

*„For as far as any intelligent Being can repeat the **Idea** of any past Action with the same consciousness it had of it at first, and with the same consciousness it has of any present Action; so far it is the same **personal self**. For it is by the consciousness it has of its present Thoughts and Actions, that it is **self** to it **self** now, and so it will be **self** as far as the same consciousness can extend to Actions past or to come (...)“* [Locke 1975, 336, Hervorhebung durch den Verfasser].

Der körperliche Aspekt ist für Locke nur dann für das Selbst der Person relevant, wenn die Körperlichkeit für das Bewusstsein der Person von Bedeutung ist [vgl. Locke 1975, 341]. Er betont jedoch, dass für ihn das Bewusstsein im Vordergrund steht: *„Nothing but consciousness can unite remote Existences into the same Person, the Identity of Substance will not do it“* [Locke 1975, 344].

Anhand eines Gedankenexperiments, in dem die Seele eines Fürsten in den Körper eines Schusters einzieht, nachdem die Schusterseele den Körper verlassen hat¹⁴, versucht Locke zu verdeutlichen, dass lediglich das Bewusstsein in Form von Erinnerungen als Identitätskriterium anzusehen ist [Locke 1975, 340].

Locke geht dabei der Frage nach, wer nach dem Körpertauch die Verantwortung für die Handlungen des Fürsten trägt. Es sei offensichtlich, dass es sich bei dem Schuster nach der Seelenwanderung um dieselbe Person handle wie um den Fürsten, somit könne nur

¹⁴ Im Gegensatz zu seinen sonstigen Ausführungen verweist John Locke hier auf eine immaterielle Substanz (Seele) als Träger des personenkonstitutiven Bewusstseins. Nach: Teichert 2000, 145, 146.

dieser für dessen Taten verantwortlich sein. Der Umstand, dass ein spezifisches Bewusstsein mit einem anderen materiellen Körper verbunden ist, beeinträchtigt seiner Ansicht nach die Zurechnung der Handlungen in keiner Weise [Teichert 2000, 145].

John Locke stellte mit seinem Werk „Essay concerning Human Understanding“ und seinem später hinzugefügten Kapitel „Of Identity and Diversity“ vorherrschende metaphysische Annahmen bezüglich personaler Identität radikal in Frage und entwickelte eine Theorie, die von vielen und zu Recht als revolutionär bezeichnet wird [Thiel 2001, 79, 80]. Sein Konzept bezüglich der Person und der personalen Identität stand im 18. Jahrhundert auch über die Grenzen Englands hinaus im Zentrum philosophischer Auseinandersetzungen und bildete die Grundlage zahlreicher Diskussionen der Folgezeit [ibid.]. Lockes Vorschlag, die Identität über Raum und Zeit mit dem Begriff der Erinnerung zu verbinden, wurde von den analytischen Philosophen H. Paul Grice (1913-1988) und A. Quinton (1925-2010) im 20. Jahrhundert verfeinert¹⁵. Die Philosophen Bernard Williams und Sydney Shoemaker hingegen übten Kritik an einer Theorie personaler Identität, die auf einem Erinnerungskriterium basiert¹⁶.

Im Rahmen der analytischen Philosophie entwickelte sich erneut eine umfangreiche Debatte um die diachrone Identität der Person, die bis in die Gegenwart andauert. Auf den folgenden Seiten wird das Konzept des englischen Philosophen Bernard Williams vorgestellt, der im Gegensatz zu John Locke die These eines Körperkriteriums vertritt.

3.2 Das körperliche Kriterium

Bernard Williams (1929-2003) vertritt die Ansicht, dass psychologische Funktionen, wie beispielsweise die Erinnerung oder Charakter, keine hinreichende Bedingung der personalen Identität darstellen. Er erachtet die Kontinuität des Körpers in Raum und Zeit als eine notwendige Bedingung für die Personenidentität [Williams 1978, 7-8]¹⁷. Bei der

¹⁵ Diese Ansätze sind auch in John Perry's Reader „Personal Identity“ (1975) aufgeführt: A. Quinton: „The Soul“, H. P. Grice: „Personal Identity“.

¹⁶ Vgl. z.B.: Williams (1978): „Probleme des Selbst“ und S. Shoemaker (1975): „Personal Identity and Memory“.

¹⁷ Der körperliche Ansatz weist Ähnlichkeiten mit dem biologischen Ansatz auf, der seit mehreren Jahren von E. Olson, Hauptvertreter des „Animalismus“, postuliert wird. Gemäß dem Animalismus ist die Identität an das Fortbestehen lebenserhaltender vegetativer Funktionen des Organismus gebunden. Olson lehnt psychologische Kriterien bzgl. der Persistenz einer Person über die Zeit hinweg ab, diese sind seiner Ansicht nach weder notwendig noch hinreichend für das Überleben [Olson 1997, 11 f.].

Untersuchung des Charakters und der Erinnerungen lasse sich Williams zufolge zwar eine Übereinstimmung feststellen, jedoch könne man dabei nicht von Identität sprechen [Williams 1978, 22].

Anhand eines Gedankenexperiments, in dem eine Person, Karl, am Morgen mit den Charaktereigenschaften und den Erinnerungen einer anderen Person, Götz von Berlichingen erwacht, legt Williams dar, dass der Begriff der Identität in engem Zusammenhang mit dem Begriff der raumzeitlichen Kontinuität steht und die psychologische Kontinuität kein hinreichendes Kriterium für die Identität darstellt [Williams 1978, 12-24]. Williams spielt hierbei auf Lockes oben beschriebenes Gedankenexperiment an, in welchem die Seele eines Fürsten in den Körper eines Schusters Einzug hält und weiterhin die Erinnerungen aus der Zeit als Fürst aufweist [Locke 1975, 340]. Williams widerspricht der durch Locke nahe gelegten Deutung, dass in dieser Situation von einer Weiterexistenz des Götz von Berlichingen in Karls Körper auszugehen sei und betont, dass es sich bei einem Identitätskriterium um eine „eineindeutige Relation“ und nicht um eine „einmehrdeutige Relation“ handeln müsse [Williams 1978, 46]. Gemäß der eineindeutigen Relation kann eine Person nicht mit mehr als einer Person identisch sein. Durch die raumzeitliche Kontinuität des Körpers lässt sich im Falle einer gedankenexperimentellen physischen Verdopplung der genaue Zeitpunkt festlegen, wann die Ausgangsentität aufgehört hat, zu existieren [Wagner 2013, 29].

Für Williams gilt für jedes Identitätskriterium die Bedingung, dass die Entscheidung darüber, ob eine zukünftige Person A mit einer Person B identisch ist, nur von den intrinsischen Eigenschaften der Relation zwischen A und B abhängt und unabhängig von Relationen zu anderen Personen ist [Wagner 2013, 30]¹⁸.

Der Fehler eines auf Erinnerungen basierenden Kriteriums besteht für den Philosophen darin, dass es sich hierbei nicht um eine eineindeutige Relation handle [Williams 1978, 40]. Wenn der Vorgang logisch einmal möglich sei, die Erinnerung einer Person in das Gehirn einer anderen Person zu transferieren, so sei dieser Prozess auch bei einer weiteren Person möglich [Williams 1978, 19]. Eine Existenz des Götz von Berlichingen an zwei

¹⁸ Diese Auffassung wird auch als „Nur X und Y-Prinzip“ bezeichnet [Wagner 2013, 30 (Fußnote 61)]. Eine weitere detaillierte Darstellung dieses Prinzips und dessen begleitender philosophischer Diskussion findet sich z.B. in Quante 2007, 93-95.

verschiedenen Orten zugleich sei jedoch ausgeschlossen und absurd [ibid.]. Identität und genaue Übereinstimmung oder Ähnlichkeit könne man nur bei Körpern voneinander unterscheiden [Williams 1978, 22]. Williams kommt zu dem Schluss, „*daß die Außerachtlassung des Körpers den Gedanken der Personenidentität jeglichen Inhalts beraubt*“ [Williams 1978, 22, Hervorhebung durch den Verfasser].

In einem anderen Beispiel, in dem ein Körpertausch zwischen einem Bauern und einem König erfolgt, verdeutlicht Williams, dass mentale Funktionen eng an den Körper geknüpft seien. Der Philosoph wirft hier die Frage auf, wie die „*kultivierte Stimme des Königs die rauhen Flüche des Bauern ausdrücken*“ sollte bzw. auf welche Weise „*das brummige Organ des Bauern die netten Witzchen des Königs*“ [Williams 1978, 24-25] mitteilen kann. Ebenso verhalte es sich seiner Ansicht nach mit den Gesichtszügen und der Mimik der beiden, wobei das jeweilige Gesicht die jeweiligen Charaktereigenschaften des anderen nicht ausdrücken könne [Williams 1978, 25]. Williams verweist in diesem Zusammenhang auf die Aussage Wittgensteins, der menschliche Körper stelle das beste Bild der menschlichen Seele dar [Williams 1978, 26]. Weiter versucht er mit Hilfe der Annahme zukünftiger Schmerzen zu verdeutlichen, welche zentrale Rolle die Kontinuität des Körpers hinsichtlich der Frage nach der Personenidentität einnimmt [Williams 1978, 83-104].

Während sich Williams Ansatz auf den ganzen Körper bezieht¹⁹, sind andere Philosophen der Ansicht, dass das Gehirn das wichtigste Organ für die Identität der Person darstelle. Thomas Nagel (geb. 1937) beispielsweise fordert als notwendige Bedingung für personale Identität ein intakt funktionierendes Gehirn. Dieses stellt seiner Ansicht nach ein Medium dar, das als *Brücke zwischen dem Subjektiven und dem Objektiven dienen kann* [Nagel 1992, 72]. Das intakte, funktionstüchtige Gehirn stelle den einzigen Teil eines Selbst dar, dessen Zerstörung man unmöglich überleben könne: „*Nur das Gehirn und nicht das übrige Lebewesen ist dann für das Selbst **notwendig***“ [Nagel 1992, 72, Hervorhebung durch den Verfasser]. Derek Parfit hingegen, dessen Konzept auf den nächsten Seiten vorgestellt wird, lehnt physikalische Kriterien der personalen Identität ab und verweist auf die psychologische Kontinuität, die seiner Ansicht nach für das Überleben einer Person wichtig ist.

¹⁹ Williams lehnt die Vorstellung ab, dass die Identität des Körpers durch die Identität des Gehirns bestimmt werden solle [vgl. Williams 1978, 125].

3.3 Irrelevanz personaler Identität

Derek Parfit, ein britischer Philosoph (geb. 1942), vertritt die Meinung, dass die personale Identität für die Person selbst nicht von Bedeutung ist: „*personal identity is not what matters*“ [Parfit 1984, 215]. Anhand zahlreicher Gedankenexperimente versucht er zu verdeutlichen, dass nicht das Formulieren angemessener Kriterien der Identität wichtig sei, sondern das Weiterleben oder Überleben, welches in seinen Augen durch eine psychologische Kontinuität bestimmt ist [Parfit 1984, 200-243].

Bei der sogenannten „Relation R“, auf die es in seinen Augen ankommt, handelt es sich um die Kontinuität aufeinanderfolgender mentaler Zustände, die kausal in Verbindung stehen: „*What matters is Relation R: psychological connectedness and/or continuity, with the right kind of cause*“ [Parfit 1984, 215, Hervorhebung durch den Verfasser].

Parfit legt dar, dass in manchen extremen Fällen die Identität nicht bestimmt werden kann. Er führt als Beispiel die Frage der Identität eines Vereins an [Parfit 1984, 213]: Nachdem der Verein über lange Zeit existierte und die regelmäßigen Treffen letztendlich eingestellt wurden, beschließen einige der ursprünglichen Mitglieder einige Jahre später, einen Verein mit denselben Regeln und demselben Namen zu gründen. Parfit wird nun die Frage auf, ob es sich nun um genau denselben oder um einen anderen Verein handelt und kommt zu dem Schluss, dass sich die Frage nach der Identität des Vereins nicht beantworten lässt: „*The claim „This is the same club“ would be **neither true nor false***“ [Parfit 1984, 213, Hervorhebung durch den Verfasser]. Fragen bezüglich der Identität, die weder mit „Ja“ noch mit „Nein“ bzw. „Alles oder Nichts“ beantwortet werden können, nennt er „leere“ Fragen [Parfit 1984, 213]. Auch bei Personen ist die Identität seiner Ansicht nach nicht immer eindeutig bestimmbar: „*It is not true that our identity is always determinate*“ [Parfit 1984, 216]. Dies veranschaulicht er anhand seiner sogenannten „Spektrumsfälle“ [Parfit 1984, 231-243].

Bei seinem Gedankenexperiment des „physischen Spektrums“ werden Zellen des Gehirns zerstört und anschließend durch exakte Duplikate ersetzt [Parfit 1984, 234-236]. Auf der einen Seite der Skala wurden keine Zellen ersetzt, so dass die ursprüngliche Person erhalten bleibt. Am anderen Ende der Skala, bei der der ganze Körper ersetzt wurde, handelt es sich bei der resultierenden Person um eine bloße Kopie der ursprünglichen

Person [Parfit 1984, 234]. Für die dazwischen liegenden Fälle, bei denen 10%, 30%, 60% oder 90% der Zellen ersetzt wurden, lässt sich jedoch keine Grenzlinie ziehen [ibid., 235].

In einem anderen Gedankenexperiment, dem „psychologischen Spektrum“, werden in kleinen Schritten immer mehr psychologische Eigenschaften und Charakterzüge einer Person verändert und durch andere ersetzt, bis letzten Endes eine Person resultiert, die die Erinnerungen und Eigenschaften von Napoleon aufweist [Parfit 1984, 231]. Zu Beginn und am Ende dieses Prozesses ist die Identität der Person eindeutig bestimmbar – am Anfang ist die Identität der Person aufgrund der wenigen Veränderungen noch erhalten, am Ende des Vorgangs ist angesichts des großen Wandels der psychischen Funktionen nicht mehr von Identität auszugehen. Auch hier wirft Parfit die Frage auf, ob sich bei den mittleren Fällen des Spektrums bei diesem graduellen Vorgang eine Schwelle bezüglich der Bestimmung personaler Identität und Nicht-Identität finden lässt und kommt zu dem Schluss, dass dies nicht möglich ist [Parfit 1984, 232, 233]. In einem solchen Grenzfall liefere die Frage nach der personalen Identität keine hilfreichen Erkenntnisse, da es sich um eine leere Frage handle. Auch im Falle des „kombinierten Spektrums“, bei dem ein Austausch sowohl psychologischer Verknüpfungen als auch von Körperzellen einer anderen Person erfolgt, kann zwischen den Enden der Skala die Frage der personalen Identität nicht geklärt werden [Parfit 1984, 237].

Vielmehr sei in einem solchen Fall das Überleben von Bedeutung: *„The relation of the original person to each of the resulting people contains all that interests us – all that matters – in any ordinary case of survival“* [Parfit 1971, 10]. Das Überleben wird nach Ansicht Parfits von der oben erwähnten „Relation R“ bestimmt, wobei diese im Gegensatz zur Identität eine graduelle Größe darstellt. Die „Relation R“ setzt sich nach Parfit aus einer psychologischen Verbundenheit (bestimmte direkte psychologische Verknüpfungen) und einer psychologischen Kontinuität (sich überlappende Ketten starker Konnektivität) zusammen, wobei er der psychologischen Konnektivität eine größere Bedeutung beimisst [Parfit 1984, 206]. Damit man von X und Y als derselben Person sprechen könne, müsse die Person von Tag zu Tag mindestens die Hälfte der direkten psychologischen Verknüpfungen aufweisen [ibid.].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei Derek Parfit nicht die Begriffe der Person oder deren Identität von Bedeutung sind, sondern die Relation R, die für das

Überleben wichtig ist. Parfit löst mit seinem Konzept unseren alltäglichen Personenbegriff auf und umgeht die Frage nach der Identität [Brüntrup und Gillitzer 1997, Stier 2006, 43]. Der deutsche Philosoph M. Quante bezeichnet den Vorschlag des britischen Philosophen als „Parfits Provokation“ [Quante 2007, 115] und liefert in einem Kapitel seines Werks „Person“ einen Überblick über die wichtigsten Einwände hinsichtlich Parfits These [Quante 2007, 115-134]. Mit seinem Werk „Reason and Persons“ erlangte Derek Parfit große Aufmerksamkeit und löste eine erneute Diskussion bezüglich der Frage nach der personalen Identität aus.

Abschließend lässt sich festhalten, dass in der lang andauernden Diskussion bezüglich personaler Identität bislang kein einheitlicher Konsens gefunden wurde. Es existieren zahlreiche Konzepte mit unterschiedlichen, teils gegensätzlichen Ansatzpunkten und Argumentationen. Teilweise wurden die ursprünglichen Konzepte verändert und resultierten in neuen Theorien, die wiederum zu neuen Diskussionen führten. Auch angesichts der Komplexität der Debatte erscheint es unwahrscheinlich, dass im Bereich der Philosophie in absehbarer Zeit eine einheitliche, für alle Positionen zufriedenstellende Lösung gefunden wird.

3.4 Ein Blick auf die Neurowissenschaften

In der naturwissenschaftlichen Forschung ist der Fokus weniger auf den Begriff der personalen Identität gerichtet, vielmehr stellen auf diesem Gebiet die Fragen nach dem Selbst, dem Bewusstsein und der Persönlichkeit zentrale Themenbereiche dar.

Im Bereich der Neurowissenschaften existieren zahlreiche neurobiologische Hypothesen und Theorien des Selbst und des Bewusstseins²⁰. Während früher das gesamte Gehirn als Sitz des Bewusstseins angesehen wurde, werden damit nun immer präzisere Strukturen des Gehirns, spezifische Neuronengruppen und auch das Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht [Rager 2000, 12]. Bei der neurowissenschaftlichen Analyse des Bewusstseins besteht die Herausforderung, die individuelle Wahrnehmung in der 1. Person-Perspektive, die alle Formen des subjektiven Erlebens und Handelns beinhaltet, mit einer objektiven Analyse aus der wissenschaftlichen 3.-Person-Perspektive in Verbindung zu bringen [Ammer 2012, 22]. Bisher konnte zudem keine

²⁰ Ein Überblick hierzu findet sich z.B. in Rager 2000, 9-26 und Engel 2000, 27- 52.

zufriedenstellende Definition von Bewusstsein gefunden werden [Rager 2000, 11]. Bei der Konstitution des Bewusstseins, der Selbsterfahrung und der Identität handelt es sich um hochkomplexe Prozesse, deren exakte Entstehungs- und Funktionsweise momentan nicht detailliert erklärt werden können [Holdegger 2001, 432].

Auf dem Gebiet der Psychologie ist es nicht gelungen, eine universell gültige Definition von „Persönlichkeit“ zu entwickeln. Es finden sich zahlreiche, oft auch miteinander konkurrierende Theorien. Eine Schwierigkeit stellt unter anderem dar, dass das Konzept der Persönlichkeit sehr weit gefasst ist und sich psychologische Definitionen von denen der Alltagssprache unterscheiden. „Persönlichkeit“ wird in der Alltagssprache häufig mit Werturteilen in Bezug auf die soziale Attraktivität von Individuen in Verbindung gebracht, während eine vollständige psychologische Definition die individuellen Unterschiede zwischen Menschen, ihre genetischen Voraussetzungen und die internen Prozesse, die sie zu ihrem charakteristischen Verhalten bewegen, gleichermaßen berücksichtigen und unter anderem eine empirische Validität, Vollständigkeit und eine kulturübergreifende Anwendbarkeit aufweisen sollte [Maltby et al. 2011, 41, 58, 61]. Allgemein wird in der Persönlichkeitsforschung die Persönlichkeit als ein relativ stabiler und überdauernder Aspekt des Selbst aufgefasst, der eine zentrale Komponente der menschlichen Existenz darstellt [Maltby et al. 2011, 63]. Auf den folgenden Seiten wird die Persönlichkeitspsychologie näher vorgestellt, da der Begriff der Persönlichkeit in der vorliegenden Arbeit neben dem der personalen Identität eine zentrale Rolle einnimmt.

Im Bereich der Persönlichkeitspsychologie lassen sich zwei große Richtungen abgrenzen: die Differentielle Psychologie und die Persönlichkeitspsychologie im engeren Sinne [Laux und Renner 2005, 218]. Die Differentielle Psychologie befasst sich mit Unterschieden zwischen einzelnen Personen oder Gruppen von Personen, während die Persönlichkeitspsychologie die Berücksichtigung des ganzen Menschen bzw. der Organisation von Einzelkomponenten als entscheidendes Definitionsmerkmal betrachtet [Laux und Renner 2005, 217, 218.]. Der amerikanische Psychologe W. Mischel differenziert zwischen folgenden Gruppen von Theorien: psychodynamische Ansätze, eigenschaftsbezogene und biologische Ansätze, phänomenologische Ansätze sowie verhaltensbezogene Ansätze und sozial-kognitive Theorie [Mischel et al. 2008,7].

Auch hier ist eine vollständige, umfassende Darstellung der verschiedenen Theorien nicht möglich, vielmehr werden im Folgenden exemplarisch zwei Modelle vorgestellt. Zunächst erfolgt ein Überblick über Freuds psychoanalytische Persönlichkeitstheorie, die dem psychodynamischen Ansatz zuzuordnen ist und die neben anderen Persönlichkeitstheorien die Basis für die heutige Forschung zu diesem Thema darstellt. Im Anschluss wird als Beispiel der eigenschaftsbezogenen Ansätze das Fünf-Faktoren-Modell vorgestellt, das als eine der einflussreichsten Persönlichkeitstheorien in der modernen Persönlichkeitsforschung gilt [Maltby et al. 2011, 327].

3.5 Psychodynamische Theorien: Sigmund Freud

Sigmund Freud (1856-1939) war der Begründer des psychoanalytischen Ansatzes in der Persönlichkeitsforschung. Das umfassende Konzept des österreichischen Neurologen wurde in der Folgezeit verändert und weiterentwickelt [Schneewind 1992, 173]. Seine „*Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse*“ (veröffentlicht 1916/17) und „*Neue Folge der Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse*“ (1933 publiziert) sind als seine beiden wichtigsten zusammenhängenden theoretischen Werke zu werten [Rammsayer und Weber 2016, 28]. Auch in der Gegenwart finden Freuds Theorien und Methoden Anwendung und werden kontrovers diskutiert. Während manche Psychologen der Ansicht sind, man sollte Freuds Theorie in der Gegenwart verwerfen und ihn vielmehr als wichtige historische Person betrachten, sind andere Wissenschaftler der Meinung, dass die psychoanalytische Psychotherapie aufgrund neuer empirischer Belege als ein wissenschaftlich fundiertes Psychotherapieverfahren anzusehen ist [Maltby et al. 2011, 69].

Freud vertritt das Prinzip der psychischen Determiniertheit [Rammsayer und Weber 2016, 30]. Er ging davon aus, dass menschliches Erleben und Handeln nicht zufällig entstehen, sondern größtenteils von subjektinternen Determinanten beeinflusst werden. Diese internen Verhaltensbedingungen werden überwiegend durch unbewusste Motive kontrolliert. Seiner Meinung nach stehen alle Gedanken und Handlungen im Zusammenhang mit unbewussten Motiven und Konflikten [Freud 1933, 496-514]. Psychische Prozesse, die das menschliche Verhalten bestimmen, sind meist unbewusst, so dass die eigentliche Ursache des Verhaltens in der Regel verborgen bleibt [Rammsayer

und Weber 2016, 30]. Der Umgang mit den Grundtrieben ist bei den Menschen verschieden und resultiert in Persönlichkeitsunterschieden.

Mittels seiner überwiegend klinischen Beobachtungen, Fallstudien und eigener Introspektion entwickelte der Mediziner die Theorie, die Entwicklung der späteren Persönlichkeit als Erwachsener sei von der psychosexuellen Entwicklung in der Kindheit abhängig. Diese Phasen seien durch erogene Zonen gekennzeichnet, die während der entsprechenden Phase als maßgebliche Quelle der sexuellen Lust empfunden werden [Rammsayer und Weber 2016, 36]. Freud bezeichnet dabei die frühen Phasen- die orale, anale und phallische Phase- als die entscheidenden Entwicklungsphasen [Freud 1905, 82-141]. Aus diesem Grund seien bereits im Alter von fünf Jahren die Grundlagen für die spätere Persönlichkeit im Erwachsenenalter gelegt [Maltby et al. 2011, 83]. Weiter folgen die Latenzphase und die genitale Phase. Erfährt ein Kind in den fünf von Freud abgegrenzten Phasen der Persönlichkeitsentwicklung eine nicht hinreichende Befriedigung seiner Bedürfnisse, so führe dies, Freud zufolge, zu einer Fixierung in einer Phase, die eigentlich überwunden werden sollte [Freud 1905, 132-140]. Hieraus könnten Störungen in der Persönlichkeitsentwicklung und infolgedessen Probleme im späteren Leben resultieren [Maltby et al. 2011, 102].

Freud entwickelte ein Strukturmodell der Psyche, nach dem sich die Psyche aus drei Instanzen zusammensetzt: das Bewusste und das Unbewusste, das Freud weiter in das Vorbewusste und das „eigentliche Unbewusste“ unterteilte [Freud 1933, 509]. Diese drei Modi des Bewusstseins – das Bewusste, das Vorbewusste und Unbewusste – sind mit unterschiedlichen Denkstilen assoziiert. Von den drei Systemen stellt das Unbewusste das größte dar und übt auch den stärksten Einfluss auf das Verhalten aus [nach: Maltby et al. 2011, 101]. Der Tiefenpsychologe Freud verstand den Traum als direkten Weg zum Unbewussten und nutzte die Traumdeutung, um die Inhalte des Unbewussten zu entschlüsseln [z.B. Freud 1933, 453-458]. Auch das freie Assoziieren, bei dem der Patient zu bestimmten Inhalten alles ausspricht, was ihm in den Sinn kommt, ermöglicht mit Hilfe der analytischen Deutung seiner Ansicht nach das Vordringen in das Unbewusste.

In seinem zweiten topischen Modell der Psyche, das Freud ab 1923 entwickelte, unterscheidet er zwischen drei miteinander interagierenden Systemen: dem Es, dem Ich und dem Über-Ich [Freud 1933, 498-516]. Das Es stellt in Freuds Theorie die Lagerstätte

der ungehemmten Triebenergie dar und strebt nach der Erfüllung sexueller und aggressiver Triebe [Freud 1933, 511]. Beim Ich handelt es sich seiner Ansicht nach um den exekutiven Teil der Persönlichkeit. Dieser realitätsbezogene Aspekt des Selbst arbeitet weitgehend bewusst und versucht, zwischen den Forderungen des Es und des Über-Ichs zu vermitteln. Das Über-Ich repräsentiert internalisierte Werte und Normen und agiert als Gegenspieler des Es [Freud 1933, 499-516].

Nach Ansicht Freuds entsteht ein Großteil der Motivation menschlichen Verhaltens aus dem stetigen Kampf zwischen Es und Über-Ich, den zwei rivalisierenden Instanzen der Persönlichkeit. Das Ich kann sich durch die Entwicklung von Abwehrvorgängen gegen den ständigen Konflikt zwischen den Impulsen des Es und den Forderungen des Über-Ichs schützen. Abwehrmechanismen stellen beispielsweise Verdrängung oder Projektion dar. In der psychoanalytischen Theorie werden Abwehrmechanismen als Bestandteil der bestmöglichen Bewältigung innerer Konflikte durch ein Individuum betrachtet [Freud 1933, 506]. Durch Einsatz von Abwehrmechanismen kann das Selbstwertgefühl geschützt werden. Wenn diese jedoch in unangemessener oder undifferenzierter Weise angewandt werden, überwiegt der Schaden dem Nutzen, so dass beispielsweise ein produktiver Lebenswandel oder zufriedenstellende zwischenmenschliche Beziehungen kaum mehr möglich sind.

Freuds psychoanalytische Theorie hat die Persönlichkeitstheorie nachhaltig beeinflusst und weist einen sehr hohen heuristischen Wert auf [Rammsayer und Weber 2016, 41]. Nach dem Tod des einflussreichen Denkers haben sich aus der Psychoanalyse zahlreiche Schulen entwickelt. Andererseits wurde bereits seit seinen ersten Schriften Kritik laut²¹. Als ein Kritikpunkt ist beispielsweise das sehr pessimistische Menschenbild der traditionellen Psychoanalyse zu nennen, in dem sexuelle und aggressive Impulse als die zentralen Motivatoren menschlichen Verhaltens betrachtet werden [Maltby et al. 2011, 100]. Forscher wie beispielsweise A. Maslow und C. Rogers, die zunächst in der psychoanalytischen Tradition ausgebildet wurden, wandten sich von dem Freud'schen Ansatz ab und vertraten humanistische Ansätze, in denen die menschliche Natur als positiv aufgefasst und der Mensch als durch das Streben nach Wachstum und positiver

²¹ Einen guten Überblick über die Diskussion und Bewertung der Freud'schen Theorie liefert beispielsweise Maltby et al. 2011, 93-102, eine kritische Stellungnahme zu Freuds psychoanalytischer Persönlichkeitstheorie ist in Schneewind 1992, 202-209, aufgeführt.

Entwicklung motiviert betrachtet wird²². Jedoch stießen diese Ansätze aufgrund ihrer übermäßig optimistischen Sichtweise und der Außerachtlassung des menschlichen Potentials zum Bösen ebenfalls auf Kritik [Maltby et al. 2011, 277, Myers 2005, 581].

Im Anschluss erfolgt ein Blick auf das Fünf-Faktoren-Modell, das auf der Annahme basiert, dass die Persönlichkeit als Gesamtheit der Eigenschaften des Menschen aufzufassen ist. Mittels verschiedener Dimensionen soll die Struktur der Persönlichkeit charakterisiert werden. Dieses Modell befasst sich weniger mit dem Selbst/dem Inneren eines Menschen, vielmehr liegt bei diesem Ansatz der Schwerpunkt auf der Identifikation von Persönlichkeitseigenschaften, anhand derer sich Individuen je nach Ausprägung der jeweiligen Eigenschaft positionieren lassen [Maltby et al. 2011, 290].

3.6 Das Fünf-Faktoren-Modell

Das Fünf-Faktoren-Modell (FFM) basiert auf dem „psycholexikalischen Ansatz“. Nach diesem Ansatz existiert für Persönlichkeitsmerkmale, die einen hohen Stellenwert bei alltäglichen Interaktionen zwischen Personen haben, auch eine Repräsentation in der Alltagssprache. Um Informationen über die Struktur der Persönlichkeit zu gewinnen, erfolgt dabei eine Analyse der in der Sprache enthaltenen Beschreibungsdimensionen. Auf diese Weise soll eine Klassifikation von Eigenschaften ermittelt werden [Laux und Renner 2005, 231]. Die beiden Forscher Gordon W. Allport und Henry S. Odbert erstellten im Jahre 1936 bei der Durchsicht eines englischen Lexikons eine erste systematische Zusammenstellung von ca. 18.000 Begriffen zur individuellen Beschreibung und interindividuellen Differenzierung von Personen, die sie vier Kategorien zuordneten: Persönlichkeitsmerkmale (z.B. schüchtern, aggressiv), Aktuelle Befindlichkeit (z.B. fröhlich, entspannt), Bewertungen (z.B. wertvoll, unbedeutend), sowie eine Restkategorie (diese enthält neben nicht eindeutig zuordenbaren Begriffen unter anderem körperliche Attribute) [Allport und Odbert 1936, Rammsayer und Weber 2016, 232, 233]. Der Persönlichkeitspsychologe Raymond C. Cattell (1905-1998) nutzte und bearbeitete die ursprünglichen Listen von Allport und Odbert und entwickelte mit Hilfe der Faktorenanalyse ein Modell von 16 Faktoren, auf denen seiner Meinung nach die menschliche Persönlichkeit beruht [Gerrig und Zimbardo 2008, 508].

²² Vgl. Maltby et al. 2011, 239-285.

Der Psychologe Hans Eysenck erstellte eine Faktorentheorie²³, die auf den drei Persönlichkeitsdimensionen Extraversion, Neurotizismus und Psychotizismus basiert. Er vertrat die Meinung, dass Persönlichkeitsmerkmale eine biologische Grundlage haben und die Varianz in der Persönlichkeitsentwicklung durch biologische Faktoren bedingt sei [Maltby et al. 2011, 328]. In der Folgezeit kristallisierte sich jedoch heraus, dass die früheren Merkmalsdimensionen, wie beispielsweise Eysencks Dimensionen, zwar von Bedeutung sind, jedoch nicht das gesamte Spektrum abdecken können [Myers 2005, 588]. Unter Psychologen herrscht zunehmend Einigkeit darüber, dass sich fünf Basisdimensionen (die mit Eysencks Faktoren nicht vollständig übereinstimmen) besser eignen, die Struktur der Persönlichkeit zu charakterisieren [Maltby et al. 2011, 318]. Diese fünf Dimensionen werden heute als Fünf-Faktoren-Modell oder auch als „Big Five“ bezeichnet und entstammen einer statistischen Analyse von Clustern aus Eigenschaftsbegriffen [McCrae und Costa 2008]. Gemäß dem Fünf-Faktoren-Modell, das hierarchisch aufgebaut ist, lassen sich fünf grundlegende Grunddimensionen der Persönlichkeit unterscheiden: Extraversion, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit, Neurotizismus und Offenheit für Erfahrungen. Jede Hauptdimension enthält weitere untergeordnete spezifische Persönlichkeitseigenschaften, die die Ausprägung der jeweiligen Dimension beeinflussen [Maltby et al. 2011, 323]. Die Bezeichnung „Big Five“ soll zum Ausdruck bringen, dass jeder dieser Faktoren eine größere Anzahl von spezifischeren Persönlichkeitsmerkmalen beinhaltet und somit relativ abstrakt konzipiert ist [Rammsayer und Weber 2016, 234]. Die fünf Dimensionen sollen ein Klassifikationssystem darstellen, anhand dessen man Menschen, die man kennt, auf solch eine Weise beschreiben kann, dass die wichtigsten Dimensionen, in denen sie sich unterscheiden, berücksichtigt sind [Gerrig und Zimbardo 2008, 509].

Die fünf Faktoren werden mittels Fragebögen erfasst, z.B. dem NEO-PI-R (Revised NEO Personality Inventory) von Costa und McCrae (1992), im deutschsprachigen Raum mittels dem NEO-FFI, dem NEO-Fünf-Faktoren-Inventar von Borkenau und Ostendorf (1993). Das Fünf-Faktoren-Modell hat sich zu einer der einflussreichsten

²³ Die Faktorenanalyse stellt ein mathematisch-statistisches Verfahren dar, mit dessen Hilfe sich Korrelationen zwischen mehreren Verhaltensweisen oder Persönlichkeitsmerkmalen beschreiben lassen (Berryman et al. 2009, 53). Zu den statistischen Grundlagen der Faktorenanalyse siehe z.B. Schneewind 1992, 210-242.

Persönlichkeitstheorien in der modernen Persönlichkeitsforschung entwickelt [Maltby et al. 2011, 327]. Trotz seiner Popularität wird das Modell mit mehreren Kritikpunkten konfrontiert, die in dem generellen Vorbehalt münden, dass Fünf-Faktoren-Modelle im Rahmen des psycholexikalischen Ansatzes einer gewissen Beliebigkeit unterliegen [Rammsayer und Weber 2016, 236]. Dem wird jedoch entgegengehalten, dass die Fünf-Faktoren-Struktur bereits etliche Male repliziert werden konnte [vgl. McCrae et al. 1997] und sich zeitlich als recht stabil erwiesen hat [McCrae et al. 2000].

Eine bedeutende Alternative zum Big-Five-Modell stellt das HEXACO-Modell oder „Big Six“ dar, das von den Persönlichkeitspsychologen M.C. Ashton und K. Lee entwickelt wurde [Ashton und Lee 2001, Lee und Ashton 2005] und aktuell den Gegenstand zahlreicher Studien darstellt²⁴. Einige Faktoren des HEXACO-Modells sind mit den Faktoren des Fünf-Faktoren-Modells weitgehend identisch, während zwei der Faktoren eine teilweise abweichende Konzeptualisierung aufweisen [Moshagen et al. 2014, 87]. Der wesentlichste Unterschied besteht jedoch darin, dass im HEXACO-Modell ein sechster Persönlichkeitsfaktor („Ehrlichkeit-Bescheidenheit“) hinzugefügt wurde [ibid.]. Kritiker dieses Modells stellen die Wahl dieses sechsten Faktors Ehrlichkeit-Bescheidenheit in Frage und weisen unter anderem darauf hin, dass sich auch andere Aspekte – von den fünf Faktoren unabhängige Konstrukte – wie z.B. Spiritualität, als sechster Faktor geeignet hätten [Saucier 2002].

Die Neuropsychologie, ein Teilgebiet der Psychologie, geht von der Grundannahme aus, dass die Persönlichkeit und individuelle Unterschiede dem Einfluss physiologischer und neurologischer Faktoren unterliegen und das menschliche Verhalten auf physiologischen Faktoren beruht [Maltby et al. 2011, 363]. Es existieren unter anderem mehrere biologische Persönlichkeitstheorien, die mit empirisch unterschiedlich belegtem Erfolg von einer Verbindung zwischen Persönlichkeitsvariablen und neuronalen Prozessen ausgehen [ibid., 378]. In der klinischen Diagnostik kommt auch den exekutiven Funktionen eine wichtige Rolle zu, wobei diesbezüglich jedoch ebenfalls zahlreiche unterschiedliche Definitionen existieren [Drechsler 2007, 233]. Unter diesem Begriff werden Regulations- und Kontrollmechanismen zusammengefasst, die für ein zielorientiertes und situationsangepasstes Handeln von Bedeutung sind [ibid.]. In der

²⁴ Vgl. z.B. www.hexaco.org/references.

medizinischen Literatur wird dieser Begriff weniger verwendet, hier ist eher von beeinträchtigten „Frontalhirn-Funktionen“ die Rede [ibid., 234, Hervorhebung durch die Verfasserin]. So wurden nach Frontalhirnschädigung z.B. Störungen der Handlungsinitiierung und -kontrolle, Enthemmung von Impulsen, Verlust von Empathie, Affektlabilität und eine überdauernd gestörte Verhaltensanpassung beobachtet [Reischies 2002].

Der Fall des Phineas Gage im 19. Jahrhundert prägte die Medizingeschichte und lieferte einen wichtigen Beitrag für das Verständnis der Hirnfunktionen. Phineas, ein amerikanischer Vorarbeiter überlebte eine Explosion, bei der sich eine Eisenstange durch den linken Frontallappen seines Gehirns bohrte. Nach dem Unfall, bei dem Gage bei Bewusstsein geblieben war, zeigte er schwere Persönlichkeitsveränderungen: der als zuvor als freundlich bekannte, ausgeglichene Phineas Gage wurde nun als impulsiver und unzuverlässiger Mann beschrieben [Damasio 2006, 25-39]. Ein entsprechendes Krankheitsbild wird heute als Frontalhirnsyndrom bezeichnet.

Am Ende dieses dritten Kapitels lässt sich festhalten, dass zu den Fragen nach der personalen Identität und der Persönlichkeit in den verschiedenen vorgestellten Disziplinen noch kein allgemein anerkanntes Konzept gefunden werden konnte. Die verschiedenen Theorien gehen mit unterschiedlichen Menschenbildern, Grundannahmen und Ansätzen einher und können unter anderem dem Einfluss biographischer, gesellschaftlicher und kultureller Faktoren unterliegen. Mangels einer einheitlichen Ausgangsbasis sowie aufgrund der Vielzahl der Kriterien und Konzepten gestaltet sich sowohl eine ethische Bewertung als auch ein empirischer Nachweis von möglichen Identitäts- und Persönlichkeitsveränderungen als sehr schwierig, Entscheidet man sich für ein Konzept, so erfolgt dies in dem Wissen, dass dabei wohl nicht sämtliche Aspekte der Identität und Persönlichkeit erfasst und abgebildet werden.

Im folgenden vierten Kapitel erfolgt eine ethische Diskussion der vorgestellten Eingriffe, wobei diese auch teilweise unter dem Aspekt der behandelten Identitäts- und Persönlichkeitskriterien betrachtet werden. Allgemein zeichnet sich in diesem Kapitel das Problem eines fehlenden einheitlichen Grundkonzepts nochmals ab.

Kapitel 4: Die ethische Diskussion der vorgestellten Eingriffe

Nachdem im zweiten Kapitel auf verschiedene neurologische Eingriffe und deren Wirkungen und Nebenwirkungen eingegangen wurde, wird in diesem Kapitel die begleitende neuroethische Debatte vorgestellt. Dabei soll die Frage nach einer möglichen Identitätsveränderung im Vordergrund stehen. Wie im zweiten Kapitel wird zunächst auf die Zellersatztherapien eingegangen, danach auf die tiefe Hirnstimulation und anschließend auf die transkranielle Magnetstimulation. Der letzte Teil befasst sich mit dem Einsatz von Psychopharmaka.

4.1. Zellersatztherapien

4.1.1 Die fetale Hirngewebetransplantation

Neben Fragen bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit und technischer Schwierigkeiten ergeben sich aus der fetalen Gewebetransplantation auch zahlreiche ethische Probleme, wobei im Folgenden einige Aspekte näher betrachtet werden. Für das Verfahren der Neurotransplantation benötigt man Transplantate aus unreifen Neuronen, da reife Nervenzellen nicht die Fähigkeit besitzen, sich nach der Transplantation in die neuronalen Netzwerke des erwachsenen Gehirns zu integrieren [Merkel et al. 2007, 425]. Bei der fetalen Transplantation wird zunächst die Herkunft des Gewebes als ethisch problematisch erachtet. Für eine Neurotransplantation werden bis zu 15 Feten benötigt [Helmchen 2000, 702]. Das Zellmaterial lässt sich aus geplanten Schwangerschaftsabbrüchen im ersten Trimester gewinnen. Durch die Nutzung des fetalen Hirngewebes kann das Argument der Komplizenschaft einer ethisch problematischen und rechtswidrigen Handlung vorgebracht werden. Aborte, die aus nicht medizinischen Gründen im ersten Trimester durchgeführt werden, gelten in Deutschland als rechtswidrig, auch wenn hierfür kein Strafmaß vorgesehen ist [Birnbacher 2006, 290]. Mit der Verwendung des Hirngewebes der abgetriebenen Embryonen macht man sich folglich eine nach geltendem Recht rechtswidrige Praxis zunutze [ibid.]. Zudem existieren unterschiedliche Standpunkte bezüglich des moralischen Status des Embryos²⁵. Außerdem besteht die Befürchtung, dass schwangere Frauen einen Abbruch der Schwangerschaft damit rechtfertigen könnten, dass sich der Fetus therapeutisch nutzen

²⁵ Vgl. z.B. Clausen 2006, 170-175, Badura-Lotter 2005, 252-256.

ließe und der Schwangerschaftsabbruch somit als Beitrag zum Wohle der Menschheit angesehen werden könne [Helmchen 2000, 702].

Nach Ansicht des Psychiaters Hanfried Helmchen lässt sich nicht ausschließen, dass eine Frau nur zu dem Zwecke schwanger werde, um fetale Zellen oder Gewebe durch einen Schwangerschaftsabbruch für sich selbst oder Verwandte zur Verfügung stellen zu können [ibid.]. Menschliche Embryonen könnten auch auf die Funktion reduziert werden, Gewebe oder Zellen für erkrankte Menschen bereitzustellen. Diese Punkte verdienen vor dem Hintergrund, dass eine therapeutische Wirksamkeit des Verfahrens nicht gesichert ist, eine besondere Berücksichtigung.

Elisabeth Hildt kritisiert in Bezug auf die fetale Gewebetransplantation einen viel zu schnellen Übergang von Tierexperimenten zu klinischen Studien und insbesondere eine viel zu geringe Anzahl von Experimenten an subhumanen Primaten [Hildt 1996, 83]. Grundlegende Daten bezüglich des Wirkmechanismus der Transplantate, die nicht bereits in Tierexperimenten generiert wurden, lassen sich ihrer Ansicht nach nicht nachträglich durch klinische Studien gewinnen [ibid., 83, 84]. Für E. Hildt schien es somit im Jahr 1996 unverständlich, dass angesichts des Mangels an fundierten Daten, des geringen Erfolgs der bis dahin durchgeführten Eingriffe sowie der vielen ungelösten ethischen Fragen, die mit dem Eingriff einhergehen, zahlreiche weitere Transplantationsstudien eine Genehmigung erhielten und auch weiterhin genehmigt werden sollten [ibid., 84, 89]. In Deutschland soll solange ein Moratorium für die Anwendung bezüglich der Übertragung fetaler Nervenzellen am Menschen gelten, bis tragfähige neue Ergebnisse zu einer anderen Beurteilung führen [Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer 1998]. In Schweden, den USA und anderen Ländern dürfen die Verfahren hingegen praktiziert werden.

Bezüglich der Frage, ob die fetale Hirngewebetransplantation die personale Identität der Menschen gefährdet, herrschen geteilte Meinungen. Die folgende Diskussion wurde überwiegend im Zusammenhang mit der fetalen Gewebetransplantation geführt, hierzu findet sich im Bereich der zellulären Verfahren die umfangreichste Literatur. Zu den anderen Techniken der zellulären Transplantation, die in dieser Arbeit vorgestellt werden, lassen sich jedoch Parallelen ziehen.

Viele Wissenschaftler und Mediziner sind der Ansicht, dass eine Veränderung der personalen Identität durch die Implantation fetaler Zellen unwahrscheinlich ist [z. B. Northoff 2001, 428]. Als ein Grund hierfür wird genannt, dass das Transplantat nicht aus kompletten Zellverbänden, sondern lediglich aus Zellsuspensionen besteht [ibid., 24]. D. Birnbacher weist darauf hin, dass es sich um die Übertragung funktional homogener Zellen und nicht um komplette Zellverbände handele, so dass durch die Transplantation keine Persönlichkeitszüge übertragen werden würden [Birnbacher 2006, 287]. Auch H. Helmchen hält aufgrund der relativ geringen Menge des Implantats eine Beeinträchtigung der personalen Identität des Empfängers für unwahrscheinlich [Helmchen 2000, 704]. Im Falle einer hypothetischen Transplantation größerer Hirngewebeteile oder sogar ganzer Gehirnregionen, müsste jedoch eine sehr detaillierte Untersuchung der Problematik erfolgen [Holdegger 2001, 440]. Veränderungen bzw. Akzentuierungen der Persönlichkeit nach dem operativen Eingriff hält beispielsweise G. Northoff für möglich. Er führt dies aber auf eine Reversion bzw. Revision der Persönlichkeitseigenschaften zurück, die mit dem Krankheitsverlauf selbst einhergingen [Northoff 2001, 427].

Das transnationale Netzwerk The Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR) wurde im Jahr 1990 mit der Zielsetzung gegründet, effiziente, sichere und ethisch vertretbare Transplantationsmethoden für die Behandlung von Morbus Parkinson und Chorea Huntington zu entwickeln. NECTAR erachtet einen Persönlichkeitstransfer als unwahrscheinlich, schließt jedoch Veränderungen der Persönlichkeit nicht aus und empfiehlt, nur Zellsuspensionen oder kleine Gewebefragmente in das menschliche Gehirn einzusetzen [Boer 1994, 8, 9].

Elisabeth Hildt vertritt die Meinung, dass eine Veränderung psychischer Funktionen bei operativen Eingriffen in das als Sitz der Personalität geltende Gehirn nicht von vornherein ausgeschlossen werden kann [Hildt 1996, 16]. Auch bei Hirngewebetransplantationen im Rahmen von Parkinsonerkrankungen scheint ihrer Meinung nach angesichts der komplexen Verschaltung der Basalganglien und des Einflusses der implantierten Zellen auf die dopaminerge Modulation eine Veränderung mentaler Charakteristika nicht a priori unmöglich [ibid., 84, 90, 91]. Einen direkten Transfer von personalen Charakteristika schätzt sie als unwahrscheinlich ein, ist jedoch der Ansicht, dass die Implantate dennoch einen erheblichen Einfluss auf die Persönlichkeit des Empfängers ausüben können [Hildt 1996, 96]. Sie wirft die Frage auf, ob eine Therapiemethode angewandt werden solle, bei

der Veränderungen der personalen Identität zumindest zum aktuellen Zeitpunkt nicht auszuschließen seien [Hildt 1996, 189]. Sie spricht einer detaillierten Abwägung, ob die körperlichen Beschwerden das Risiko von psychischen Veränderungen überwiegen, eine große Bedeutung zu. E. Hildt betont die Bedeutung weiterer detaillierter neuropsychologischer Untersuchungen, da ihrer Ansicht nach auf diesem Gebiet bislang viel zu wenige Publikationen in der medizinischen Fachliteratur vorliegen [Hildt 1996, 84, 90].

H. Helmchen geht davon aus, dass die personale Identität oder auch Charakteristika personaler Identität wahrscheinlich nicht an einzelne neuronale Zellarten oder kleine Hirnareale gebunden sind und sich embryonale Neuronen nach den neuronalen Strukturen des Empfängergewebes richten [Helmchen 2000, 704]. Jedoch hält er es nicht für ausgeschlossen, dass durch die Implantation Aspekte der Persönlichkeit des Patienten beeinflusst werden können und weist darauf hin, dass solche Veränderungen der Persönlichkeit sowohl erwünscht als auch unerwünscht sein können. Diese ließen sich beim Menschen methodisch nicht von der Wesensveränderung, die im Rahmen des Krankheitsverlaufs eintritt, unterscheiden. Sollten Persönlichkeitsveränderungen überhaupt auftreten, wären sie seiner Ansicht nach wahrscheinlich nur sehr subtil [ibid.].

Jedoch bestehen teilweise Befürchtungen, dass durch den Eingriff in das Gehirn die personale Identität des Menschen gefährdet wird [z.B. Linke 1993]. Der Neurophysiologe D. Linke erachtet eine Veränderung durch die Hirngewebestransplantation durchaus für möglich [Linke 1993, z. B. 32-34, 45]. Als Argument hierfür führt er die Untrennbarkeit motorischer Zentren und geistiger Funktionen an [Linke 1993, 26]. Er befürchtet, durch die Implantation des fetalen Gewebes könne beispielsweise das Lächeln „seinen lebendigen Kern verlieren und seine Substanz aufgeben“ [Linke 1993, 12] und letztendlich darin resultieren, dass nicht mehr der Patient selbst lächle, sondern eine fremde Person [Linke 1993, 14]. Durch die Implantation von Hirngewebe eines anderen Individuums könne „eine Art Kernfusion der Personensubstrate“ resultieren [Linke 1993, 45]. Weiter befürchtet D. Linke, dass Hirngewebetransplantationen irgendwann nicht nur bei neurologischen Erkrankungen Anwendung finden, sondern auch gegen den Alterungsprozess eingesetzt werden und somit durch die wiederkehrende Implantation

frischen Hirngewebes „alle früheren Hoffnungen auf Unsterblichkeit, auf Auferweckung und Wiedergeburt“ ein realistisches Ziel erhielten [Linke 1993, 23].

Betrachtet man die Neurotransplantation aus John Lockes Perspektive, der die Kontinuität des Bewusstseins als Identitätskriterium erachtet, so müssten Veränderungen der Gedächtnisfunktionen im Rahmen der Operation die Identität des Patienten gefährden. Jedoch ist das Bewusstsein in Form von Erinnerungen auch bei Patienten mit einer Demenzerkrankung, Patienten mit einer retrograden Amnesie und komatösen Patienten beeinträchtigt oder gar nicht mehr vorhanden. Den Überlegungen von John Locke zufolge müsste auch bei diesen Patienten aufgrund ihrer fehlenden Kontinuität des Bewusstseins von einem Verlust der personalen Identität ausgegangen werden.

Vertritt man ein physisches Kriterium wie beispielsweise B. Williams, dessen Konzept ebenfalls in Kapitel drei vorgestellt wurde, stellt sich die Frage, ob es bestimmte Teile des Körpers gibt, die für den Erhalt der personalen Identität konstitutiv sind. Die raumzeitliche Kontinuität des Körpers einer Person ist für Williams von großer Bedeutung [Hildt 1996, 139, 140]. Körperliche Veränderungen, die mit einer Neurotransplantation einhergehen und weiterhin die Zuordnung einer Person zu einem bestimmten Körper durch äußere Beobachter erlauben, müssten als unproblematisch betrachtet werden [ibid.]. Als problematisch hingegen erscheinen vor allem Veränderungen des Gesichtsbereichs, da bei Williams die Art und Ausprägung der Gesichtszüge zu den zentralen körperlichen Kriterien bei der Identifizierung einer Person zählen [ibid., Hildt 1996, 145, Williams 1978, 25]. Zudem dürften aus seiner Sicht Eingriffe als unerwünscht gelten, die mit einem Verlust oder einer umfassenden Veränderung ganzer Körperteile einhergehen und somit seiner Ansicht nach die personale Identität gefährden [Friedrich 2013, 46]. Komplette Verluste der Identität können jedoch gemäß des Körperkriteriums kaum angenommen werden, solange der Identität stiftende Körper am Leben ist [ibid., 48].

D. Parfit würde im Zusammenhang mit zellulären Transplantationen und Folgen für die Identität des Patienten wohl auf die zentrale Bedeutung der „Relation R“ verweisen. Wie im dritten Kapitel vorgestellt, handelt es sich dabei um die Annahme einer psychologischen Konnektivität (bestimmte direkte psychologische Verknüpfungen) und eine psychologische Kontinuität [Parfit 1984, 206, 215]. Bei der psychischen

Konnektivität handelt es sich um das Vorhandensein direkter psychischer Verbindungen, wie beispielsweise der Verbindung zwischen einem Ereignis und der späteren Erinnerung an dieses Erlebnis [Hildt 2012, 48]. Die psychische Kontinuität beschreibt Parfit als sich überlappende Ketten starker Konnektivität [Parfit 1984, 206]. Diese könnten weiterhin bestehen, auch wenn wie im Falle einer Amnesie die psychologische Konnektivität verloren gegangen sei [Friedrich 2013, 60]. Bezüglich des Bestehens von Kontinuität verweist Parfit darauf, dass er die „weiteste“ Version vertritt, wonach jede Ursache zulässig ist [Parfit 1984, 207, 215]. Dies bedeutet, dass beispielsweise nicht wie bei der „engen Version“ nur die „normale Ursache“ zulässig ist, also das Gehirn, sondern jede Ursache als zulässig betrachtet wird [Goldstein 2012, 147, 148].

Durch die Neurotransplantation wird Einfluss auf bestehende neuronale Netzwerke genommen und psychologische Veränderungen sind möglich. Hierbei dürften zum einen das Ausmaß des Transplantats und die Zahl übertragener Zellen von Bedeutung sein, zum anderen auch die funktionelle Relevanz der betroffenen Zielareale für die psychologischen Eigenschaften des Patienten [Goldstein 2012, 174, 175]. Analog zu den Spektrum-Fällen Parfits (vergleiche Punkt 3.3. der vorliegenden Arbeit) dürfte sich damit ein Spektrum psychologischer Veränderungen durch die neuronale Transplantation ergeben, wobei das Ausmaß psychologischer Veränderungen und der Grad der veränderten persönlichkeitsrelevanten Strukturen einer großen Bandbreite unterliegt [ibid., 175]. Wenn das Kriterium der psychischen Kontinuität gewährleistet ist, ist für Parfit der Eingriff zu rechtfertigen.

Eine Veränderung der Identität erscheint nur in Extremfällen wahrscheinlich, beispielsweise wenn besonders persönlichkeitsrelevante Areale des Gehirns in größerem Umfang verändert werden [ibid., 178]. In den Grenzfällen des mittleren Spektrums kann die Frage nach der Identität nicht beantwortet werden. Am Ende des Spektrums würde wohl das Auslöschen der ursprünglichen Person und die Erschaffung einer völlig neuen Person stehen [ibid., 178, 179]. Daraus folgt jedoch nicht unbedingt der Tod des Patienten, vielmehr würde Parfit dafür argumentieren, dass die betroffene Person zumindest partiell überlebt haben könnte [ibid., 179].

Wenn man die Position vertritt, die Identität des Menschen sei an das Gehirn gebunden, so stellt sich Frage, *wie viel* von einem Gehirn erhalten bleiben muss, damit es *dasselbe Gehirn* bleibt [Birnbacher 2006, 280, Hervorhebung durch den Verfasser].

D. Birnbacher kommt zu dem Schluss, dass hierbei nicht die Masse oder die Anzahl der Funktionen des Gehirns entscheidend ist, sondern die *Bedeutung* der durch den Eingriff ausgefallenen oder veränderten Gehirnfunktionen [ibid.] Er stellt sich die Frage, wo der Umschlagspunkt liegen könne, wenn beispielsweise wie in einer von Parfit entwickelten Fallkonstellation nur einige wenige individuell bedeutsame Funktionen des Gehirns verändert wurden [Birnbacher 2006, 281]. In diesem Zusammenhang weist er darauf hin, dass der Begriff und die Kriterien der Personenidentität begriffliche Instrumente darstellen, die zwar regelmäßige Phänomene ordnen, erklären und deuten können, diese Werkzeuge jedoch nicht bei jeder begrifflichen „exotischen“ Möglichkeit funktionieren. Dadurch, dass immer mehr ursprünglich „exotische“ Möglichkeiten durch den Fortschritt zur Normalität werden, rechnet D. Birnbacher mit Symptomen der Überforderung der begrifflichen Werkzeuge und sieht am – noch fernen – Horizont der Hirngewebetransplantationen eine Abzeichnung der *Unschärfe* der herkömmlichen Identitätskriterien, die neue Festlegungen erfordern werde [Birnbacher 2006, 281, 282, Hervorhebungen durch den Verfasser].

D. Birnbacher stellt weiter fest, dass Persönlichkeitsveränderungen durch Hirngewebetransplantationen häufig geradezu angestrebt werden – ebenso wie dies auch bei zahlreichen psychiatrischen und psychotherapeutischen Behandlungen der Fall sei [ibid., 287]. Als ethische Leitprinzipien für Eingriffe, bei denen Veränderungen der Persönlichkeit ein Ziel oder ein Risiko darstellen, misst er dem Prinzip der Autonomiewahrung, dem Prinzip der Fürsorge und im Sonderfall bei der Therapie von Trieb- und Gewalttätern zusätzlich dem Prinzip der Schadensverhinderung zentrale Bedeutung bei. Seiner Ansicht nach muss der Patient - nach ausführlicher Aufklärung und umfassender Information - über Alternativen entscheiden, ob er die potentiellen Veränderungen in Kauf nehmen möchte oder nicht. Auch könne nur der Patient selbst eine Bewertung bezüglich seiner Lebensqualität treffen [Birnbacher 2006, 288].

4.1.2 Stammzellen

4.1.2.1 Embryonale Stammzellen

Die Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen für Forschungs- und Therapie Zwecke ist im Allgemeinen mit erheblichen ethischen Problemen verbunden²⁶. Auch in diesem Bereich wird die Frage diskutiert, welche Folgen das Einbringen des fremden Gewebes in das Empfängerhirn für die Identität mit sich bringt. D. Birnbacher verweist auch bei diesem Verfahren darauf, dass die Menge der transplantierten Stammzellen zu gering sei, um zu einer Veränderung der gesamten Identität des Gehirns zu führen [Birnbacher 2009; zitiert nach Goldstein 2012, 25].

Mit dem Ziel, das Entwicklungs- und Regenerationspotential menschlicher Stammzellen weiter zu untersuchen, werden die Stammzellen teilweise in pränatale Tiermodelle transplantiert. Dieses Vorgehen wird hinsichtlich ethischer Gesichtspunkte ebenfalls kontrovers diskutiert. [vgl. Greene et al. 2005, Karpowicz et al. 2004]. Es stellt sich unter anderem die Frage, ob durch die Transplantation menschlicher Zellen in das Tiermodell eventuell Chimären mit menschenähnlicher Hirnfunktionen entstehen könnten [Karpowicz et al. 2004]. Um einen Transfer menschlicher Merkmale zu verhindern, entwickelte eine internationale Expertenkommission die Vorgabe, dass das Verhältnis der implantierten Zellen zu der Größe des Empfängerhirns zu beachten sei und das Entwicklungsstadium, die Empfänger-Spezies, die Größe des Gehirns, der Implantationsort, sowie die Pathologie des tierischen Empfängerhirns ebenfalls zu berücksichtigen seien [Greene et al. 2005]. Bei Tieren, die eine große funktionelle oder morphologische Ähnlichkeit zum Menschen aufweisen, sollte eine Transplantation der menschlichen embryonalen Zellen erst zu einem späteren embryonalen Entwicklungszeitpunkt erfolgen, wenn die neuronalen Netzwerke des Empfängertiers sich bereits soweit ausgebildet haben, dass die menschlichen Zellen keinen störenden Einfluss ausüben können [Karpowicz et al. 2004].

²⁶ Kontrovers diskutiert werden dabei unter anderem der moralische Status des Embryos [vgl. z.B. Clausen 2006 und Badura-Lotter 2005, 252-256], das Verfahren des therapeutischen Klonens [z.B. Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften 2017] sowie der moralische Status von geklonten Embryonen [vgl. z.B. Clausen 2006 und Clausen 2010b].

4.1.2.2 Induzierte pluripotente Stammzellen

Auch die Forschung mit iPS-Zellen geht mit ethischen Problemen einher²⁷. Vorteile durch den Einsatz von iPS-Zellen werden unter anderem darin gesehen, dass sie direkt vom Patienten gewonnen werden könnten und somit eine Züchtung patienten-spezifischer Zelllinien möglich wäre. Da es sich um eine Transplantation körpereigener Zellen handelt, wäre im Anschluss keine Abstoßungsreaktion zu erwarten. Im Falle, dass die Zellen tatsächlich von dem Patienten selbst generiert würden, könnte auch bzgl. der Frage nach einer Veränderung der Identität/Persönlichkeit ein direkter Persönlichkeitstransfer von dem Donor auf den Empfänger ausgeschlossen werden. Jedoch würde auch in diesem Falle zusätzliches Material in das Gehirn der betroffenen Person implantiert werden, wodurch sich möglicherweise die Hirnstruktur und oder die Hirnfunktion verändern könnte. Der Nobelpreisträger Yamanaka äußerte Bedenken, dass die iPS-Zellen zur Erzeugung von Gameten im Bereich der Reproduktionsmedizin verwendet werden könnten [Cyranoski 2008]. Da die iPS-Zellen vergleichsweise einfach herzustellen sind, könnte es sich zudem als schwierig erweisen, diesbezügliche Studien und Experimente zu überwachen [ibid.].

Auch aus iPS-Zellen können beispielsweise menschliche Chimären erzeugt werden, was kürzlich im Rahmen einer Studie bestätigt wurde. Die Forschergruppe um den spanischen Wissenschaftler Juan Carlos Izpisua Belmonte injizierte menschliche iPS-Zellen in Schweineembryonen und implantierten die chimären Embryonen anschließend in porcine Gebärmütter [vgl. Wu et al. 2017]. Nach spätestens 28 Tagen wurde die Schwangerschaft der Schweine beendet und die Embryonen getötet. Der menschliche Anteil betrug bei den chimären Embryonen ca. 1:100.000 Zellen [ibid.]. Bei chimären Organismen aus Mensch und Tier ist unklar, welche Bewusstseinsmerkmale diese ausprägen würden und es ist fraglich, welcher moralische Status ihnen zuzusprechen wäre. Es stellt sich außerdem die Frage, ob es sich bei den teils menschlichen, teils tierischen Wesen hinsichtlich ihres moralischen Status eher um Tiere oder eher um Menschen handelt oder sogar um nichts von beidem [Clausen 2011a, 99].

²⁷ Unter anderem werden beispielsweise der moralische Status der iPS-Zellen, deren Potentialität und die Möglichkeit gefährlicher Anwendungsbereiche kontrovers diskutiert [vgl. z.B. Devolder 2009, Denker 2009].

Da bislang auf diese Fragen keine Antworten vorliegen, wird einerseits vorgeschlagen, auf das Herstellen solcher Wesen zu verzichten, andererseits könnte aber auch der moralische Status der chimären Wesen durch Diskussion festgelegt werden, was eine moralische Basis für die Argumentation pro und contra schaffen könnte, ob, wann und welche Forschung mit Chimären ethisch gerechtfertigt sein könnte [ibid.].

Der deutsche Ethikrat legt in einer Stellungnahme zum Thema Mensch-Tier-Mischwesen in der Forschung dar, dass bei nah verwandten Arten, wie beispielsweise bei Mensch und Affe, das Generieren von Chimären im frühembryonalen Stadium unterlassen werden sollte [Deutscher Ethikrat 2011, 116, 117]. Nach dem aktuellen Wissenstand werde zwar die Funktion der eingesetzten Zellen hauptsächlich vom Empfängerhirn vorgegeben, jedoch könne bei einer hohen Inkorporationsrate von differenzierungsfähigen Zellen Interaktion mit dem Empfängerewebe nicht ausgeschlossen werden [ibid.]. Dies könne Einfluss auf die Umgebung der Zellen haben und zu einer Neuordnung der umgebenden Schaltkreise führen. Die Art dieser Veränderungen sei nicht bekannt [ibid.].

Zudem werden in der intensiven begleitenden ethischen Debatte Fragen bezüglich des Tierschutzes/der Tierethik diskutiert [z.B. Hyun 2016]. Auch aus medizinischer Sicht ist dieser Eingriff mit erheblichen Problemen verbunden – beispielsweise stellt sich wie bei der Xenotransplantation, die im Anschluss vorgestellt wird, die Frage nach der eventuellen Übertragung von Retroviren oder anderen Krankheitserregern, die in den menschlichen Körper eingebracht werden könnten. Auch bei der Verwendung von iPS-Zellen sind noch weiterhin Forschungsanstrengungen erforderlich, um möglicherweise Therapieverfahren für eine medizinische Anwendung entwickeln zu können [Lindvall/Kokaia 2010]. Jedoch scheinen erste klinische Studien mit iPS-Zellen bei Parkinson-Patienten nicht in allzu weiter Ferne zu liegen.

4.1.3 Xenotransplantation

Ähnlich wie bei der Transplantation menschlichen Fetalgewebes stellt sich bei der zellulären Xenotransplantation die Frage nach einer möglichen Veränderung der Identität des Empfängers. Im Gegensatz zu der oben vorgestellten fetalen Gewebetransplantation und den humanen Stammzellen kommt hinzu, dass das zu transplantierende Zellmaterial von einem nicht menschlichen Wesen stammt. Es bleibt offen, ob bei dem Eingriff

tierische Charakteristika in das Bewusstsein des menschlichen Empfängers eingesetzt werden und die transplantierten Patienten eine Chimären-Identität aufweisen.

E. Hildt erachtet einen direkten Transfer von Persönlichkeitseigenschaften des Donors auf den menschlichen Empfänger bei der Hirngewebetransplantation sowohl menschlicher als auch tierischer Zellen als sehr unwahrscheinlich [Hildt 1999, 267]. Zwar wurde in einer Studie am Tiermodell nach der Transplantation von embryonalem Hirngewebe in die Embryonen einer anderen Spezies eine Übertragung bestimmter Merkmale beim Empfängertier festgestellt [Balaban 1997]²⁸, jedoch wird in den meisten Publikationen eine solch umfassende Integration des implantierten Gewebes in das Empfängerhirn bei adulten Parkinson-Patienten nicht für wahrscheinlich angesehen [Engels 2001, 191, Hildt 1999, 267]. Zudem weist E.-M. Engels darauf hin, dass die verwendeten porcinen Neuronen dieselbe Funktion aufweisen wie die menschlichen Nervenzellen, nämlich die Dopamin-Ausschüttung, insbesondere, wenn die Zellen in die dafür entsprechende Hirnregion implantiert werden [Engels 2001, 191].

Als ein weiteres Argument gegen die Übertragung charakteristischer mentaler Merkmale führt E.-M. Engels Studien am Tiermodell an, bei denen die bemerkenswerte Plastizität und morphologische Übereinstimmung von Neuronen unterschiedlicher Säugetierarten belegt wurde und dass das adulte Gehirn somit in der Lage sein müsste, die implantierten Zellen so zu beeinflussen, dass diese im Empfängerorganismus die erforderlichen Funktionen erfüllen [z.B. Isacson et al. 1995, Deacon et al. 1997]. Eine größere Veränderung der Persönlichkeit durch die xenogene Transplantation hält E.-M. Engels für weniger wahrscheinlich, sie verweist jedoch darauf, dass eine Aussage bezüglich möglicher Persönlichkeitsveränderungen durch die Xenotransplantation nicht getroffen werden kann, da diese bislang so gut wie gar nicht untersucht wurden [Engels 2001, 192].

M. Stier geht davon aus, dass, wenn nach der Transplantation von allogenem oder xenogenem Hirngewebe eine Persönlichkeitsveränderung auftreten sollte, dies eher auf die Veränderung des Transmitterhaushalts zurückzuführen sei [Stier 2006, 219]. Er weist jedoch darauf hin, dass dieser Effekt ebenfalls durch bestimmte

²⁸ In dieser Studie wurde bei Hühnerembryonen embryonales Hirngewebe von Wachteln implantiert, worauf sich bei den transplantierten Hühnern einige Verhaltensweisen beobachten ließen, die für Wachteln spezifisch sind [Balaban 1997].

Antiparkinsonmedikamente hervorgerufen werden kann, die wiederum einen erheblichen Einfluss auf den mentalen Zustand des Patienten nehmen können.

Bezüglich der Frage nach Veränderungen der Identität/ der Persönlichkeit erscheint es unwahrscheinlich, dass bei den vorgestellten zellulären therapeutischen Eingriffen die Mikroimplantate ein vollständig neues Gehirn mit einem neuen Set neuronaler Schaltkreise erschaffen würden und eine andere – bzw. bei der Neurotransplantation tierischer Zellen eine nicht-menschliche – Identität herbeigeführt werden würde [Merkel et al. 2007, 103]. Subtile Veränderungen der Persönlichkeit werden jedoch als möglich erachtet [ibid., 428]. Dennoch gelangen R. Merkel und Koautoren zu dem Schluss, dass die Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Tendenz nach positiv ausfallen dürfte [ibid.]. Eine besondere Stellung nimmt das Herstellen von Chimären zwischen Mensch und Tier ein. Hier ist zum aktuellen Zeitpunkt unklar, mit welchen psychologischen und physischen Merkmalen bei Mensch-Tier-Chimären zu rechnen und welcher moralische Status diesen zuzusprechen wäre.

4.2 Die tiefe Hirnstimulation

4.2.1 Anwendung bei neurologischen Erkrankungen

Insgesamt fällt auf, dass die Studien, die sich mit der Kognition, dem Verhalten und den psychischen Effekten nach der Intervention befassen, sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigen. Hierfür werden verschiedene Gründe angeführt. Müller und Christen weisen im Rahmen einer Metaanalyse darauf hin, dass bei der Mehrheit der untersuchten klinischen Studien zu kleine Fallzahlen, fehlende standardisierte Bewertungsmethoden sowie ein Mangel an Kontrollgruppen auffielen [Müller und Christen 2010, 780]. Jens Volkmann legt dar, dass eine große Zahl von Fallstudien und Beschreibungen kleinerer Kohorten von Verhaltensänderungen nach der Stimulation des Nucleus subthalamicus berichteten, sich für diese jedoch in prospektiven und kontrollierten Studien mit standardisierten Untersuchungsinstrumenten keine Belege fanden [Volkmann 2016, 28, 29]. Seiner Ansicht nach schließen sich diese Ergebnisse jedoch nicht gegenseitig aus – da das Design klinischer Studien auf den Nachweis konsistenter Gruppenunterschiede mit Hilfe von Skalen und Scores angelegt sei, könnten seltene oder entgegengesetzte Verhaltensweisen in der Gesamtvarianz untergehen [Volkmann et al. 2010].

H. Krug zeigt in ihrem Artikel „Das Unzufriedenheitsparadox in der Therapie mit tiefer Hirnstimulation“ auf, dass das Therapieverfahren ihrer Ansicht nach Potenzial für die Entstehung eines Unzufriedenheitsparadoxons berge [Krug 2012]. Unter einem Unzufriedenheitsdilemma oder Unzufriedenheitsparadoxon versteht man in der Medizin das Phänomen, dass Patienten trotz objektivierbarer positiver Erfolgsparametern unzufrieden mit dem Ergebnis einer medizinischen Therapie sind [ibid.]. Das Unzufriedenheitsparadoxon kann einerseits auf ein missverstandenes oder unzureichendes ärztliches Aufklärungsgespräch zurückzuführen sein, nach Ansicht der Autorin liegt dem Unzufriedenheitsdilemma in seinem eigentlichen Sinne jedoch der Unterschied zwischen den objektiven und subjektiven Erfolgsparametern bezüglich der Bewertung des Therapieerfolgs zugrunde. Zudem könnten Veränderungen, die als Persönlichkeitsveränderungen wahrgenommen werden, das Auftreten eines Unzufriedenheitsparadoxons begünstigen [ibid.]. Auch die Wiedererlangung der Mobilität und die damit verbundene neue Lebenssituation könnten als Erklärungsansatz herangezogen werden [Witt et al. 2012, 222]. In einer Ehe können Veränderungen der Rollenverteilung resultieren – der Patient erlangt wieder eine größere Autonomie, was dazu führen kann, dass der Ehepartner sich überflüssig fühlt [Frings 2015, 213]. Zudem herrscht nicht immer Einigkeit darüber, ob bestimmte Folgen der Behandlung positiv oder negativ einzuschätzen sind. Dabei gelangen manchmal besonders Patienten und Angehörige zu divergenten Bewertungen [Müller/ Christen 2010, 780].

In der Studie von Agid et al. mit dem Titel „Neurosurgery in Parkinson’s disease: the doctor is happy, the patient less so?“, zeigte sich, dass bereits vor der Operation bestehende Eheprobleme postoperativ im Allgemeinen zunahmten [Agid et al. 2006, 412]. Dabei konnten im Wesentlichen zwei Szenarien identifiziert werden: in einigen Fällen lehnten die Patienten ihren Angehörigen ab, da sie ihre Autonomie wiederentdeckten und sich „geheilt“ fühlten. Die Angehörigen waren von dieser plötzlichen Veränderung überrascht und hatten Schwierigkeiten, ihre Rolle als pflegende Person und das bestehende Abhängigkeitsverhältnis aufzugeben [ibid.]. In anderen Fällen erwarteten die Ehepartner, dass der Patient nach dem Eingriff zu einem normalen Leben zurückkehren würde und waren enttäuscht, dass keine Verhaltensveränderung eintrat. Dabei gestaltete es sich für die operierte Person als schwierig, dem Partner zu verdeutlichen, dass trotz

erfolgreich verlaufener Operation das Führen eines selbstbestimmten Lebens nicht möglich war [ibid.].

Ein Problem bei der ethischen Betrachtung der Nebenwirkungen nach tiefer Hirnstimulation stellt außerdem die Schwierigkeit dar, zwischen stimulations- oder medikamentös bedingten Effekten sowie Veränderungen, die mit der Krankheit selbst einhergehen, zu unterscheiden. Ein weiterer Punkt, der sich im Zusammenhang mit der ethischen Betrachtung dieses Verfahrens ergibt, ist die Frage, was genau eigentlich untersucht werden soll, um Veränderungen der Identität oder der Persönlichkeit zu erfassen. Wie in Kapitel drei ersichtlich wurde, existieren bislang keine eindeutigen Konzepte bezüglich der Definition von Identität und Persönlichkeit. Somit gestaltet sich auch das Erfassen von Veränderungen der Identität, der Persönlichkeit, von Wesens- und Charakterzügen als sehr schwierig und stellt ein komplexes Problem dar. Philosophische und psychologische Konzepte, verschiedene Begriffsebenen, unterschiedliche Disziplinen, durch den Krankheitsverlauf bedingte neuropsychiatrische Veränderungen und andere Einflussfaktoren müssen dabei in Einklang gebracht oder zumindest berücksichtigt werden. Die Entwicklung standardisierter Untersuchungsmethoden zur Erfassung von Veränderungen des „Wesens“, der „Identität“ und/oder „Persönlichkeit“ stellt eine sehr große Herausforderung dar.

Auch K. Witt und Kollegen befassen sich in ihrer Publikation „Tiefe Hirnstimulation und personale Identität – Was sollten wir messen?“ mit dieser Problematik [Witt et al. 2012]. Die Auswirkungen der Stimulation auf die Identität des Patienten seien bisher nicht ausreichend erforscht. Häufig liege kein Konsens darüber vor, was unter Veränderungen der Identität im Kontext mit der tiefen Hirnstimulation zu verstehen sei. Das führe dazu, dass auch keine Einigkeit darüber bestehe, was den eigentlichen Fokus der Messung darstellen solle und auf welche Weise Veränderungen der Identität erhoben werden sollten. Zudem verweisen K. Witt und Koautoren auf die problematische Gleichsetzung der Begriffe Identität und Persönlichkeit bei vielen Autoren [Witt et al. 2012, 222].

Das in Kapitel drei vorgestellte Fünffaktorenmodell, das ein etabliertes dimensionales Modell der Persönlichkeitspsychologie darstellt, ist nach Ansicht von Witt et al. in bestimmten Fällen nicht geeignet, um Effekte des Eingriffs auf die individuelle Identität sowie auf Veränderungen des Lebensinhalts, zu erfassen [ibid.]. Um Veränderungen der

individuellen Identität zu untersuchen, bedarf es ihrer Ansicht nach eines geeigneten Studiendesigns, wie z. B. einer Kombination von Standardtests mit halbstrukturierten Interviews von Patienten und deren Angehörigen [ibid., 225].

In einer Studie von G. Northoff wurden zwei Parkinson-Patienten, die eine Hirngewebetransplantation und drei Parkinson-Patienten, die eine THS erhalten hatten, prä- und postoperativ mittels standardisierter Interviews, die sich an den Identitätskriterien von D. Parfit und T. Nagel orientierten, befragt [Northoff 2004, 332]. Zu den gleichen Zeitpunkten erfolgte neben einer weiteren Untersuchung ein Persönlichkeitstest (die deutsche Version des Minnesota Multiphasic Personality Inventory) [ibid.]. Hierbei zeigte sich, dass die operierten Patienten nicht über Identitätsveränderungen berichteten, sich in den Tests aber Veränderungen bestimmter Persönlichkeitsdimensionen zeigten [ibid., 334]. G. Northoff weist darauf hin, dass die Ergebnisse die Wichtigkeit der Unterscheidung der Begriffe „Identität“ und „Persönlichkeit“ unterstreichen, bemerkt jedoch, dass auch Identitätsveränderungen nicht grundsätzlich auszuschließen seien [ibid., 334, 335].

Jan Goldstein weist auf einige wesentliche Einschränkungen dieser Studie hin und stellt unter anderem die Frage, ob die Patienten Identität wirklich in genau dem Sinne auffassen, mit dem die Philosophie operiert [Goldstein 2012, 27]. Es ist somit fraglich, ob es den Patienten durch die standardisierte Form des Interviews gelungen ist, zwischen dem vorphilosophischen, von Alltagskonzepten beeinflussten Verständnis von Identität und der abstrakten, philosophischen Verwendung des Begriffs hinreichend zu differenzieren [Goldstein 2012, 27]. Eventuell konnten Veränderungen der Identität auf diese Weise nicht erfasst und abgebildet werden.

4.2.1.1 Ethische Diskussion der tiefen Hirnstimulation und Vorstellung einiger Lösungsvorschläge

U. Wiesing kommt zu dem Schluss, dass die unerwünschten Effekte der tiefen Hirnstimulation bei Parkinson-Patienten mit Ausnahme der Schäden durch die Operation im Vergleich zu dem Gewinn an Beweglichkeit und Lebensqualität bisher meist akzeptabel waren [Wiesing 2010, 103]. Zudem ließen sich unerwünschte Wirkungen in Bezug auf die Persönlichkeit auch bei Psychopharmakastudien nicht ausschließen [ibid.].

S. Müller vertritt die Ansicht, dass lediglich die Tatsache des Auftretens von Veränderungen der Persönlichkeit bei der tiefen Hirnstimulation kein Argument gegen dieses Verfahren darstelle [Müller 2010, 129]. Einerseits verändere sich auch im Rahmen der Parkinson-Erkrankung die Persönlichkeit vieler Patienten und andererseits sei es nicht ersichtlich, aus welchem Grund die Persönlichkeit zum Zeitpunkt des möglichen Neurostimulation-Beginns prinzipiell schützenswert sein solle.

Bezüglich der Klärung von Fragen der personalen Identität haben in den letzten zwei Jahrzehnten narrative Theorien zunehmend an Bedeutung gewonnen [Galert 2016, 146]. Narrative Ansätze gehen davon aus, dass Sprache bei der Konstruktion dessen, was wir als Wirklichkeit empfinden, eine wesentliche Rolle einnimmt und sich nicht von der menschlichen Wahrnehmung der Welt trennen lässt [Becker 2014, 157]. Die sprachliche Erfassung und Konstruktion von Wirklichkeit erfolgt in Form von narrativen Strukturen [ibid.]. Anhand der Erzählung, dem Narrativ, berichtet das Subjekt über sein Leben, seine Geschichten und konstituiert seine eigene Identität²⁹.

M. Schechtman, die eine bekannte Version der narrativen Identität entwickelt hat, kritisiert, dass die traditionellen philosophischen Theorien ein statisches Bild des Selbst und der Identität vermitteln [Schechtman 2010, 137]. Sie betont die dynamische Form des identitätskonstituierenden Narrativs: „[...] *the psychological forces constituting identity are dynamic and active – things a person **does** – rather than static and passive features she **has**.*“ [Schechtman 2007, 117, Hervorhebung durch die Verfasserin]. Die psychischen Effekte der tiefen Hirnstimulation könnten zwar aufgrund des plötzlichen Auftretens und der tiefgreifenden Art der Veränderung die Kontinuität des narrativen Flusses unterbrechen und somit die Identität gefährden, jedoch ließen sich längerfristig auch Episoden von narrativen Unterbrüchen in eine kohärente Lebensgeschichte integrieren [Schechtman 2010, 138, Galert 2016, 152]. Die einzige plausible Erklärung für den Unterbruch des narrativen Flusses stelle die direkte Stimulation des Gehirns dar [Schechtman 2010, 137]. Wichtig sei, eine narrative Kohärenz beizubehalten, so dass die durch den Eingriff bewirkte Veränderung vor dem Hintergrund der übergeordneten narrativen Sinnstrukturen des Patienten von dem Patienten und seinen Bezugspersonen

²⁹ Einen Überblick über verschiedene narrative Ansätze findet sich z.B. in Schechtman 2011.

als stimmig und selbstbestimmt empfunden werden [Schechtman 2010, 138, Galert 2016, 152].

F. Baylis schlägt einen relationalen Ansatz personaler Identität vor [Baylis 2013]. Sie betont die Einbettung sozialer, kultureller, politischer und historischer kommunikativer Prozesse des autobiographischen Narrativs [ibid., 517]. Bei diesem Ansatz werden die erlebten Erfahrungen eines Individuums in dessen autobiographische Erzählung integriert, wobei ein Gleichgewicht zwischen der Selbst- und der Fremdwahrnehmung erzielt werden soll [ibid., 518]. Unter der Annahme, dass die personale Identität unter dynamischen, narrativen und relationalen Gesichtspunkten betrachtet wird sowie unter der Bedingung, dass personale Identität und Persönlichkeit nicht gleichgesetzt werden, erachtet die Bioethikerin die Aussage, die tiefe Hirnstimulation stelle eine Bedrohung für die personale Identität dar, als problematisch. Anhand von Selbsterzählungen („self-narratives“) untersucht sie die Wahrnehmung des dislozierten Selbst („dislocated self“) von Parkinson-Patienten nach tiefer Hirnstimulation. Veränderungen von Charaktereigenschaften oder wesentlichen Neigungen würden ihrer Ansicht nach nur dann eine schwerwiegende Bedrohung der personalen Identität darstellen, wenn man eine statische Auffassung personaler Identität vertrete. Als wahre Bedrohung der persönlichen Identität erachtet F. Baylis jedoch nicht die tiefe Hirnstimulation, sondern vielmehr die gesellschaftliche Diskriminierung von Menschen mit motorischen oder anderen Einschränkungen. In dem Fall, dass eine Person durch die tiefe Hirnstimulation die Fähigkeit verliere, zu einer sinnvollen Autorenschaft des eigenen Lebens beizutragen, könne es allerdings richtig sein, von einer Bedrohung der personalen Identität zu sprechen [ibid., 525].

F. Kraemer weist hinsichtlich der philosophischen, ethischen und medizinischen Betrachtung der Thematik auf die Bedeutung der Konzepte der Authentizität und der Entfremdung hin und fordert eine weitere Untersuchung der Relevanz dieser Konzepte [Kraemer 2013]. Sie vermutet, dass im Kontext der THS die Erfahrung von Entfremdung und Authentizität variiert. Für einige Patienten können ihrer Ansicht nach durch den Eingriff Entfremdungsgefühle entstehen, weil sie sich nicht mehr wie sich selbst fühlen. Andererseits hätten Patienten aber auch berichtet, sich gerade durch den Eingriff wieder

authentisch zu fühlen und retrospektiv ihr Leben mit der Parkinson-Erkrankung vor der Intervention als fremd zu betrachten [ibid.].

R. Merkel und Koautoren sind der Ansicht, dass bei den neuartigen Methoden, die in Bezug auf Eingriffe am Gehirn angewandt werden (beispielsweise auf dem Gebiet der Psychopharmakologie, Neurotransplantation und tiefen Hirnstimulation) die Entscheidung bezüglich der Annehmbarkeit einer möglichen Veränderung auf der Ebene der Persönlichkeit nur von dem Patienten selbst *vor* der Durchführung des Eingriffs getroffen werden könne [Merkel 2007, 394, Hervorhebung durch die Verfasser]. In jedem der Fälle solle eine exakte Aufklärung erfolgen und der Patient müsse für sich entscheiden, ob er das Risiko einer Persönlichkeitsveränderung als akzeptabel oder sogar wünschenswert erachte oder nicht. Wenn der Patient bereit sei, das Risiko einzugehen und die Intervention durchgeführt werde, müssten eventuelle Veränderungen seiner subjektiven Kriterien bezüglich des Ergebnisses nach dem Eingriff akzeptiert werden, wobei die neuen Kriterien den Maßstab hinsichtlich der Beurteilung des Wohlbefindens darstellen [Merkel 2007, 394].

M. Synofzik und T. Schlaepfer legen dar, dass sie das Konzept der Persönlichkeit und der Identität nicht als hilfreich erachten, um eine normative Orientierung zu gewinnen [Synofzik und Schlaepfer 2008, Synofzik 2007]. Dies begründen sie damit, dass kein allgemein anerkanntes Konzept von Persönlichkeit/Identität existiere, das in der klinischen Ethik unmittelbar anwendbar sei [ibid.]. Zudem sei es nicht klar, welche Eingriffe in welche neuronale Grundlage die „personale Identität“ auf welche Weise beeinträchtigten [Synofzik 2007, 2712, Hervorhebung durch den Verfasser]. Sie weisen darauf hin, dass bei der Anwendung der THS bei psychiatrischen Erkrankungen eine Veränderung von Persönlichkeitsaspekten das intendierte hauptsächliche Ergebnis darstelle, ebenso wie bei der psychopharmakologischen Therapie und bei psychotherapeutischen Interventionen [Synofzik und Schlaepfer 2008]. Für eine ethische Beurteilung bezüglich des Einsatzes der tiefen Hirnstimulation sowohl bei Bewegungsstörungen als auch bei psychiatrischen Erkrankungen schlagen sie alternativ die Anwendung der bioethischen Prinzipien von Wohltun, Nichtschaden und Autonomie vor. Die ethisch entscheidende Frage lautet für sie somit nicht, ob die tiefe Hirnstimulation die Persönlichkeit verändert oder nicht, „but whether it does so in a *good*

or bad way from the patient's very own perspective“ [Synofzik und Schläpfer 2008, Hervorhebungen im Original].

J. Clausen erachtet die Begriffe der Persönlichkeit und Identität bei der ethischen Beurteilung ebenfalls nicht als hilfreich [Clausen 2011b, Clausen 2014, 460]. Aus einer normativen Perspektive ist es seiner Ansicht nach von Bedeutung, zwischen unproblematischen und problematischen Veränderungen zu unterscheiden und letztere gegen positive Wirkungen abzuwägen. Auf diese Weise wandeln sich Fragen von Identität und Persönlichkeit in eine klassische Nutzen-Risiko-Analyse [Clausen 2011b]. Die Begriffe Persönlichkeit und personale Identität sind seiner Ansicht nach bei der ethischen Beurteilung nicht hilfreich und erschweren im Gegenteil sogar die Nutzen-Risiko-Abwägung [ibid.].

4.2.2 Die tiefe Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen

Die Anwendung der tiefen Hirnstimulation wirft vor allem bei der Anwendung psychiatrischer Erkrankungen zahlreiche ethische Fragen auf.

Dies spiegelt sich beispielsweise auch in der deutschen Laienpresse wider, wobei sich die am häufigsten diskutierten ethischen Probleme auf die Anwendung des Verfahrens bei psychisch erkrankten Menschen beziehen [Laryionava et al. 2010, 100]. Hierbei werden unter anderem die Aspekte Eingriff in die Identität, Bedrohung der Integrität und Unantastbarkeit des menschlichen Geistes, Veränderung der Persönlichkeit und möglicher Missbrauch/mögliche Manipulation von Menschen mit einer Neurostimulation angesprochen [ibid.]. T. Galert weist auf die besonders zahlreichen Veröffentlichungen in der medizinethischen Literatur hin, die sich mit der experimentellen Anwendung im Bereich psychiatrischer Erkrankungen befassen, auch wenn diese quantitativ einen weitaus geringeren Stellenwert aufweisen als bei dem Einsatz bei neurologischen Erkrankungen [Galert 2016, 64]. Es stellt sich die Frage, ob für die tiefe Hirnstimulation zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen im Vergleich zu neurologischen Krankheiten eine andere ethische Bewertung erforderlich sein könnte.

Laut U. Wiesing besteht bezüglich der Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen ein „Bedarf einer umsichtigen Forschung“ [Wiesing 2010, 103]. Seines Erachtens können bei der tiefen Hirnstimulation Bedenken in drei verschiedenen Bereichen geäußert werden: zum therapeutischen Ansatz selbst, zu

möglichen Nebenwirkungen sowie zur künftigen Entwicklung einer Psychochirurgie [ibid.]. Eine umfassende Aufklärung, eine sinnvolle Koordination der Forschung, eine Publikation aller – sowohl positiver als auch negativer – Ergebnisse und die Berücksichtigung strenger Vorsichtsmaßnahmen sind U. Wiesing zufolge bei der Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen demnach von zentraler Bedeutung [ibid.].

Der Einsatz und die Indikationsstellung der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit psychischen Erkrankungen erfordern vor dem historischen Hintergrund der Psychochirurgie und den Besonderheiten in ethischen Fragestellungen eine besondere Betrachtung [Arends et al. 2009]. Von der Lobotomie, die im ersten Kapitel vorgestellt wurde, unterscheidet sich die tiefe Hirnstimulation jedoch unter anderem in folgenden Punkten: im Gegensatz zur Lobotomie strebt diese eine reversible Hemmung kleinster Hirnstrukturen durch elektrischen Strom an, und es existieren zahlreiche Vorstellungen bezüglich der Wirkweise des Verfahrens [Frings 2015, 222, 223]. Zudem konnten die Effekte durch zahlreiche Studien und standardisierte Messmethoden belegt werden [ibid., 223], im Gegensatz zur Psychochirurgie existieren klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für das Verfahren [Synofzik und Schläpfer 2008]. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass der postoperative Therapieeffekt durch die Veränderung der Stimulationsparameter moduliert werden kann [Beeker 2014, 60].

Dennoch können auch bei der tiefen Hirnstimulation Veränderungen der Persönlichkeit auftreten, auch wenn diese nicht von so gravierendem Ausmaß sind wie bei den Lobotomien [Frings 2015, 223]. Im Gegensatz zur Psychochirurgie erhält der Patient jedoch vor dem Eingriff ausführliche Informationen sowohl über den Eingriff selbst und als auch über mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen und kann der Operation zustimmen oder diese ablehnen ³⁰. Bezüglich des Einflusses auf die Identität/die Persönlichkeit sieht sich das Verfahren mit einer Herausforderung konfrontiert – einerseits besteht die Befürchtung, dass der operative Eingriff Einfluss auf die Identität der Patienten nimmt – andererseits sollen durch die Neurostimulation ausgewählte

³⁰ Eine tabellarische Übersicht über die Unterschiede zwischen der frühen Psychochirurgie, der aktuell angewandten ablativen Chirurgie und der tiefen Hirnstimulation findet sich in Synofzik und Schläpfer 2008, 1513.

Aspekte der Persönlichkeit nachhaltig verändert werden, wobei diese beiden Ziele kaum miteinander in Einklang gebracht werden können [Beeker 2014, 145]. Da der Heilerfolg des Eingriffs mit der Veränderung bestimmter Persönlichkeitseigenschaften einhergeht, müsste der vollständige Erhalt der Persönlichkeit als Therapieversagen gelten und würde somit im Widerspruch zu den Intentionen von Arzt und Patient stehen [Beeker 2014, 152]. Auch das andere denkbare Extrem, ein Wechsel der Persönlichkeit des Patienten durch den Eingriff, bei dem die Individualität und Einmaligkeit der Person verloren ginge, wäre als schwere Komplikation zu werten und müsste in jedem Falle, wenn irgendwie möglich, rückgängig gemacht werden [ibid.]. Außerdem ist zu beachten, dass gerade auf dem Gebiet der Psychiatrie Patienten unter krankheitsbedingten Aspekten ihrer Identität, wie beispielsweise einem Waschwang leiden können, ohne dass sie selbst aus eigener Kraft in der Lage wären, dies zu verändern [Witt und Woopen 2014, 201]. Die Inanspruchnahme einer externen Hilfestellung in Form von tiefer Hirnstimulation, mit deren Zielen die Patienten sich selbst identifizieren können, scheint in diesem Kontext somit kein ethisch problematisches Ziel darzustellen [ibid., 202].

M. Synofzik sieht es als ethisch nicht begründbar, für die DBS bei psychiatrischen Erkrankungen von vornherein eine prinzipiell höhere ethische Problematik anzunehmen [Synofzik 2013]. Er weist darauf hin, dass die ethische Beurteilung stets im direkten Vergleich mit anderen gut bekannten Interventionen auf dem Gebiet der Neurologie und der Psychiatrie, wie beispielsweise den Psychopharmaka oder der Psychotherapie, zu erfolgen habe. Wie oben bereits vorgestellt, schlägt er vor, die weithin verbreiteten Kriterien der Biomedizin [Beauchamp und Childress 2013] anzuwenden. Vor jeder DBS-Operation und neuer Einstellung der DBS-Parameter sind seiner Ansicht nach der Nutzen, Schaden und die Patientenpräferenzen neu zu überprüfen [Synofzik 2013].

Im Kontext der klinischen Forschung stellt sich die Frage, wie weiter mit den Patienten verfahren werden soll, die im Rahmen einer Studie eine tiefe Hirnstimulation erhielten. Die BROADEN-Studie beispielsweise, in die ursprünglich 200 Probanden eingeschlossen werden sollten, wurde aufgrund eines fehlenden signifikanten Effekts bezüglich der Depression vorzeitig abgebrochen [Underwood 2017]. Jedoch möchten 44 der 90 behandelten Probanden die tiefe Hirnstimulation beibehalten [ibid.]. Über 30 Teilnehmer gaben an, sie würden auf die Behandlung ansprechen, was als ein Ansprechen

von mindesten 40 % auf einer Standard-Depressions-Skala definiert wurde [ibid.]. Bei 19 Patienten konnte gemäß dieser Skala eine vollständige Remission erzielt werden. Die Probanden hatten im Vorfeld eingewilligt, die finanzielle Verantwortung für den weiteren Erhalt des Apparats zu übernehmen, für den Fall, dass sie das Gerät behalten wollten [ibid.]. Helen Mayberg, die die Studie geleitet hatte, sorgt sich um die hohen Kosten, die auf die Patienten zukommen und spricht von einer „moralischen Verantwortung“, die sie für ihre früheren Patienten trage [ibid., Hervorhebung durch die Verfasserin]. Mittels Spendengeldern versucht sie, die Probanden finanziell zu unterstützen und setzt sich dafür ein, dass die Versicherungen für eine Behandlung von Depression aufkommen, die von der U.S. Food and Drug Administration nicht zugelassen ist [ibid.]. Bisher existieren keine eindeutig festgelegten, bindenden Leitlinien der National Institutes of Health, wie nach invasiven Gehirnoperationen hinsichtlich dieser Punkte vorzugehen ist [ibid.].

Weitere ethische Überlegungen stellen die Frage nach dem informed consent und der Status als Ultima-ratio-Therapie dar³¹. Bezüglich Ersterem stellt sich auch die Frage, ob das Einholen eines „informed consents“ wirklich möglich ist, da es sich oftmals um Patienten handelt, die über eine lange Zeitspanne hinweg unter einer sehr schlechten Lebensqualität gelitten haben und diese bereits bei geringster Aussicht auf Verbesserung sämtliche Wege beschreiten würden [Schlöpfer 2009, 64]. Jedoch trifft dies nicht allein auf das Verfahren der tiefen Hirnstimulation zu und die Tatsache der Nichtverfügbarkeit anderer Verfahren impliziert nicht, dass die Einwilligung nicht auf freiwilliger Basis geschieht [Schermer 2011,3].

Nach M. Synofzik und J. Clausen ist das Ausmaß des unbekanntes Risikos der tiefen Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen aufgrund des begrenzten Wissens zum aktuellen Zeitpunkt größer als bei mehreren neurologischen Erkrankungen [Synofzik und Clausen 2011]. Aufgrund der relativ großen Unsicherheit bezüglich des kurz- und langwirksamen Nutzens des Eingriffs gestaltet sich die informierte Einwilligung bei psychiatrischen Erkrankungen als erschwert [ibid.]. Die Autoren betonen, dass dem nicht die „psychiatrische Natur“ der Erkrankung zugrunde liege, sondern dies lediglich durch das aktuell begrenzte Wissen des Verfahrens bei psychiatrisch erkrankten Patienten bedingt sei. Sie werfen die Frage auf, ob den Zweifeln des informierten Einverständnisses

³¹ Zu weiteren Ausführungen hierzu siehe z.B. Witt und Woopen 2014, 198-205.

psychiatrischer Patienten möglicherweise eine implizite wohlwollende Stigmatisierung zugrunde liegen könne, die aus einer übertriebenen überfürsorglichen Einstellung und einer empirisch ungerechtfertigten Annahme gegenüber dieser Patientengruppe resultiere. Viele der im Zusammenhang mit der psychiatrischen tiefen Hirnstimulation vorgebrachten Punkte könnten immer noch valide sein, müssten jedoch nicht nur spezifisch für psychiatrische Patienten gelten [ibid.].

Der Status der psychiatrischen tiefen Hirnstimulation als „Ultima-Ratio-Therapie“ wird ebenfalls kontrovers diskutiert [vgl. z.B. Witt und Woopen 2014, 198]. Ähnlich wie bei der Behandlung des Morbus Parkinson werden Überlegungen angestellt, ob ein früherer erfolgreicher Einsatz der THS die soziale Isolierung reduzieren oder vermeiden könnte [vgl. Kuhn et al. 2009]. Eine über Jahre bestehende, schwere Krankheit verändert die Persönlichkeit ebenfalls [Schläpfer et al. 2016, 50]. Zudem stellt sich die Frage, ob ein Patient mit schwerer, therapieresistenter Erkrankung zu einer informierten Einwilligung fähig ist [vgl. Witt und Woopen 2014, 196]. Auch ist der Status als Ultima-Ratio-Therapie zu hinterfragen, da dieser teilweise durch die belastete Vorgeschichte der Psychochirurgie bedingt zu sein scheint [vgl. Witt und Woopen 2014, 198].

J. Clausen weist darauf hin, dass die Beschränkung der Studien auf therapierefraktäre, schwer leidende Patienten zwar der Optimierung des Nutzen-Risiko-Profiles gilt, in ethischer Hinsicht jedoch selbst mit unterschiedlichen Problemen einhergeht: erstens ist die Aussagekraft der Versuche begrenzt, da im Falle einer Unwirksamkeit des Verfahrens nicht deutlich wird, ob diese auf die Methode selbst zurückzuführen oder durch das Stadium der Erkrankung begründet ist [Clausen 2011c, 67]. Zweitens stellt die Therapierefraktärität ein hochgradig kontextabhängiges Kriterium dar, das alleine nicht für die Rechtfertigung experimenteller Interventionen herangezogen werden kann. Drittens provoziert die Beschränkung der Versuche auf therapierefraktäre Patienten einen potentiellen Konflikt mit der aufgeklärten Einwilligung, da durch die fortgeschrittene psychische Erkrankung die Einwilligungsfähigkeit beeinträchtigt sein kann [ibid.]. Er verweist auf die Notwendigkeit einer sorgfältigen Überprüfung, ob der Patient trotz des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums in der Lage ist, den Eingriff auf eine realistische Weise einzuschätzen [ibid.]. Der individuelle Nutzen für den Patienten stellt für ihn aus ethischer Sicht eine wichtige Orientierung für die weitere Ausweitung der tiefen Hirnstimulation dar [Clausen 2011c, 70].

4.3 Transkranielle Magnetsimulation

Der unmittelbare Effekt der TMS ist als reversibel zu betrachten. Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Verfahrens wahrscheinlich mehrere Wochen bis Monate anhält [Slotema et al. 2010]. Bezüglich der Langzeitwirkungen sowie der seltenen oder subklinischen unerwünschten Wirkungen lassen sich jedoch aktuell keine Aussagen treffen [Hajak et al. 2005, 53]. Aufgrund der methodologischen Heterogenität der bisher durchgeführten Studien zum Verfahren der rTMS bleibt die zusammenfassende Bewertung aktuell kritisch [Bodatsch 2014, 115]. Zahlreiche Fragen bleiben bislang unbeantwortet – dies betrifft beispielsweise Aspekte der optimalen Stimulationslokalisation und der Stimulationsparameter, sowie die weitere Erforschung der Wirkmechanismen der TMS in Zusammenschau mit neurobiologischen und klinischen Aspekten [Bodatsch 2014, 112]. Auch die Frage, ob das Verfahren über längere Zeit auf die Identität der Patienten einen Einfluss nehmen kann, lässt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht beantworten.

Bei der TMS-Forschung handelt es sich um ein rasch wachsendes Forschungsfeld und um ein relativ neues Verfahren. Auf Ebene der Forschung bedarf es weiterer Anstrengungen und Entwicklung, damit die TMS als routinemäßig anwendbares Verfahren mit absehbarer klinischer Wirkung etablieren werden kann [Bodatsch 2014, 120]. Eine ethische Bewertung dieses Verfahrens gestaltet sich aufgrund der inkonsistenten Datenlage sowie inkonsistenter Erfahrungswerte bezüglich der Langzeitfolgen als schwierig. Da das Verfahren der rTMS bei Depressionen Einsatz findet, sind hier Veränderungen bestimmter Aspekte der Persönlichkeit – wie bei der Anwendung der THS bei psychiatrischen Krankheitsbildern – intendiert.

Die unerwünschten psychiatrischen Effekte waren transient, wobei unklar ist, ob die beobachteten psychotischen Symptome mit einer größeren Häufigkeit auftraten als im Rahmen des natürlichen Krankheitsverlaufs, der mittels anderer Interventionen behandelt wurde [Rossi et al. 2009]. Im Gegensatz zu den Zellersatztherapien und der tiefen Hirnstimulation handelt es sich um einen einfach anwendbaren, nicht-invasiven Eingriff, der keine Operation oder Implantation von Elektroden erfordert. Als wesentliche Schwäche der transkraniellen Neurostimulation wird die mangelhafte Kenntnis der Wirkmechanismen erachtet [Ziemann 2013, 44].

4.4 Medikamentöse Therapieansätze

4.4.1 Aspekte der ethischen Diskussion der Psychopharmakotherapie

In den letzten Jahren wurde zunehmend diskutiert, ob der Einsatz von Psychopharmaka bei psychiatrischen Erkrankungen überhaupt gerechtfertigt sei oder ob dem Betroffenen nicht zusätzlich Schaden zugefügt werde. Der amerikanische Journalist Robert Whitaker beispielsweise stellt in seinem Buch „Mad in America“ den Nutzen von Psychopharmaka, insbesondere von Neuroleptika bei schizophrenen Patienten, in Frage [Whitaker 2002, 253-292]. Gemäß seinen Recherchen würden diese Medikamente, die von Pharmakonzernen stark beworben würden, häufig kaum eine größere Wirksamkeit aufweisen als Placebopräparate [Whitaker 2002, 253-286]. Er kommt zu dem Schluss, dass Antidepressiva und Neuroleptika zu einer Epidemie arzneimittelinduzierter psychischer Krankheiten in den Vereinigten Staaten beigetragen haben [Whitaker 2002].

Eine Analyse, die im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde, zeigte, dass Negativstudien zu Antidepressiva in der Vergangenheit häufig nicht publiziert wurden, was nach Ansicht der Autoren zu einem falschen Eindruck hinsichtlich der Wirksamkeit eines Medikaments führen kann [Turner et al. 2008]. In Magazinen, Reportagen und Büchern erfolgt ebenfalls zunehmend eine Berichterstattung bezüglich des Einsatzes von Psychopharmaka, wobei unter Titeln wie „Gefährliche Glückspillen – Milliardenprofite mit Antidepressiva“ [ARD Reportage 2013] oder „Die Psychofalle – Wie die Seelenindustrie uns zu Patienten macht“ [Blech 2014] Zweifel an dem Umgang mit Psychopharmaka und der Diagnosestellung psychischer Erkrankungen erhoben werden.

Unter der Einnahme des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Paroxetin wurden in einer randomisierten klinischen Studie Veränderungen der Persönlichkeit von Patienten festgestellt [Tang et al. 2009]. In die Studie waren 240 Patienten mit einer Major Depression eingeschlossen, wobei die eine Hälfte der Patienten medikamentös mit dem SSRI behandelt wurde, die andere Hälfte der Gruppe Placebo oder Psychotherapie erhielt [ibid.]. In der Studie sollten die Auswirkungen der Einnahme von Paroxetin auf die Hauptdimensionen des Fünf-Faktoren-Modells, das unter dem Punkt 3.6 bereits vorgestellt wurde, untersucht werden. Zwei der Hauptdimensionen, Neurotizismus und Extraversion, wurden in der Vergangenheit bereits mit dem Neurotransmitter Serotonin

in Verbindung gebracht [ibid.]. Bei einer Vielzahl von Patienten verbesserten sich die Symptome der Depression auch unter Placebo. Verglichen mit dem Placebo-Arm war jedoch unter der Einnahme von Paroxetin eine 6,8-fach ausgeprägtere Veränderung der Hauptdimension Neurotizismus und eine 3,5-fach stärkere Änderung der Extraversion zu verzeichnen. Tang und seine Kollegen sind der Ansicht, dass die SSRI sowohl den Neurotizismus abschwächen als auch die Extraversion fördern und durch die Veränderungen der Persönlichkeitszüge die Symptome der Depression gelindert werden können [ibid.]. Die Autoren gehen von einer spezifischen pharmakologischen Wirkung des Medikaments auf die Persönlichkeit aus, die sich von seinem Effekt auf Depressionen unterscheidet [ibid.].

Bezüglich der Psychopharmakotherapie bei Erwachsenen und damit verbundenen möglichen Persönlichkeitsveränderungen finden sich in der biomedizinischen Ethik deutlich weniger Publikationen als beispielsweise zur Tiefen Hirnstimulation oder zur Neurotransplantation³². Dies scheint darauf hinzuweisen, dass die Anwendung von Psychopharmaka sowohl in der Gesellschaft als auch bei Medizinern/Ethikern auf eine größere Akzeptanz stößt als die Verfahren, die mit einem operativen Eingriff und dem Einbringen zusätzlichen Materials in das Gehirn verbunden sind. Wie aus den obigen Ausführungen ersichtlich wurde, können jedoch auch Medikamente einen erheblichen Einfluss auf die Persönlichkeit und Identität des Patienten nehmen. Es stellt sich die Frage, aus welchem Grund einige Verfahren eine andere ethische Beurteilung erfahren als andere Eingriffe.

Ein Grund hierfür kann sein, dass sich die Einnahme eines Psychopharmakons in der Regel als sehr unkompliziert gestaltet. Im Gegensatz zum Verfahren der DBS und der Neurotransplantation ist hierfür kein aufwendiger, kostspieliger Eingriff mit peri-/postoperativen Risiken erforderlich und das Medikament in geringer Größe kann „wie nebenbei“ eingenommen werden. Im Gegensatz zu den vorgestellten Hirngewebetransplantationen ist bei den pharmakologischen Therapiemaßnahmen kein Gewebematerial erforderlich, dessen Gewinnung und Verwendung ethisch problematisch ist, sondern die Therapeutika können recht einfach und auf unkomplizierte Weise

³² Eine Ausnahme bietet M. Stier, der sich über mehrere Seiten den ethischen Aspekten der Psychopharmakologie widmet [vgl. Stier 2006, 235-257].

chemisch synthetisiert werden [Hildt 1996, 89]. Die chemische Substanz entfaltet seine Wirkung meist mit zeitlicher Verzögerung im Körper, zu einem Zeitpunkt, zu dem sich der Patient gedanklich eventuell gar nicht mehr mit den Effekten des Medikaments befasst. Jedoch wird bei der Medikamenteneinnahme im Gegensatz zu der Neurotransplantation, DBS und der TMS der gesamte Organismus belastet. Eine Einnahme von Medikamenten gehört dennoch zum Alltag vieler Menschen und ist in der Gesellschaft akzeptiert.

E. Hildt weist darauf hin, dass Überlegungen zur Problematik von Persönlichkeitsveränderungen gleichermaßen für pharmakologische wie operativ therapeutische Maßnahmen gelten, jedoch stellt sich für sie im Zusammenhang mit Hirngewebetransplantationen unter anderem aufgrund der Irreversibilität des Eingriffs die Frage nach der personalen Identität und Persönlichkeit mit einer erhöhten Dringlichkeit [Hildt 1996, 16]. Während auch nach der Neurotransplantation kaum die Möglichkeit besteht, das implantierte Gewebe postoperativ zu beeinflussen, kann die pharmakologische Therapie verändert und individuell adaptiert werden.

Ein weiterer Punkt sind auch die mangelnden Alternativen bei der Behandlung psychischer Erkrankungen. Wie in Kapitel eins ersichtlich wurde, herrschten vor der Einführung der Psychopharmaka teilweise katastrophale Zustände in den psychiatrischen Einrichtungen. Die Therapie mit Psychopharmaka stellt zum aktuellen Zeitpunkt einen zentralen Pfeiler der Behandlung verschiedener psychischer Krankheitsbilder dar und ist momentan kaum wegzudenken. Zudem ist die psychopharmakologische Forschung eng mit industriellen Interessen verbunden [Brückner 2010, 136]. Auch durch personelle und ökonomische Engpässe wird in Kliniken die Vergabe von Medikamenten gefördert [ibid.]. Von Gegnern der Psychopharmakologie wird neben den Wirkungen und Nebenwirkungen der psychotropen Substanzen die reduktionistische Grundhaltung der biologischen Psychiatrie kritisiert, bei der der Ursprung mentaler Erkrankungen in einem gestörten neurochemischen Gleichgewicht gesehen wird [Stier 2006, 242-257]. Der Vorwurf einer reduktionistischen Grundhaltung könnte jedoch auch gegen alle anderen in dieser Arbeit vorgestellten Verfahren vorgebracht werden, da auch diese eine Modulation oder Modifikation neuronaler Prozesse anstreben. In der Gegenwart dominieren in Bezug auf die Entstehung psychischer Erkrankungen neurobiologische

Konzepte, wobei psychisches Leiden auf abweichende Hirnaktivitäten zurückgeführt wird [Fuchs 2010]. Der ausschließlich biologisch orientierten Psychiatrie wird unter anderem vorgeworfen, dem Innenleben des Menschen, sowie den Fragen nach den Ursprüngen des Geistes und des Bewusstseins nicht ausreichend Beachtung zu schenken [Müller-Spahn 2000]. Die Frage, auf welche Weise man sich die Natur des Seelischen vorstellen kann, in welchem Verhältnis sie zu den physischen Prozessen steht und welche Therapieansätze und Behandlungsmethoden sich daraus ableiten lassen, wurde und wird im Bereich der Psychiatrie kontrovers diskutiert³³. Dies wird unter anderem auch daraus ersichtlich, dass die Therapie psychischer Erkrankungen meist nicht eindimensional, sondern multimodal ausgerichtet ist. Beispielsweise stellen sowohl die Psychoanalyse als auch die Psychopharmakologie wichtige Therapiemethoden auf dem Bereich der Psychiatrie dar, obwohl beiden Methoden ein vollkommen unterschiedlicher Ansatz zugrunde liegt. Jedoch wurde festgestellt, dass die Kombination von Psychotherapie und Medikation bei bestimmten Krankheitsbildern sehr effektiv ist und sich die beiden Ansätze gut ergänzen [Lieb und Frauenknecht 2012, 41].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass neben den Verfahren der Zellersatztherapie, der tiefen Hirnstimulation und der transkraniellen Magnetstimulation auch medikamentöse Therapieansätze einen erheblichen Einfluss auf die menschliche Psyche ausüben können. Bei den vorgestellten chirurgischen, technischen und pharmakologischen Methoden wird auf unterschiedliche Weise Einfluss auf das menschliche Gehirn genommen, welches mit dem Sitz der Persönlichkeit und der Identität des Menschen assoziiert wird. Das folgende, letzte Kapitel befasst sich mit der Frage, ob die vorgestellten Interventionen die Identität des Patienten verändern dürfen und auf welche Weise die Eingriffe ethisch zu betrachten sind.

³³ Vergleiche hierzu z.B. auch Brückner 2010, 85-147 und meine Magisterarbeit der Philosophie [Romer 2014: Das Leib-Seele-Problem und seine Bedeutung in der Philosophie].

5. Kapitel: Dürfen neurologische Eingriffe die Identität des Patienten verändern?

Aufgrund der höchst komplexen, integrativen Funktionsweise des Gehirns ist die Möglichkeit des Auftretens unerwünschter psychischer Nebenwirkungen bei therapeutischen Eingriffen praktisch nicht auszuschließen [Merkel et al. 2007, 421]. Es stellt sich die Frage, auf welche Weise die möglichen Folgen bezüglich der Identität oder der Persönlichkeit ethisch zu bewerten sind und ob die abstrakten Begriffe der Identität und der Persönlichkeit aus Sicht der angewandten biomedizinischen Ethik überhaupt geeignet sind, um eine normative Orientierung zu gewinnen.

Bei allen vorgestellten Interventionen sollte zunächst gemeinsam durch den Arzt und den Patienten eine sorgsame und individuelle Einschätzung der bioethischen Prinzipien [Beauchamp und Childress 2013] erfolgen. Hierbei werden die vier Kriterien der Autonomie, des Wohltuns, des Nicht-Schadens und der Gerechtigkeit spezifiziert, einander gegenübergestellt und gegenseitig abgewogen. Bezüglich der Prinzipien des Wohltuns und des Nichtschadens muss auch eine Evaluation bezüglich des Einsatzes alternativer Therapiemöglichkeiten durchgeführt werden. Ebenso sind die Gefahren, die mit dem Unterlassen jeglicher Behandlung einhergehen, zu berücksichtigen [Merkel et al. 2007, 434]. Zudem ist zu beachten, dass sich die medizinische Behandlung nicht an einer bestimmten Wirksamkeit orientieren sollte, sondern allein an dem Nutzen für den einzelnen Patienten, das heißt an seiner Lebensqualität und an seinen Vorstellungen in Hinblick auf ein gelingendes Leben [Synofzik 2007]. Die ethische Beurteilung sollte im direkten Vergleich mit anderen gut bekannten Eingriffen erfolgen [Synofzik 2013]. Der Patient muss möglichst detailliert über potentielle psychische Veränderungen informiert werden. T. Skuban weist jedoch darauf hin, dass eine diesbezügliche Aufklärung nicht vollständig erfolgen kann, da zum aktuellen Zeitpunkt der Kenntnisstand hierzu zu gering ist [Skuban 2013, 168]. Fällt die Abwägung der Kriterien von Seiten des Arztes und des Patienten positiv aus, sind Interventionen, die mit Veränderungen der Identität oder der Persönlichkeit einhergehen können, ethisch vertretbar. In diesem Fall „dürfen“ Eingriffe, die die Identität des Patienten verändern können, durchgeführt werden.

Für die normative Bewertung der vorgestellten Interventionen erscheint es jedoch nicht hilfreich, das Konzept der Identität und der Persönlichkeit zu verwenden. Wie im dritten Kapitel, das sich mit den verschiedenen Konzepten personaler Identität und Persönlichkeit befasste, ersichtlich wurde, geht der Begriff der personalen Identität und der Persönlichkeit mit verschiedenen Bedeutungen einher. In unserem Sprachgebrauch kann „Identität“ zudem als etwas betrachtet werden, was ein Mensch sich im Laufe seines Lebens angeeignet oder errungen hat und das ihn gegenüber all seinen Mitmenschen als einmalig auszeichnet [Galert 2005, 96]. In dieser Verwendungsweise ist der Identitätsbegriff in etwa synonym mit den Begriffen „Charakter“ oder „Persönlichkeit“ zu betrachten [ibid.].

Die abstrakten Antworten auf die Frage, ob bei dem Eingriff die Identität oder Persönlichkeit verändert wurde, sind von den jeweiligen Kriterien und Aspekten abhängig, die im Vordergrund stehen [Bruckamp 2015, 223]. Die Mehrdeutigkeiten des Identitätsbegriffs erschweren die ethische Debatte erheblich, da keine einheitliche und klar definierte Ausgangslage für die Diskussion vorliegt. Wie auch im vierten Kapitel erörtert, gestaltet es sich folglich auch schwierig, eventuelle Veränderungen zu erheben, da kein Konsens vorliegt, was überhaupt gemessen werden soll.

Personen verändern sich im Laufe ihres Lebens sowohl auf der körperlichen als auch auf der psychischen Ebene, wobei die ständige Dynamik der Veränderung sogar ein wichtiges Merkmal der menschlichen Lebensform darzustellen scheint [Becker 2014, 143]. Es ist zu diskutieren, ob sich der per definitionem statische Begriff der Identität auf eine sinnvolle Art und Weise auf die Dynamik des personalen Lebens anwenden lässt [ibid., 143, 144]. Beispielsweise können Krankheiten oder durch einen Unfall bedingte körperliche oder geistige Beeinträchtigungen einen Einfluss auf die Identität/das Wesen eines Menschen nehmen und es stellt sich die Frage, inwiefern sich solche Veränderungen anhand des Identitätsbegriffs beschreiben lassen.

Im Zusammenhang mit den vorgestellten medizinischen Eingriffen werden bestimmte psychische Veränderungen als positiv und erwünscht betrachtet, andere Effekte als negativ und unerwünscht. Somit stellen die Begriffe Identität und Persönlichkeit keine ethisch validen Kriterien dar [Synofzik und Schlaepfer 2011]. Zudem ist es teilweise sehr schwierig zu differenzieren, ob die Veränderungen durch die Krankheit selbst bedingt

sind oder ob es sich um Effekte handelt, die auf den Eingriff zurückzuführen sind. Eine Veränderung der Persönlichkeit bei Patienten, die an einer fortgeschrittenen Parkinsonerkrankung leiden, könnte begrüßenswert sein [Clausen 2011b].

Die Identität einer Person lässt sich keiner bestimmten Hirnstruktur zuweisen [Merkel et al. 2007, 428]. Wie bereits im vierten Kapitel aufgeführt, ist unklar, welche Interventionen in welche neuronale Grundlage die „personale Identität“ auf welche Weise beeinträchtigen [Synofzik 2007, Hervorhebung durch den Verfasser].

Zudem können gewisse Interventionen, wie beispielsweise der Einsatz von Antidepressiva oder Antidementiva, ebenfalls Einfluss auf die Anteile der „Identität“ ausüben, ohne dass dieses per se als normativer Gegeneinwand vorgebracht wird [ibid.]. Somit sollten Effekte auf die Psyche, die mit den vorgestellten Eingriffen einhergehen können, losgelöst von der übergeordneten theoretischen Ebene, dem Identitätsbegriff, betrachtet werden. Die von manchen als Identitäts- oder Persönlichkeitsveränderungen bezeichneten Effekte sind in der sorgfältigen Nutzen-Risiko-Analyse zu berücksichtigen, die ohnehin durchzuführen ist [Clausen 2014, 460]. Einzelnen Interventionen, wie beispielsweise der tiefen Hirnstimulation, sollte nicht intuitiv eine «ethische Sonderstellung» zugesprochen werden, nur weil der Eingriff direkt das Gehirn betrifft [Synofzik 2013, Hervorhebung durch den Verfasser]. Zudem ist es ethisch nicht begründbar, bei bestimmten Einsatzgebieten von vornherein eine prinzipiell höhere ethische Problematik anzunehmen, wie beispielsweise der tiefen Hirnstimulation eine Sonderstellung für psychiatrische Anwendungsgebiete im Vergleich zu neurologischen Erkrankungen einzuräumen [ibid.].

Um den Nutzen und die Schadensrisiken der jeweiligen Intervention möglichst genau einschätzen zu können, bedarf es auf dem Gebiet der vorgestellten Eingriffe weiterer Erkenntnisse und Forschungsanstrengungen in unterschiedlichem Ausmaß. Beispielsweise ist eine medikamentöse Therapie, bei der eine klinische Wirksamkeit belegt ist, gemäß der Abwägung der medizinethischen Prinzipien nach Beauchamp und Childress auf eine andere Art zu bewerten, als die vorgestellten Verfahren der Neurotransplantation, bei denen bislang keine klinische Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Auch fällt z.B. die Abwägung der Risiko-Nutzen-Konstellation bei der tiefen Hirnstimulation im Bereich neurologischer Erkrankungen auf andere Weise aus als

bei psychiatrischen Erkrankungen, da die Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation bei bestimmten Bewegungsstörungen nachgewiesen ist, sich bei psychiatrischen Erkrankungen jedoch im experimentellen Stadium befindet und die Datenbasis unter anderem in Hinblick auf Langzeitstudien unzureichend ist.

Für die Durchführung experimenteller Forschungsvorhaben mit Patienten, die an neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen leiden, wären beispielsweise standardisierte krankheitsspezifische Untersuchungspläne mit schematisierten Zeitvorgaben wünschenswert, um eine Erhebung aussagekräftiger Resultate zu gewährleisten und Vergleichsmöglichkeiten zwischen verschiedenen Therapieansätzen zu erhalten [Merkel et al. 2007, 445]. Einheitliche Standards der Forschung und Publikation sowie der öffentliche Zugang zu allen Forschungsergebnissen führen letztendlich zu einer verbesserten Evidenzbasis für die Schadens- und Nutzenabwägung im Rahmen einer ethischen Beurteilung [Coultas 2007, Synofzik 2013] und erleichtern auf diese Weise die Beantwortung der Frage, ob die Durchführung eines Eingriffs zu befürworten ist oder nicht.

6. Abschließende Betrachtungen

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, ob verschiedene neurologische Eingriffe in das Gehirn die Identität des Patienten verändern. Medizinische Interventionsformen, die Einfluss auf die Funktionsweise des Gehirns nehmen, werden häufig mit Skepsis betrachtet. Es besteht die Befürchtung, dass sich durch den Eingriff die Identität oder Persönlichkeit des Patienten verändern kann.

In der Arbeit werden verschiedene Verfahren vorgestellt, die Einfluss auf das Gehirn des Menschen nehmen können: chirurgische Eingriffe am Gehirn, Zellersatztherapien, die tiefe Hirnstimulation, die transkranielle Magnetstimulation sowie medikamentöse Therapieansätze. Neben der Frage, ob diese Eingriffe die Identität des Menschen verändern, wird untersucht, ob die vorgestellten Interventionen ethisch auf eine unterschiedlich Weise zu bewerten sind.

Zunächst erfolgt ein Blick zurück in das Zeitalter psychochirurgischer Verfahren, um ein Verständnis für die aktuellen Fragestellungen zu entwickeln. Es wird deutlich, dass die Behandlungsmethoden der Psychochirurgie für die aktuellen Eingriffe der psychiatrischen Chirurgie weiterhin von Bedeutung sind, obwohl sie sich in vielen Punkten von ihnen unterscheiden. Der historische Rückblick zeigt, dass alle aktuellen Methoden einer ständigen kritischen Evaluation und Reflexion bedürfen, um Entwicklungen wie zu Zeiten der Psychochirurgie zu vermeiden.

Anschließend werden verschiedene medizinische Verfahren von Eingriffen in das Gehirn vorgestellt, die in der Vergangenheit praktiziert wurden und/oder in der heutigen Zeit angewandt werden. All diesen Interventionsformen ist gemeinsam, dass sie die Funktionsweise des Gehirns modifizieren können und auf diese Weise dasjenige Organ tangieren, das mit der Identität oder der Persönlichkeit eines Menschen in Verbindung gebracht wird. Um die Begriffe der personalen Identität und der Persönlichkeit genauer zu untersuchen, werden bestimmte philosophische und psychologische Positionen vorgestellt. Dabei zeigt sich, dass bezüglich der personalen Identität und der Persönlichkeit bis zum aktuellen Zeitpunkt kein Konsens hinsichtlich eines einzelnen Konzepts besteht und sich die Erfassung von diesbezüglichen Veränderungen als sehr schwierig gestaltet.

Der darauffolgende Teil befasst sich mit der neuroethischen Debatte bezüglich der Frage von Identitätsveränderungen. Es wird untersucht, wie die vorgestellten Interventionsformen ethisch zu bewerten sind und ob diese unterschiedlicher ethischer Betrachtungsweisen bedürfen. Das Konzept der Identität und der Persönlichkeit scheint aufgrund verschiedener Punkte, die in der Arbeit weiter erörtert werden, nicht hilfreich zu sein, um eine normative Orientierung zu gewinnen [nach Synofzik und Schläpfer 2008, Clausen 2014].

Festzuhalten ist, dass die vorgestellten medizinischen Eingriffe ohne die Verwendung eines übergeordneten theoretischen Identitäts- und Persönlichkeitsbegriffs ethisch betrachtet werden sollten, indem eine sorgsame und individuelle Einschätzung der bioethischen Prinzipien nach Beauchamp und Childress erfolgt [Beauchamp und Childress 2013]. Für den Fall, dass diese Abwägung von Seiten des Arztes und des Patienten positiv ausfällt, sind Eingriffe, die mit Veränderungen der Identität oder der Persönlichkeit einhergehen können, ethisch vertretbar und „dürfen“ somit durchgeführt werden. Die Eingriffe sind aufgrund des unterschiedlichen Nutzen- und Schadens-Profiles auf verschiedene Weise ethisch zu bewerten. Einheitliche Forschungs- und Publikationsstandards und der öffentliche Zugang zu sämtlichen Forschungsergebnissen würden zu einer verbesserten Evidenzbasis bezüglich einer Schadens- und Nutzenabwägung führen und die ethische Beurteilung der verschiedenen Eingriffe erheblich erleichtern.

Literaturverzeichnis

- Abshagen C (2006) Psychiatrische Folgen der Tiefenhirnstimulation bei Parkinson-Patienten unter Einbezug ethischer Aspekte. Dissertationsschrift. Aus der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Freiburg.
<https://freidok.uni-freiburg.de/dnb/download/3067> (letzter Zugriff am 5.5.2018).
- Adler M, Saupe R (1979) Psychochirurgie: zur Frage einer biologischen Therapie psychischer Störungen. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- Aebischer P, Schluep M, Déglon N, Joseph JM, Hirt L, Heyd B, Goddard M, Hammang JP, Zurn AD, Kato AC, Regli F, Baetge EE (1996) Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogeneic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nat Med.* Jun;2(6):696-9.
- Agid Y, Schüpbach M, Gargiulo M, Mallet L, Houeto JL, Behar C, Maltête D, Mesnage V, Welter ML (2006) Neurosurgery in Parkinson's disease: the doctor is happy, the patient less so? *J Neural Transm Suppl.* (70):409-14.
- Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, Vendrell P, Pilleri M, Rumià J, Tolosa E (2001) Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol.* Aug;58(8):1223-7.
- Alesch F, Mullett K (2004) Geschichte der tiefen Hirnstimulation, 1-14. In: Krauss JK., Volkman J., Hrsg. Tiefe Hirnstimulation. Steinkopff, Darmstadt.
- Allport GW, Odbert HS (1936) Trait-names: A psycho-lexical study. *Psychological Monographs*, 47 (1).
- Ammann D, Cimerman Z (2007) Bio-und Gentechnik an Tieren. Studie im Auftrag des Zürcher Tierschutz. Tierschutzverlag Zürich AG.
- Ammer C (2012) Hirnforschung und Menschenbild - Annäherung an das Thema, 7-24. In: Ammer C, Lindemann A (Hg.): Hirnforschung und Menschenbild. Erkenntnis und Glaube, Band 44. Schriften der Evangelischen Forschungsakademie NF Evangelische Verlagsanstalt Leipzig.
- Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV (2007) Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord*; 15: 1722–8.
- ARD-Reportage (2013) Gefährliche Glückspillen – Milliardenprofite mit Antidepressiva. <http://programm.ard.de/TV/Themenschwerpunkte/Dokus--Reportagen/Alle-Dokumentationen/Startseite/?sendung=2872211107226585> (letzter Zugriff am 22.4.2018).
- Arends M, Fangerau H, Winterer G (2009) „Psychochirurgie“ und tiefe Hirnstimulation mit psychiatrischer Indikation. Aktuelle und historische Aspekte. In: *Der Nervenarzt* 80(7) 781-788.
- Ärzteblatt (2012) Demenz: Haloperidol gefährlicher als andere Neuroleptika? Erschienen am Freitag, 24. Februar 2012. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/49262/Demenz-Haloperidol-gefaehrlicher-als-andere-Neuroleptika> (letzter Zugriff am 14.3.2018). Es handelt sich um einen redaktionellen Titel, bei dem der Autor nicht in Erscheinung trat.
- Ärzteblatt (2017) Demenzkranke Heimbewohner erhalten zu viele Neuroleptika. Erschienen am Mittwoch, 5. April 2017. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/74026/Demenzkranken-Heimbewohner-erhalten-zu-viele-Neuroleptika> (letzter Zugriff am 14.3.2018). Es handelt sich um einen redaktionellen Titel, bei dem der Autor nicht in Erscheinung trat.

Ärztchamber Hamburg, Kassenärztlicher Vereinigung Hamburg und Apothekerchamber Hamburg (2011) Verordnung von Benzodiazepinen und deren Analoga Gemeinsame Handlungsempfehlung. von Ärztkammer Hamburg, Kassenärztlicher Vereinigung Hamburg und Apothekerchamber Hamburg
http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2009/10/112/benzodiazepine_handlungsempfehlung_internet.pdf (letzter Zugriff am 14.3.2018).

Ashton MC, Lee K (2007) Empirical, Theoretical, and Practical Advantages of the HEXACO Model of Personality Structure. *Society for Personality and Social Psychology Review*, 11 (2), 150-166. SAGE Publications, Los Angeles.

Ashton MC, Lee K (2001) A theoretical basis for the major dimensions of personality. *European Journal of Personality*, 15, 327-353.

Awan NR, Lozano A, Hamani C (2009) Deep brain stimulation: current and future perspectives. *Neurosurg Focus*. Jul;27(1):E2.

Bachoud-Lévi AC, Rémy P, Nguyen JP, Brugières P, Lefaucheur JP, Bourdet C, Baudic S, Gaura V, Maison P, Haddad B, Boissé MF, Grandmougin T, Jény R, Bartolomeo P, Dalla Barba G, Degos JD, Lisovoski F, Ergis AM, Pailhous E, Cesaro P, Hantraye P, Peschanski M (2000) Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet*. Dec 9 356(9246) 1975-9.

Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, Knutsson E, Mårtensson A, Sedvall G, Seiger A, Olson L (1985) Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. *J Neurosurg*. 62(2) 169-73.

Badura-Lotter G (2005) Forschung an embryonalen Stammzellen: zwischen biomedizinischer Ambition und ethischer Reflexion. Campus Verlag, Frankfurt/Main.

Balaban, E (1997) Changes in multiple brain regions underlie species differences in a complex, congenital behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 94, 2001-2006.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. May 11;1(8437):1106-7.

Barker RA (2016) Are Stem Cell-Based Therapies for Parkinson's Disease Ready for the Clinic in 2016? *Journal of Parkinson's Disease* 6, 57-63.

Barker RA, Barrett J, Mason SL, Björklund A (2013) Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 12, 84-91.

Barker RA, Drouin-Ouellet J, Parmar M (2015) Cell-based therapies for Parkinson disease – past insights and future potential. *Nat. Rev. Neurol*. 11, 492-503.

Barker RA, Sayles M (2006) Porcine Neural Xenotransplantation: Current Status, 225-243. In: Brundin P, Warren OC (Editors) *Restorative Therapies in Parkinson's Disease*. Springer Science and Business Media, LLC.

Barker RA, Studer L, Cattaneo E, Takahashi J; G-Force PD consortium (2015) G-Force PD: a global initiative in coordinating stem cell-based dopamine treatments for Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. Sep 24;1:15017.

Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, Turner RS, Woodard JL, Cole SA, McDonald WM, DeLong MR (1996) Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol*. Sep;40(3):355-66.

Baumeister AA (2000) The Tulane Electrical Brain Stimulation Program a historical case study in medical ethics. *J Hist Neurosci*. 9(3):262-78.

- Baylis F (2013) "I Am Who I Am": On the Perceived Threats to Personal Identity from Deep Brain Stimulation. *Neuroethics* 6 (3) 513–526.
- Beauchamp TL, Childress JF (2013) *Principles of bioethical ethics*, 7th edn. Oxford University Press, Oxford.
- Becker T (2014) Tiefe Hirnstimulation als Ultima Ratio? Eine medizinethische Untersuchung am Beispiel der therapieresistenten Depression, mentis Verlag GmbH, Münster.
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J (1987) Combined (Thalamotomy and Stimulation) Stereotactic Surgery of the VIM Thalamic Nucleus for Bilateral Parkinson Disease. *Appl Neurophysiol* 50:344–346.
- Benabid AL, Benazzous A, Pollak P (2002) Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord.* 17 Suppl 3:S73-4.
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. (1991) Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337:403–406.
- Ben-Hur T, Idelson M, Khaner H, Pera M, Reinhartz E, Itzik A, Reubinoff BE (2004) Transplantation of human embryonic stem cell-derived neural progenitors improves behavioral deficit in Parkinsonian rats. *Stem Cells.* 22(7):1246-55.
- Bentele K (2007) *Ethische Aspekte der regenerativen Medizin am Beispiel von Morbus Parkinson*. Lit. Verlag Dr. W. Hopf Berlin.
- Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, Guex P, Villemure JG, Burkhard PR, Benkelfat C, Ghika J. (2002) Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology.* Nov 12;59(9):1427-9.
- Bernreuther C, Dihné M, Johann V, Schiefer J, Cui Y, Hargus G, Schmid JS, Xu J, Kosinski CM, Schachner M. (2006) Neural cell adhesion molecule L1-transfected embryonic stem cells promote functional recovery after excitotoxic lesion of the mouse striatum. *J Neurosci.* Nov 8;26(45):11532-9.
- Berryman JC, Ockleford EM, Howells K, Hargreaves DJ, Wildbur DJ (2009) *Psychologie-Einblicke in ein faszinierendes Fachgebiet*, 11-75. Verlag Hans Huber, Bern.
- Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C (2001) High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol.* Apr;85(4):1351-6.
- Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Lemke M, Cooper-Mahkorn D, Cohen MX, Brockmann H, Lenartz D, Sturm V, Schlaepfer TE. (2010) Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* Jan 15;67(2):110-6.
- Birnbacher D (2006) Hirngewebe-transplantationen und neurobionische Eingriffe- anthropologische und ethische Fragen, 273-293. In: Birnbacher D.: *Bioethik zwischen Natur und Interesse*. Suhrkamp Verlag Frankfurt am Main.
- Birnbacher D (2009) Neuroethics and Stem Cell Transplantation. *Medicine Studies* Volume 1, 67–76.
- Blech J (2014) *Die Psychofalle. Wie die Seelenindustrie uns zu Patienten macht*. S. Fischer Verlag, Frankfurt am Main.
- Bobrow M (2011) Regulate research at the animal-human interface. *Nature.* Jul 22; 475(7357):448.

- Bodatsch M (2014) Transkranielle Magnetstimulation in der Behandlung depressiver Störungen, 111-126. In: Kuhn J, Gaebel W (Hrsg.): Therapeutische Stimulationsverfahren für psychiatrische Erkrankungen. Ein Praxisbuch. Kohlhammer GmbH Stuttgart.
- Bodatsch M, Cordes J (2014) Historische und ethische Aspekte der transkraniellen Magnetstimulation, 83- 90. In: Kuhn J, Gaebel W (Hrsg.): Therapeutische Stimulationsverfahren für psychiatrische Erkrankungen. Ein Praxisbuch. Kohlhammer GmbH Stuttgart.
- Boer GJ (1994) Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research. Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR). J Neurol. Dec;242(1):1-13.
- Borkenau P und Ostendorf F (1993) NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae. Handanweisung. Hogrefe, Göttingen.
- Boronat-García A, Guerra-Crespo M, Drucker-Colín R. (2017) Historical perspective of cell transplantation in Parkinson's disease. World J Transplant. Jun 24;7(3):179-192.
- Brand C (2010) Personale Identität oder menschliche Persistenz? mentis Verlag GmbH, Paderborn 2010.
- Brederlau A, Correia AS, Anisimov SV, Elmi M, Paul G, Roybon L, Morizane A, Bergquist F, Riebe I, Nannmark U, Carta M, Hanse E, Takahashi J, Sasai Y, Funa K, Brundin P, Eriksson PS, Li JY. (2006) Transplantation of human embryonic stem cell-derived cells to a rat model of Parkinson's disease: effect of in vitro differentiation on graft survival and teratoma formation. Stem Cells. Jun;24(6):1433-40.
- Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, Horak FB, Okun MS, Foote KD, Krack P, Pahwa R, Henderson JM, Hariz MI, Bakay RA, Rezai A, Marks WJ Jr, Moro E, Vitek JL, Weaver FM, Gross RE, DeLong MR (2011) Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. Arch Neurol. Feb;68(2):165.
- Brückner B Basiswissen (2010) Basiswissen: Geschichte der Psychiatrie. Basiswissen 20. 1. Auflage. Psychiatrie-Verlag GmbH, Bonn.
- Brukamp K (2015) Identität, Person und Persönlichkeit im Hinblick auf die tiefe Hirnstimulation, 215- 227. In: Feuerstein G., Schramme T. (Hg.) Ethik der Psyche. Normative Fragen im Umgang mit psychischer Abweichung. Campus Verlag GmbH, Frankfurt am Main.
- Brüntrup G / Gillitzer B. (1997) Der Streit um die Person. Information Philosophie. 4, 18-27.
- Burckhardt G (1891) Ueber Rindenexcisionen, als Beitrag zur operativen Therapie der Psychosen. Druck und Verlag von Georg Reimer.
- Butler D (1998) Last chance to stop and think on risks of xenotransplants. Nature. Jan 22;391(6665):320-4.
- Castelli L, Lanotte M, Zibetti M, Caglio M, Rizzi L, Ducati A, Bergamasco B, Lopiano L. (2007) Apathy and verbal fluency in STN-stimulated PD patients. An observational follow-up study. J Neurol. Sep;254(9):1238-43.
- Christmas D, Morrison C, Eljamel MS, Matthews K (2004) Neurosurgery for mental disorder. Advances in Psychiatric Treatment 10 (3) 189-199.
- Cicchetti F, Saporta S, Hauser RA, Parent M, Saint-Pierre M, Sanberg PR, Li XJ, Parker JR, Chu Y, Mufson EJ, Kordower JH, Freeman TB. (2009) Neural transplants in patients with Huntington's disease undergo disease-like neuronal degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. Jul 28;106(30):12483-8.

- Clausen J (2006) Biotechnische Innovationen verantworten: Das Beispiel Klonen. Darmstadt Wissenschaftliche Buchgesellschaft.
- Clausen J (2008) Moving minds: ethical aspects of neural motor prostheses. *Biotechnol J*. Dec;3(12):1493-501.
- Clausen J (2009) Man, machine and in between. *Nature*. Feb 26;457(7233):1080-1.
- Clausen J (2010a) Ethical brain stimulation- neuroethics of deep brain stimulation in research and clinical practice. *European Journal of Neuroscience*, 32, 1152-1162.
- Clausen J (2010b) Stem cells, nuclear transfer and respect for embryos. *Hum Reprod Genet Ethics*.16(1):48-59.
- Clausen J (2011a) Establishing Regenerative Medicine for the Human Brain: Ethical Aspects of Intracerebral Stem Cell Transplantation, 91-106. In: Fangerau H, Fegert J, Trapp T (Hrsg) *Implanted minds. The neuroethics of intracerebral stem cell transplantation and deep brain stimulation*. Transcript, Bielefeld.
- Clausen J (2011b) Conceptual and ethical issues with brain-hardware interfaces. *Current Opinion in Psychiatry*, 24, 495-501.
- Clausen J (2011c) *Technik im Gehirn. Ethische, theoretische und historische Aspekte moderner Neurotechnologie*. Deutscher Ärzte-Verlag Köln.
- Clausen J (2014) Ethische Aspekte der neurowissenschaftlichen Forschung, 457-464. In: Lenk C., Duttge G., Fangerau H. (Hrsg.) *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Springer Heidelberg New York Dordrecht London.
- Clausen J, Fetz E, Donoghue J, Ushiba J, Spöhrhase U, Chandler J, Birbaumer N, Soekadar SR (2017) Help, hope, and hype: Ethical dimensions of neuroprosthetics. *Science*. 30;356(6345):1338-1339.
- Clelland CD, Barker RA, Watts C (2008) Cell therapy in Huntington disease. *Neurosurg Focus*. 24 (3-4).
- Coenen V, Volkmann, J, Schläpfer TE (2015) Tiefe Hirnstimulation bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. *Dtsch Arztebl Int*. 112(31-32): 519-26.
- Costa PT, McCrae RR (1992) Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five Factor Inventory (NEO-FFI). Odessa, FL: Psychological Assessment Resource.
- Coultas D (2007) Ethical considerations in the interpretation and communication of clinical trial results. *Proc Am Thorac Soc* 4:194–199.
- Cosyns P, Gabriels L, Nuttin B (2003) Deep brain stimulation in treatment refractory obsessive compulsive disorder. *Verh K Acad Geneesk Belg*.;65(6):385-99; discussion 399-400.
- Cummings JL (1992) Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. Apr;149(4):443-54. Review.
- Cyranoski D (2008) Stem cells 5 things to know before jumping on the iPS bandwagon. *Nature* 452(7186):406-8.
- Cyranoski D (2013) Stem cells cruise to clinic. *Nature*. Feb. 28;494(7438):413.
- Damasio AR (2006) *Descartes' Irrtum : Fühlen, Denken und das menschliche Gehirn*. 3. aktualisierte Auflage. Berlin.
- Deacon T, Schumacher J, Dinsmore J, Thomas C, Palmer P, Kott S, Edge A, Penney D, Kassissieh S, Dempsey P, Isacson O (1997) Histological evidence of fetal pig neural

cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease. *Nat Med.* Mar;3(3):350-3.

Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M (1999) Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord.* Jul;14(4):572-84. Review.

Delgado JMR (1969) *Physical Control of the Mind: Toward a Psychocivilized Society*. New York: Harper and Row.

Delgado JMR, Hamlin H, Chapman WP (1952) Technique of intracranial electrode placement for recording and stimulation and its possible therapeutic value in psychotic patients. *Confin Neurol.* 12(5-6):315-9.

Denker HW (2009) Induced pluripotent stem cells: how to deal with the developmental potential. *Reprod Biomed Online.* 19 Suppl 1:34-7.

Der Spiegel (1970) Forschung/ Gehirnsteuerung Zankzucht gezähmt. *Der Spiegel* 40, erschienen am 28.09.1970. <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-44418168.html> (letzter Zugriff am 22.4.2018). Es handelt sich um einen redaktionellen Titel, bei dem der Autor nicht in Erscheinung trat.

Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deuschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* Aug 31;355(9):896-908.

Deutscher Ethikrat (2011) *Mensch-Tier-Mischwesen in der Forschung. Stellungnahme.* Deutscher Ethikrat, Berlin. <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-mensch-tier-mischwesen-in-der-forschung.pdf>. (letzter Zugriff am 28.4.2018).

Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (2018) <http://www.drze.de/im-blickpunkt/stammzellen> (letzter Zugriff am 19.4.2018).

Devolder K (2009) To be, or not to be? Are induced pluripotent stem cells potential babies, and does it matter? *EMBO Rep.* 2009 Dec;10(12):1285-7.

Diefenbach GJ, Diefenbach D., Baumeister A, West M (1999) Portrayal of lobotomy in the popular press: 1935-1960. *J Hist Neurosci.* 8 (1) 60-9.

Dinsmore JH, Manhart C, Raineri R, Jacoby DB, Moore A (2000) No evidence for infection of human cells with porcine endogenous retrovirus (PERV) after exposure to porcine fetal neuronal cells. *Transplantation.* Nov 15;70(9):1382-9.

Döhmen G.; Reis HE (2002) Stammzellen: Forschung im Überblick. *Dtsch Arztebl;* 99(41): A-2680-A-2684.

Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. (2000) Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol.* Jul;84(1):570-4.

Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Howland RH, Bhati MT, O'Reardon JP, Eskandar EN, Baltuch GH, Machado AD, Kondziolka D, Cusin C, Evans KC, Price LH, Jacobs K, Pandya M, Denko T, Tyrka AR, Brelje T, Deckersbach T, Kubu C, Malone DA Jr. (2015) A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral

- Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. Aug 15;78(4):240-8.
- Drechsler R (2007) Exekutive Funktionen. Übersicht und Taxonomie. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 18 (3), 233–248.
- Dunnett SB, Björklund A (1999) Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease. *Nature* 24;399(6738 Suppl): A32-9.
- Engel AK (2000) Neuronale Synchronisation und Bewusstsein- Hypothesen, Experimente, Vorbehalte, 27-52. In: Rager G/ Holdegger A Hrsg): *Bewusstsein und Person. Neurobiologie, Philosophie und Theologie im Gespräch*. Universitätsverlag Freiburg Schweiz.
- Engels EM (2001) Ethische Aspekte der zellulären Xenotransplantation, 153-193. In: Hüsing B, Gaisser S, Zimmer R, Engels EM *Technologiefolgen-Abschätzung Zelluläre Xenotransplantation. Abschlussbericht für den Schweizerischen Wissenschafts- und Technologierat, Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung*. Karlsruhe.
- Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A (2010) Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. Sep;133(9):2664-76.
- Feldman RP, Goodrich JT (2001) Psychosurgery: a historical overview. *Neurosurgery* 48 (3) 647-659.
- Feuerstein G, Schramme T (2015) *Ethik der Psyche. Normative Fragen im Umgang mit psychischer Abweichung*. Campus Verlag GmbH, Frankfurt am Main.
- Fink JS, Schumacher JM, Ellias SL, Palmer EP, Saint-Hilaire M, Shannon K, Penn R, Starr P, VanHorne C, Kott HS, Dempsey PK, Fischman AJ, Raineri R, Manhart C, Dinsmore J, Isacson O (2000) Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results. *Cell Transplant*. Mar-Apr;9(2):273-8.
- Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ; CSP 468 Study Group. (2010) Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. Jun 3;362(22):2077-91.
- Förster J (2003) *Identität von Personen (Dissertation)*. Universität Mannheim. https://ub-madoc.bib.uni-mannheim.de/865/1/Microsoft_Word_-_Identitaet.pdf (letzter Zugriff am 16.4.2018).
- Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ (2007) Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*. Nov 23;318(5854):1309-12.
- Freed CR, Breeze RE, Fahn S (2000) Placebo surgery in trials of therapy for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 342:353–354.
- Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S (2001) Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):710-9.
- Freed CR, Rosenberg NL, Schneck SA, Breeze RE (1992) Improved drug responsiveness following fetal tissue implant for Parkinson's disease. *Neurochem Int*. 20 Suppl:321S-327S.
- Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S (2001) Transplantation of

embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med.* Mar 8;344(10):710-9.

Freeman TB, Cicchetti F, Hauser RA, Deacon TW, Li XJ, Hersch SM, Nauert GM, Sanberg PR, Kordower JH, Saporta S, Isacson O (2000) Transplanted fetal striatum in Huntington's disease: phenotypic development and lack of pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dec 5;97(25):13877-82

Freeman W, Watts J (1949) *Psychochirurgie*. Deutsch von A. von Braunmühl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft M.B.H. Stuttgart.

Freud S (1905) *Drei Abhandlungen zur Sexualtheorie*. Fischer Taschenbuchverlag GmbH, Frankfurt am Main 2009.

Freud S (1933) Neue Folge der Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse, 448-543. In: *Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse Und Neue Folge*, Bd. I. Studienausgabe. S. Fischer Verlag GmbH. Frankfurt am Main 1969.

Friedrich O (2013) *Die Persönlichkeit im Zeitalter der Neurowissenschaften. Eine kritische Analyse neurowissenschaftlicher Eingriffe in die Persönlichkeit*. Transcript Verlag, Bielefeld.

Frings M (2015) "Herr Doktor, mein Mann ist irgendwie anders!" Die tiefe Hirnstimulation, 205-233, In: *Gehirn und Moral. Ethische Fragen in Neurologie und Hirnforschung*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

Fritsch G, Hitzig E (1870) Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol* 3, 300-332.

Fritsch GT, Hitzig E (1870) Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. In: *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin*. 300–332.

Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klingler H, Chabardes S, Foote K, Benabid AL, Pollak P (2004) Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Jun;75(6):834-9.

Fuchs T (2010) Subjectivity and Intersubjectivity in Psychiatric Diagnosis. *Psychopathology* 43: 268-274.

Galert T (2005) Inwiefern können Eingriffe in das Gehirn die personale Identität bedrohen? . 91-99. In: Bora A, Decker M, Grunwald A, Renn O (Hg): *Technik in einer fragilen Welt. Die Rolle der Technikfolgenabschätzung*. Edition sigma, Berlin.

Galert T (2016) Philosophische Aspekte der tiefen Hirnstimulation, 61-197. In: Sturma D, Lanzerath D (Hg.) *Tiefe Hirnstimulation Neurologische, psychiatrische und philosophische Aspekte*. Volkmann J, Schläpfer T, Bewernick B, Gippert SM, Galert T *Ethik in den Biowissenschaften Band 18*. Verlag Karl Alber, Freiburg/ München.

Gerrig RJ, Zimbardo PG (2008) *Psychologie*, 504-544. Pearson Studium, München.

Gesetz zum Schutz der Embryonen: <http://www.gesetze-im-internet.de/eschg/>. (letzter Zugriff am 18.4.2018).

Gildenberg PL (2003) History repeats itself. *Stereotact Funct Neurosurg* 80, 61-75.

Gildenberg PL (2005) Evolution of neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 83 (2-3):71-9.

Goldstein J (2012) *Personale Identität und intrazerebrale Stammzelltransplantationen* Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm. <https://www.deutsche-digitale-bibliothek.de/binary/.../full/1.pdf> (letzter Zugriff am 6.5.2018)

Grealish S (2014) Human ESC-Derived Dopamine Neurons Show Similar Preclinical Efficacy and Potency to Fetal Neurons when Grafted in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell*, Volume 15, Issue 5, p653–665, 6 November 2014.

Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA (2006) Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. Nov;31(11):2384-93.

Greene M, Schill K, Takahashi S, Bateman-House A, Beauchamp T, Bok H, Cheney D, Coyle J, Deacon T, Dennett D, Donovan P, Flanagan O, Goldman S, Greely H, Martin L, Miller E, Mueller D, Siegel A, Solter D, Gearhart J, McKhann G, Faden R (2005) Ethics: Moral issues of human-non-human primate neural grafting. *Science*. Jul 15;309(5733):385-6.

Grice HP (1975) Personal Identity, 73-95. In : J. Perry: Personal Identity. University of California Press, Berkley and Los Angeles.

Gross D, Schäfer G (2011) Egas Moniz (1874-1955) and the "invention" of modern psychosurgery: a historical and ethical reanalysis under special consideration of Portuguese original sources. *Neurosurg Focus* 30 (2) 1-6.

Haas LF (2003) Neurological stamp. Egas Moniz (1874-1955). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74 (5) 653.

Hajak G, Padberg F, Herwig U, Eschweiler GW, Cohrs S, Langguth B, Schönfeldt-Lecuona C, Fallgatter AJ, Höppner J, Plewina C, Eichhammer P (2005) Repetitive Transkranielle Magnetstimulation Konsensus zum therapeutischen Einsatz bei psychiatrischen Erkrankungen. *Nervenheilkunde* 24 48–58.

Hamani C, Lozano AM (2006) Hardware-related complications of deep brain stimulation: a review of the published literature. *Stereotact Funct Neurosurg*. 84(5-6):248-51.

Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L (2010) Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg. Focus* 29 (2), 1-10.

Heath RG (1954) *Studies in Schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press.

Heidbreder M, Dominiak P (2010) Therapie mit Antipsychotika und Antidepressiva, 82-104. In: Lemmer B/ Brune K *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie*. 14 Auflage. Online-Buch. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

Herdegen T (2014) *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

Herzog J, Reese R, Deuschl G (2013) Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson, 98-108. In: Claßen J, Schnitzler A: *Interventionelle Neurophysiologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

Health at a Glance OECD INDICATORS (2013) 102-104. <http://www.oecd.org/els/health-systems/Health-at-a-Glance-2013.pdf> (letzter Zugriff am 14.3.2018).

Helmchen H (2000) Ethische Implikationen der Neurowissenschaften in der Klinik. *Nervenarzt* 2000. 71: 700-708. Springer Verlag.

Hilt E (1996) *Hirngewebetransplantationen und personale Identität*. Duncker und Humblot GmbH, Berlin.

Hilt E (1999) Hängt die Identität des Menschen von der Identität des Gehirns ab? Zur Problematik von Hirngewebetransplantationen, 257-282. In: Engels, E.-M. (Hrsg.): *Biologie und Ethik*. Stuttgart: Reclam.

- Hildt E (2006) Electrodes in the brain: Some anthropological and ethical aspects of deep brain stimulation. *International Review of Information Ethics*, 5, 33-39.
- Hildt E (2009) Fremdes im Gehirn, 105-128. In: Hildt E., Engels EM. (Hg) *Der implantierte Mensch. Therapie und Enhancement im Gehirn*. Verlag Karl Alber GmbH Freiburg/ München.
- Hildt E (2012) *Neuroethik*, 7-60. Ernst Reinhardt, GmbH & Co KG, Verlag, München.
- Hilker R, Benecke R, Deuschl G, Fogel W, Kupsch A, Schrader C, Sixel-Döring F, Timmermann L, Volkmann J, Lange M (2009) Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. *Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. Nervenarzt*, Jun;80(6):646-55.
- Hinterhuber H (2009) Neue Indikationen und ethische Implikationen der tiefen Hirn-Stimulation. *Neuropsychiatrie*, 23, 3, 139–143.
- Holdegger A (2001) Neurobiologie und Ethik. Ethische Probleme im Zusammenhang mit Hirngewebetransplantationen, 432-444. In: *Interdisziplinäre Ethik. Grundlagen, Methoden, Bereiche*. Festschrift für Dietmar Mieth zum sechzigsten Geburtstag. Universitätsverlag Freiburg Schweiz
- Höppner J (2014) Transkranielle Magnetstimulation – Risiken und Nebenwirkungen, 146-153. In: Kuhn J, Gaebel W (Hrsg.): *Therapeutische Stimulationsverfahren für psychiatrische Erkrankungen*. Ein Praxisbuch. Kohlhammer GmbH Stuttgart.
- Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B (1973) Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch Neurol*. Sep;29(3):158-61.
- Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, Bonnet AM, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y (2002) Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jun;72(6):701-7.
- Hüsing B, Engels EM, Frietsch R, Gaisser S, Menrad K, Rubin B, Schubert S, Schweizer R, Zimmer R (2003) *Menschliche Stammzellen. Zentrum für für Technologiefolgen-Abschätzung beim Schweizerischen Wissenschafts- und Technologierat*. Bern.
- Hüsing B, Engels EM, Gaisser S, Zimmer R (2001) *Technologiefolgen-Abschätzung Zelluläre Xenotransplantation. Abschlussbericht für den Schweizerischen Wissenschafts- und Technologierat, Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung*. Karlsruhe.
- Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R, Lucas JA, Schneeweiss S (2012) Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ*. Feb 23;344:e977.
- Huys D, Möller MV, Kim, EH, Hardenacke K, Huff W, Klosterkötter J, Timmermann L, Woopen C, Kuhn J (2012) Die tiefe Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen. *Der Nervenarzt* 83 (9) 1156–1168.
- Hyun I (2016) What's Wrong with Human/Nonhuman Chimera Research? *PLoS Biol* 14(8): e1002535.
- Isacson O; Deacon TW, Pakzaban P, Galpern WR, Dinsmore J, Burns LH (1995) Transplanted xenogeneic neural cells in neurodegenerative disease models exhibit remarkable axonal target specificity and distinct growth patterns of glial and axonal fibres. *Nature Medicine* 1 (11), 1189-1194.
- Isacson O, Breakefield XO. (1997) Benefits and risks of hosting animal cells in the human brain. *Nature Medicine* 3 (9), 964-969.
- Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, Heart

- KL, Demitrack MA (2008) Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry*.Feb;69(2):222-32.
- Julien RM (1997) *Drogen und Psychopharmaka*, S. 293-320. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg; Berlin; Oxford.
- Kang L, Wang J, Zhang Y, Kou Z, Gao S (2009) iPS Cells Can Support Full-Term Development of Tetraploid Blastocyst-Complemented Embryos. *Cell Stem Cell* 5, 2,135–138.
- Karpowicz P, Cohen CB, van der Kooy D (2004) It is ethical to transplant human stem cells into nonhuman embryos. *Nat Med*.Apr;10(4):331-5.
- Kefalopoulou Z, Politis M, Piccini P, Mencacci N, Bhatia K, Jahanshahi M, Widner H, Rehncrona S, Brundin P, Björklund A, Lindvall O, Limousin P, Quinn N, Foltynie T (2014) Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: two case reports. *JAMA Neurol*. Jan;71(1):83-7.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. Jun;62(6):593-602.
- Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Magotani H, Onoe H, Hayashi T, Mizuma H, Takara S, Takahashi R, Inoue H, Morita S, Yamamoto M, Okita K, Nakagawa M, Parmar M, Takahashi J (2017) Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature*, Aug 30;548(7669):592-596.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G (2006) Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*, Jun;21 Suppl 14:S290-304.
- Klinkhammer G (2011) Tiefe Hirnstimulation: Strenge Vorsichtsmaßnahmen. *Deutsches Ärzteblatt* PP 5 218-219.
- Koch ER (1978) *Chirurgie der Seele: operative Umpolung des Verhaltens*. Fischer Taschenbuch Verlag. Überarbeitete Ausgabe. Stuttgart.
- Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW (2008) Lewy body like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 14(5):504–506.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P (2003) Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. Nov 13;349(20):1925-34.
- Kraemer F (2013) Me, Myself and My Brain Implant Deep Brain Stimulation Raises Questions of Personal Authenticity and Alienation. *Neuroethics*. 6 (3) 483–497.
- Kramer PD (1995) *Glück auf Rezept. Der unheimliche Erfolg der Glücksspieler*. GmbH & Co, München. Übersetzung aus dem Amerikanischen von R. Altmann, Mainburg. Originalausgabe "Listening to Prozac. A Psychiatrist Explores Antidepressant Drugs and Remaking of the Self", Viking Penguin, a division of Penguin Books USA Inc.
- Krause F, Müller O (2014) Körperwahrnehmung bei tiefer Hirnstimulation und Organtransplantation. Leibphänomenologie als Zugang zum Selbst. *Zeitschrift für Epileptologie* 27 (1) 60–64.
- Krug H (2012) Das Unzufriedenheitsparadox in der Therapie mit tiefer Hirnstimulation. *Nervenheilkunde*, 4, 215-219.

- Kuhn J, Gaebel W, Klosterkoetter J, Woopen C. (2009) Deep brain stimulation as a new therapeutic approach in therapy-resistant mental disorders: ethical aspects of investigational treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* Nov;259 Suppl 2:S135-41.
- Kuhn J, Gründler T, Lenartz D, Sturm V, Klosterkötter J, Huff W (2010) Tiefe Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2010, 107 (7) 105-113.
- Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE (1998) Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 13(suppl 1) :73–82.
- Kumar R, Lozano AM, Sime E, Halket E, Lang AE (1999) Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology.* Aug 11;53(3):561-6.
- Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI (1992) Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 76:53–61.
- Langbein K, Martin HP, Weiss H (1993-95) *Bittere Pillen: Nutzen und Risiken der Arzneimittel; ein kritischer Ratgeber.* Kiepenheuer & Witsch GmbH.
- Laryionava K, Kreucher S, Simonovic V, Groß D (2010) Tiefe Hirnstimulation im Spiegel der deutschen Laienpresse, 97-103. In: Groß D, Gründer G, Simonovic V (Hrsg.): *Akzeptanz, Nutzungsbarrieren und ethische Implikationen neuer Medizintechnologien. Die Anwendungsfelder Telemedizin und Inkorporierte Technik. Proceedings-Band.* Kassel university press GmbH, Kassel.
- Laux G (2015) *Psychopharmakotherapie*, 509-544. In: Möller HJ, Laux G, Deister A *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie.* 6. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart.
- Laux G, Dietmaier O (2012) *Praktische Psychopharmakotherapie.* 6., neu bearb. und erg. Aufl. Elsevier, Urban und Fischer, München.
- Laux/ Renner (2005) *Persönlichkeitspsychologie*, 217-239. In: Schütz A, Selg H, Lautenbacher S (Hrsg.): *Psychologie. Eine Einführung in ihre Grundfelder und Anwendungsfelder.* Verlag W. Kohlhammer
- Lee K, Ashton MC (2005) Psychopathy, Machiavellianism, and Narcissism in the Five-Factor Model and the HEXACO model of personality structure. *Personality and Individual Differences* 38, 1571-1582.
- Leone M, Franzini A, Felisati G, Mea E, Curone M, Tullo V, Broggi G, Bussone G (2005) Deep brain stimulation and cluster headache. *Neurol Sci.* May;26 Suppl2:138-9.
- Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, Péron J, Mesbah H, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Travers D, Garin E, Malbert CH, Millet B, Vérin M (2009) Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. *Neurology.* 2009 Nov 24;73(21):1746-51.
- Lieb K, Frauenknecht S (2012) *Therapie psychischer Erkrankungen*, 41-119. In: *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie.* 7. Auflage, Elsevier GmbH, München.
- Life (1948) *New Brain Operation for mental illness.* Es handelt sich um einen redaktionellen Titel, bei dem der Autor nicht in Erscheinung trat. 25 (7) 57.
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* Oct 15;339(16):1105-11.

- Lindvall O (2015) Treatment of Parkinson's disease using cell transplantation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* Oct 19;370(1680):20140370.
- Lindvall O, Barker RA, Brüstle O, Isacson O, Svendsen CN (2012) Clinical Translation of Stem Cells in Neurodegenerative Disorders. *Cell Stem Cell.* February 3; 10(2): 151–155.
- Lindvall O, Björklund A (2000) First step towards cell therapy for Huntington's disease. *The Lancet*, 356, 9246, 1945-1946.
- Lindvall O, Brundin P, Widner H, Rehnström S, Gustavii B, Frackowiak R, Björklund A (1990) Grafts of Fetal Dopamine Neurons Survive and Improve Motor Function in Parkinson's Disease. *Science*, 247(4942), 574-577.
- Lindvall O, Kokaia Z (2010) Stem cells in human neurodegenerative disorders-time for clinical translation? *J Clin Invest.* Jan;120(1):29-40.
- Linke DB (1993) *Hirnverpflanzung. Die erste Unsterblichkeit auf Erden.* Rowohlt Verlag GmbH, Reinbek bei Hamburg.
- Locke J (1975) Of Identity and Diversity, 328-348. In: *Locke J: An Essay Concerning Human Understanding.* Oxford University Press, Oxford.
- Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH (2008) Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* Sep 15;64(6):461-7.
- Madrazo I, Drucker-Colín R, Díaz V, Martínez-Mata J, Torres C, Becerril JJ (1987) Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med.* Apr 2;316(14):831-4.
- Madrazo I, Franco-Bourland R, Ostrosky-Solis F, Aguilera M, Cuevas C, Zamorano C, Morelos A, Magallon E, Guizar-Sahagun G (1990) Fetal homotransplants (ventral mesencephalon and adrenal tissue) to the striatum of parkinsonian subjects. *Arch Neurol.* 47(12) 1281-5.
- Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Aouizerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B, Pelissolo A; STOC Study Group (2008) Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med.* Nov 13;359 (20):2121-34.
- Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, Rauch SL, Rasmussen SA, Machado AG, Kubu CS, Tyrka AR, Price LH, Stypulkowski PH, Giftakis JE, Rise MT, Malloy PF, Salloway SP, Greenberg BD (2009) Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* Feb 15;65(4):267-75.
- Maltby J, Day L, Macaskill A (2011) *Differentielle Psychologie, Persönlichkeit und Intelligenz,* 37-470. Pearson Studium, München.
- Mandai M, Kurimoto Y, Takahashi M (2017) Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N Engl J Med.* 2017 Aug 24;377(8):792-793.
- Mark VH, Ervin FR (1970) *Violence and the brain.* Harper & Row, New York, Evanston, and London.
- Mattle H, Mumenthaler M (2013) *Neurologie.* 13., vollständig überarbeitete Auflage, 184-217. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH (2005) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. Mar 3;45(5):651-60.
- Mazars G, Mérienne L, Ciolocca C (1973) Intermittent analgesic thalamic stimulation. Preliminary note. *Rev Neurol (Paris)*. Apr;128(4):273-9. (French).
- Mazars G, Merienne L, Cioloca C (1974) Treatment of certain types of pain with implantable thalamic stimulators. *Neurochirurgie*. 20:117–124.
- McCrae, RR, Costa PT (1997) Personality trait structure as a human universal. *American Psychologist*, 52, 509-516. American Psychological Association, Washington, DC.
- McCrae, R.R., Costa, P.T (2008) The Five-Factor Theory of Personality, 159-181. In: John OP, Robins RW, Pervin LA: *Handbook of Personality. Theory and Research*. Third edition. The Guilford Press, New York.
- McCrae RR, Costa PT, Ostendorf F, Angleitner A, Hrebicková M, Avia MD, Sanz J, Sánchez-Bernardos ML, Kusdil ME, Woodfield R, Saunders PR, Smith PB (2000) Nature over nurture: temperament, personality, and life span development. *Journal of personality and social psychology*, 78 (1): 173-86. American Psychological Assn., Washington.
- McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL (2004) Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol*. Jun;115(6):1239-48.
- Merkel R., Boer G, Fegert J, Galert T, Hartmann D, Nuttin B, Rosahl S (2007) *Intervening in the brain. Changing Psyche and Society*. Springer -Verlag Berlin Heidelberg.
- Mischel W, Shoda Y, Ayduk O (2008) *Introduction to Personality. Toward an Integrative Science of the Person*. 8th Edition. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey.
- Molcanyi M, Neugebauer E, Schäfer U (2006) Zellbiologie in der Chirurgie, 80-93. In: Krukemayer MG / Spiegel HU (Herausgeber): *Chirurgische Forschung*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Möller HJ, Walter E, Müller HP (2000) *Psychopharmakotherapie : ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. 2., überarb. und erw. Aufl. Kohlhammer Stuttgart, Berlin, Köln.
- Montgomery EB Jr, Baker KB (2000) Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res*. Apr;22(3):259-66.
- Morgan JP (1982) The First Reported Case of Electrical Stimulation of the Human Brain. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*; 37; 51-64.
- Moshagen M, Hilbig BE, Zettler I (2014) Faktorenstruktur, psychometrische Eigenschaften und Messinvarianz der deutschsprachigen Version des 60-Item HEXACO Persönlichkeitsinventars. *Diagnostica*, 60 (2), 86-97.
- Müller S (2010) Auswirkungen von Tiefer Hirnstimulation bei Parkinson-Patienten auf Persönlichkeit und Verhalten, 125-131. In: Groß D, Gründer G, Simonovic V (Hrsg.): *Ethische Implikationen neuer Medizintechnologien. Die Anwendungsfelder Telemedizin und Inkorporierte Technik*. Proceedings-Band. Kassel university press GmbH, Kassel.
- Müller S, Christen M (2010) Mögliche Persönlichkeitsveränderungen durch Tiefe Hirnstimulation bei Parkinson-Patienten. *Nervenheilkunde* 29 11, 779-783.
- Müller-Spahn F (2000) Biologische Psychiatrie und Seele. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 1, 37-40.
- Murry CE, Keller G (2008) Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations: lessons from embryonic development. *Cell*. Feb 22;132(4):661-80.

- Myers DG (2005) Psychologie, 566-611. Springer Verlag, Heidelberg.
- Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L (2001) Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* Fall;14(3):120-4.
- Nagel T (1992) *Der Blick von nirgendwo*, 69-82. Suhrkamp Verlag Frankfurt am Main.
- Northoff G (2001) *Personale Identität und operative Eingriffe in das Gehirn. Neurophilosophische, empirische und ethische Untersuchungen.* mentis Verlag, Paderborn.
- Northoff G (2004) The Influence of Brain Implants on Personal Identity and Personality – a Combined Theoretical and Empirical Investigation in 'Neuroethics', S. 326-344. In: Schramme T, Thome J (Hrsg.) *Philosophy and Psychiatry.* De Gruyter Verlag, Berlin.
- Nuffield Council on Bioethics (1996) *Animal-to-human transplants: the ethics of xenotransplantation.* <http://nuffieldbioethics.org/project/xenotransplantation> (letzter Zugriff am 21.4.2018).
- Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B (1999) Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *The Lancet.* Oct 30;354(9189):1526.
- Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TB (2003) A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* Sep;54(3):403-14.
- Olanow CW, Koller W, Goetz CG, Stebbins GT, Cahill DW, Gauger LL, Morantz R, Penn RD, Tanner CM, Klawans HL, et al. (1990) Autologous transplantation of adrenal medulla in Parkinson's disease. 18-month results. *Arch Neurol.* 47(12):1286-9.
- Olanow CW, Kordower JH, Lang AE, Obeso JA (2009) Dopaminergic transplantation for Parkinson's disease: current status and future prospects. *Ann Neurol.* Nov;66(5):591-6.
- Olson ET (1997) *The Human Animal: Personal Identity Without Psychology.* Oxford University Press, New York, Oxford.
- Parfit D (1971) *Personal Identity.* In: *The philosophical Review.* 80, 1, 3-27. Published by : Duke University Press
- Parfit D (1984) *Reasons and Persons.* Oxford University Press Inc., New York.
- Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI (2006) Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 5(7): 578–588.
- Penfield W, Boldrey E (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60, 389-443.
- Penfield W, Rasmussen T (1950) *The Cerebral Cortex of Man. A Clinical Study of Localization of Function.* New York, The Macmillan Comp.
- Perry J (1975) *Personal Identity.* University of California Press, Berkeley and Los Angeles.
- Peterson DI, Price ML, Small CS (1989) Autopsy findings in a patient who had an adrenal-to-brain transplant for Parkinson's disease. *Neurology.* 39(2 Pt1) 235-8.
- Plewnia C, Fallgatter A (2013) Physiologische Grundlagen der Anwendung modulatorischer Neurostimulationen in der Psychiatrie, 207-214. In: Claßen J, Schnitzler A: *Interventionelle Neurophysiologie.* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Poeck K, Hacke W (2006) *Parkinson-Syndrome*, 511-525. In Poeck K., Hacke W: *Neurologie.* 12. Auflage. Springer Verlag, Berlin Heidelberg. Online-Buch.

- Politis M (2010) Dyskinesias after neural transplantation in Parkinson's disease: what do we know and what is next? *BMC Med.* Dec 2;8:80.
- Poncelet AJ, Denis D, Gianello P (2009) Cellular xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 14(2):168-74.
- Pressman JD (1998) *Last Resort : Psychosurgery and the Limits of Medicine.* Cambridge University Press, Cambridge.
- Prütting J (2014) *Rechtliche Aspekte der Tiefen Hirnstimulation,* Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Quante M (Hrsg.) (1999) *Personale Identität.* Ferdinand Schöningh, Paderborn.
- Quante M (2002) Personales Leben und menschlicher Tod. Personale Identität als Prinzip der biomedizinischen Ethik, 15-46. Suhrkamp Verlag Frankfurt am Main.
- Quante M (2007) *Person.* Walter de Gruyter Verlag GmbH & Co, Berlin.
- Quinton A (1975) The soul. In : Perry J : *Personal Identity,* S. 53-72. University of California Press, Berkley and Los Angeles.
- Rager G (2000) Bewusstsein und Person in Wissenschaft und Lebenswelt, 9-26. In: Rager G/ Holdegger A (Hrsg): *Bewusstsein und Person. Neurobiologie, Philosophie und Theologie im Gespräch.* Universitätsverlag Freiburg Schweiz.
- Rammsayer T, Weber H (2016) Differentielle Psychologie-Persönlichkeitstheorien, 11-63, 222-238. Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG. Göttingen, 2. korrigierte Auflage.
- Reischies FM (2002) Psychopathologie des Frontalhirns, 91–108. In: H. Förstl (Hrsg.): *Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Regener JM (2010) *Psychopathologische und psychometrische Untersuchungen zum Langzeitverlauf nach Tiefer Hirnstimulation.* Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau. <https://freidok.uni-freiburg.de/dnb/download/7694> (letzter Zugriff am 5.5.2018).
- Richardson DE, Akil H (1977) Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1: Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. *J Neurosurg.* Aug;47(2):178-83.
- Romer V (2014) *Das Leib-Seele-Problem und seine Bedeutung in der Philosophie.* Magisterarbeit Philosophie, Philosophische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
- Rosenfeld JV, Lloyd JH (1999) Contemporary psychosurgery. *J Clin Neurosci.* 6 (2) 106-112.
- Rossi S, Hallett M., Rossini PM, Pascual-Leone A, The Safety of TMS Consensus Group (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology,* 120 (12) 2008-2039.
- Roth G, Strüber N (2015): *Wie das Gehirn die Seele macht.* Fünfte Auflage, Klett-Cotta Verlag, Stuttgart.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 163(11):1905-17.
- Rzesnitzek L (2008) *Psychochirurgie und tiefe Hirnstimulation: ein historischer und begrifflicher Überblick.* Dissertation an d. Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

- Sasson Y, Zohar J, Chopra M, Lustig M, Iancu I, Hendler T. (1997) Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. *J Clin Psychiatry*. 58 Suppl.12:7-10.
- Saucier G (2002) Gone too far -or not far enough? Comments on the article by Ashton and Lee (2001). *European Journal of Personality*, 16, 55-62, 2002.
- Savitz SI, Dinsmore J, Wu J, Henderson GV, Stieg P, Caplan LR (2005) Neurotransplantation of fetal porcine cells in patients with basal ganglia infarcts: a preliminary safety and feasibility study. *Cerebrovasc Dis*. 20(2):101-7.
- Schabowski R, Zimmermann M (2007) Geschichte der Schmerztherapie. Schmerz im medizinischen, historischen und gesellschaftlichen Kontext. *Der Schmerz* 21, 295-296.
- Schechtman M (2010) Philosophical reflections on narrative and deep brain stimulation. *J Clin Ethics*. Summer;21(2):133-139.
- Schechtman M (2007) *The Constitution of Selves*. Cornell University Press. Erster veröffentlichter Druck 1996, Cornell University Press, USA.
- Schechtman M (2011) The narrative self, 394-416. In: S. Gallagher (ed.) *The Oxford Handbook of the Self*, Oxford University Press, Oxford.
- Schellhorn K (2013) Grundlagen der Interventionellen Neurophysiologie- Material extern, 61-66. In: Claßen J, Schnitzler A: *Interventionelle Neurophysiologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Schermer M (2011) Ethical issues in deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci*. May 9;5:17.1-5.
- Schicktanz S (2002) Organlieferant Tier? Medizin- und tierethische Probleme der Xenotransplantation. Campus, Frankfurt am Main.
- Schlaepfer TE., Cohen MX., Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, Joe AY, Kreft M, Lenartz D, Sturm V (2008) Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*. Jan;33(2):368-77.
- Schläpfer TE (2009) Schnittstelle Mensch/Maschine: Tiefe Hirnstimulation, 57-67. In: Deutscher Ethikrat *Der steuerbare Mensch? Über Einblicke und Eingriffe in unser Gehirn* Vorträge der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2009. Deutscher Ethikrat.
- Schläpfer TE., Bewernick B, Gippert SM (2016) Tiefe Hirnstimulation im psychiatrischen Kontext, 36-60. In: Sturma D, Lanzerath D (Hg.) *Tiefe Hirnstimulation Neurologische, psychiatrische und philosophische Aspekte*. Volkmann J, Schläpfer T, Bewernick B, Gippert SM, Galert T *Ethik in den Biowissenschaften Band 18* . Verlag Karl Alber, Freiburg/München.
- Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Mädler B, Coenen VA (2013) Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. Jun 15;73(12):1204-12.
- Schläpfer TE, Kayser (2013) Tiefe Hirnstimulation: Psychiatrie, 215-220. In: Claßen J., Schnitzler A.: *Interventionelle Neurophysiologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Schmidt MC (2008) Griff nach dem Ich? Ethische Kriterien für die medizinische Intervention in das menschliche Gehirn. Im Auftrag des Instituts für Wissenschaft und Ethik. Herausgegeben von Siep L und Sturma D. Band 5. Walter de Gruyter Berlin.
- Schneewind KA (1992) Persönlichkeitstheorien I. Alltagspsychologie und mechanistische Ansätze, 172-289. Wissenschaftliche Buchgesellschaft Darmstadt.
- Schneider F, Habel U, Volkmann J, Regel S, Kornischka J, Sturm V, Freund HJ (2003) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing

in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry*. Mar;60(3):296-302.

Schönfeldt-Lecuona C, Cárdenas-Morales L, Moreno-Aguirre A, Dorn K, Langguth B, Brühl AB, Kammer T, Herwig U (2012) Effect of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the auditory cortex on audiometry and otoacoustic emissions. *Brain Topogr*. 25 (3) 241-7.

Schönfeldt-Lecuona, Herwig U (2014) Transkranielle Magnetstimulation- Technische Grundlagen, Wirkungsweise und Durchführung, 91-110. In: Kuhn J, Gaebel W (Hrsg.): *Therapeutische Stimulationsverfahren für psychiatrische Erkrankungen. Ein Praxisbuch*. Kohlhammer GmbH Stuttgart.

Schrezenmeier H (2014) Stammzellforschung, 475-479. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H (Herausgeber) *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.

Schumacher, JM.; Ellias SA, Palmer EP, Kott HS, Dinsmore J, Dempsey PK, Fischman AJ, Thomas C, Feldman RG, Kassissieh S, Raineri R, Manhart C, Penney D, Fink, JS, Isacson O (2000) Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurology* 54 (5), 1042-1050.

Schüpbach M, Gargiulo M, Welter ML, Mallet L, Béhar C, Houeto JL, Maltête D, Mesnage V, Agid Y (2006) Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology*. Jun 27;66(12):1811-6.

Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinski MO, Amage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G, EARLYSTIM Study Group (2013) Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. Feb 14;368(7):610-22.

Schwarz J, Storch A (2007) *Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. 1. Auflage. Kohlhammer Verlag, Stuttgart.

Seligman LJ (1987) Electrical stimulation of the spinal cord: a critical review. *Pacing Clin Electrophysiol*. Jan;10(1 Pt 2):176-9.

Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM (2008) Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 79: 136–42.

Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. (1967) Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. Jul-Aug;46(4):489-91.

Shih CC, Forman SJ, Chu P, Slovak M (2007) Human embryonic stem cells are prone to generate primitive, undifferentiated tumors in engrafted human fetal tissues in severe combined immunodeficient mice. *Stem Cells Dev*. Dec;16(6):893-902.

Shoemaker S (1975) Personal Identity and Memory. In: J. Perry: *Personal Identity*, 119-134. University of California Press, Berkeley and Los Angeles.

Shorter E (1999) *Geschichte der Psychiatrie*. Deutsche Ausgabe. Alexander Fest Verlag, Berlin.

Simonovic V, Laryionava K, Groß D (2010) Akzeptanzfaktoren von Neuroprothesen im medizinischen Diskurs - Eine Analyse des Deutschen Ärzteblatts, 105-110. In: Groß D, Gründer

- G, Simonovic V (Hrsg.): Akzeptanz, Nutzungsbarrieren und ethische Implikationen neuer Medizintechnologien. Die Anwendungsfelder Telemedizin und Inkorporierte Technik. Proceedings-Band. Kassel university press GmbH, Kassel.
- Skuban T (2013) Persönlichkeitsveränderungen nach Tiefer Hirnstimulation? Klinische und forensische Implikationen einer Denkbareit, 155-172. In: Manzeschke A, Zichy M (Hrsg.): Therapie und Person. Ethische und anthropologische Aspekte der tiefen Hirnstimulation. Mentis. Münster.
- Skuban T, Flohrer J, Klosterkötter J, Kuhn J (2011) Psychiatrische Nebenwirkungen der Tiefen Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinsonsyndrom. Fortschr Neurol Psychiatr. 2011. Dec;79(12):703-10.
- Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE (2010) Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. J Clin Psychiatry. Jul;71(7):873-84.
- Song J, Lee ST, Kang W, Park JE, Chu K, Lee SE, Hwang T, Chung H, Kim M (2007) Humanembryonic stem cell-derived neural precursor transplants attenuate apomorphine-induced rotational behavior in rats with unilateral quinolinic acid lesions. Neurosci Lett. Aug 9;423(1):58-61.
- Soulas T, Gurruchaga JM, Palfi S, Cesaro P, Nguyen JP, Fénelon G (2008) Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Aug;79(8):952-4.
- Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ (1947) Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. Science. Oct 10;106(2754):349-50.
- Spranger TM (2010) Recht und Bioethik. Verweisungszusammenhänge bei der Normierung der Lebenswissenschaften. Mohr Siebeck, Tübingen.
- Stahnisch F (2008) Über Forschungsentwicklungen der Neurostimulation nach 1945: Historische und ethische Aspekte medizinischer Manipulationen am menschlichen Gehirn, 307-346. In: Würzburger medizinhistorische Mitteilungen 27 (1).
- Stahnisch F (2013) Geschichte, 20-26. In: Claßen J, Schnitzler A: Interventionelle Neurophysiologie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Stier M (2006) Ethische Probleme in der Neuromedizin. Identität und Autonomie in Forschung, Diagnostik und Therapie. Campus Verlag Frankfurt New York.
- Stoker TB, Barker RA (2016) Cell therapies for Parkinson's disease: how far have we come? Regen Med. Dec;11(8):777-786.
- Sturma D (Hrsg.) (2001) Person. Philosophiegeschichte- Theoretische Philosophie- Praktische Philosophie. mentis Verlag GmbH Paderborn.
- Sturma D (2008) Philosophie der Person. Die Selbstverhältnisse von Subjektivität und Moralität, 147-187. Mentis Verlag GmbH, Paderborn.
- Sturma D (2016) Vorwort, 9-10. In: Sturma D, Lanzerath D (Hg.) Tiefe Hirnstimulation. Neurologische, psychiatrische und philosophische Aspekte. Verlag Karl Alber in der Herder GmbH, Freiburg/München.
- Synofzik M (2007) Eingriffe in die Grundlagen der Persönlichkeit: Eine praxisorientierte ethische Analyse von Neuropharmaka und Tiefenhirnstimulation. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 132 (50) 2711-2713.

- Synofzyk M, Schlaepfer TE (2008) Stimulating Personality: Ethical Criteria for Deep Brain Stimulation in Psychiatric Patients and for Enhancement Purposes. In: *Biotechnology Journal*, 3 (12), 1511-1520.
- Synofzik M, Schlaepfer TE (2011) Electrodes in the brain for neuropsychiatric disorders – ethical criteria for research and treatment with deep brain stimulation. *Brain for neuropsychiatric disorders. Brain Stimul. Jan*; 4(1):7-16.
- Synofzik M (2013) Neue Indikationen für die tiefe Hirnstimulation. Ethische Kriterien für Forschung für Therapie. *Nervenarzt* 84:1175–1182.
- Synofzik M, Clausen J (2011) The Ethical Differences Between Psychiatric and Neurologic DBS: Smaller Than We Think? *AJOB Neuroscience*, 2(1): 37–46.
- Tachibana M, Amato P, Sparman M, Gutierrez NM, Tippner-Hedges R, Ma H, Kang E, Fulati A, Lee HS, Sritanaudomchai H, Masterson K, Larson J, Eaton D, Sadler-Fredd K, Battaglia D, Lee D, Wu D, Jensen J, Patton P, Gokhale S, Stouffer RL, Wolf D, Mitalipov S (2013) Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell*. Jun 6;153(6):1228-38.
- Takahashi J (2017) Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature*. Aug 30;548(7669):592-596.
- Takahashi K, Yamanaka S (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. Aug 25;126(4):663-76.
- Takahashi K, Tanabe K., Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S (2007) Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*131861–872.
- Tang TZ, DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam J, Shelton R, Schalet B (2009) Personality change during depression treatment: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. Dec;66(12):1322-30.
- Tanner CM (2013) Editorial: A Second Honeymoon for Parkinson's Disease? *New Engl J Med*. Feb 14. 368; 7:675-676.
- Teichert D (2000) *Personen und Identitäten*. Walter de Gruyter, Berlin New York 2000.
- Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V (2006) Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 Jun;12(5):265-72.
- Thiel U (2001) Person und Persönliche Identität in der Philosophie des 17. und 18. Jahrhunderts, 79-101. In: Sturma D (Hrsg.): *Person. Philosophiegeschichte- Theoretische Philosophie- Praktische Philosophie*. mentis Verlag GmbH Paderborn.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. Nov 6;282(5391):1145-7.
- Timmermann L, Voges J (2017) Neue Indikationen der tiefen Hirnstimulation. *Psychiatrische Störungen*, 195-197. In Voges J, Timmermann L (Hg.) *Tiefe Hirnstimulation: Grundlagen, Indikationen, Verfahren*. Walter de Gruyter GmbH, Berlin/ Boston.
- Trachsel M, Porz R, Laederach K (2012) Mood Enhancement mittels Antidepressiva- Ethische Aspekte zur Authentizität und Gerechtigkeit. *Bioethica Forum*. Vol 5, No. 4, 156-161.
- Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE, Saint-Cyr JA (2000) Neuropsychological outcome of GPi pallidotomy and GPi or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Cogn*. Apr;42(3):324-47.

- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy (2008) *N Engl J Med.* Jan 17;358(3):252-60.
- Ueffing M, Meitinger T (2003) Stammzellen- Grundlagen und Perspektiven, 349-363. In: Fuat SO, Schroth U, Vossenkuhl W (Hg.) *Transplantation Organgewinnung und -allokation.* Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen.
- Ulmer S (2017) Ethische Fragen in der Neuroradiologie, 129-138. In: Erbguth F., Jox R. Hrsg. (2017) *Angewandte Ethik in der Neuromedizin.* Springer Verlag GmbH, Deutschland.
- Underwood E (2017) Brain implant trials spur ethical discussions. *Science.* Nov 10;358(6364):710.
- Urbano FJ, Leznik E, and Llinas RR (2002) Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies: an in vitro voltage-sensitive dye imaging study. *Thalamus Rel Syst* 1: 371–378.
- Valenstein ES (1973) *Brain Control. A Critical Examination of Brain Stimulation and Psychosurgery.* John Wiley & Sons, Inc. Printed in the United States of America.
- Valenstein (1980) *The Psychosurgery Debate: Scientific, Legal, and Ethical Perspectives.* W.H. Freeman and Company, San Francisco.
- Valenstein ES (2010) *Great and Desperate Cures: The Rise and Decline of Psychosurgery and Other Radical Treatments for Mental Illness.* Elliot S. Valenstein. Printed in the USA.
- Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J (1999) Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet.* Feb 27;353(9154):724.
- Voges J, Hilker R, Bötzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, Schnitzler A, Schneider GH, Steude U, Deuschl G, Pinski MO (2007) Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord.* Jul 30;22(10):1486-9.
- Volkman J (2016) Die tiefe Hirnstimulation im neurologischen Kontext, 11-35. In: Sturma D., Lanzerath D. (Hg.) *Tiefe Hirnstimulation. Neurologische, psychiatrische und philosophische Aspekte.* Verlag Karl Alber in der Herder GmbH, Freiburg/ München.
- Volkman J, Daniels C, Witt K (2010) Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* Sep;6(9):487-98.
- Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, D'Ambrosia J, Thobois S, Tamma F, Herzog J, Speelman JD, Samanta J, Kubu C, Rossignol H, Poon YY, Saint-Cyr JA, Ardouin C, Moro E (2008) A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain.* Oct;131(Pt 10):2720-8.
- Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Tröster AI (2006) Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord.* Jun;21 Suppl 14:S305-26.
- Wagner NF (2013) *Personenidentität in der Welt der Begegnungen: Menschliche Persistenz, diachrone personale Identität und die psycho-physische Einheit der Person.* De Gruyter GmbH, Berlin/ Boston
- Walser C (2010) *Personen- Inwiefern wir sind, wofür wir uns halten,* 169-197. Peter Lang, Bern.
- Weiss RA (1998) Transgenic pigs and virus adaptation. *Nature.* Jan 22;391(6665):327-8.

- Wenning GK, Odin P, Morrish P, Rehncrona S, Widner H, Brundin P, Rothwell JC, Brown R, Gustavii B, Hagell P, Jahanshahi M, Sawle G, Björklund A, Brooks DJ, Marsden CD, Quinn NP, Lindvall O (1997) Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* Jul;42(1):95-107.
- Welter ML, Mallet L, Houeto JL, Karachi C, Czernecki V, Cornu P, Navarro S, Pidoux B, Dormont D, Bardinet E, Yelnik J, Damier P, Agid Y (2008) Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol*; 65: 952–7.
- Wernig M, Zhao JP, Pruszek J, Hedlund E, Fu D, Soldner F, Broccoli V, Constantine-Paton M, Isacson O, Jaenisch R (2008) Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Apr 15;105(15):5856-61.
- Whitaker R (2002) *Mad in America: Bad Science, Bad Medicine, and the Enduring Mistreatment of the Mentally Ill.* Perseus Publishing. Cambridge. Printed in The United States of America.
- Wiesing U (2010) Bedarf an umsichtiger Forschung: Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 107 (7) 103-104.
- Wiggins D (1967) *Identity and Spatio-Temporal Continuity.* Basil Blackwell, Oxford.
- Williams B (1978) *Probleme des Selbst.* Philipp Reclam jun., Stuttgart.
- Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K; PD SURG Collaborative Group, (2010) Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* Jun;9(6):581-91.
- Winkelmüller W (2005) Voll implantierbare Neurostimulationssysteme zur Rückenmarkstimulation. *Dtsch Arztebl.*; 102(18): A-1286 / B-1077 / C-1019.
- Witt K (2013) Das Identitätsproblem der tiefen Hirnstimulation und einige seiner praktischen Implikationen. *Ethik in der Medizin* 25(1):5-18.
- Witt K, Daniels C, Herzog J, Lorenz D, Volkmann J, Reiff J, Mehdorn M, Deuschl G, Krack P (2006) Differential effects of L-dopa and subthalamic stimulation on depressive symptoms and hedonic tone in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 18(3):397-401.
- Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Bötzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G (2008) Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* Jul;7(7):605-14.
- Witt K, Timmermann L, Kuhn J, Woopen C (2012) Tiefe Hirnstimulation und personale Identität. Was sollten wir messen? *Nervenheilkunde* 31: 221-225.
- Witt K, Kuhn J, Timmermann L, Zurowski M, Woopen C (2013) Deep Brain Stimulation and the Search for Identity. *Neuroethics.* 6:499-511.
- Witt K, Woopen C (2014) Ethische Überlegungen zur Tiefen Hirnstimulation in der Psychiatrie: Entscheidungskompetenz und Identität. 195-206. In: Kuhn J, Gaebel W (Hrsg.): *Therapeutische Stimulationsverfahren für psychiatrische Erkrankungen. Ein Praxisbuch.* Kohlhammer GmbH Stuttgart.

- Wojtecki L, Timmermann L, Jörgens S, Südmeyer M, Maarouf M, Treuer H, Gross J, Lehrke R, Koulousakis A, Voges J, Sturm V, Schnitzler A. (2006) Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol*. Sep;63(9):1273-6.
- World Health Organization (1976) *Health Aspects of Human Rights*. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organisation (2004) The World Health Assembly Resolution WHA57.18. <http://www.who.int/transplantation/xeno/en/> (letzter Zugriff am 28.4.2018)
- Wu J, Platero-Luengo A, Sakurai M, Sugawara A, Gil MA, Yamauchi T, Suzuki K, Bogliotti YS, Cuello C, Morales Valencia M, Okumura D, Luo J, Vilariño M, Parrilla I, Soto DA, Martinez CA, Hishida T, Sánchez-Bautista S, Martínez-Martínez ML, Wang H, Nohalez A, Aizawa E, Martínez-Redondo P, Ocampo A, Reddy P, Roca J, Maga EA, Esteban CR, Berggren WT, Nuñez Delicado E, Lajara J, Guillen I, Guillen P, Campistol JM, Martínez EA, Ross PJ, Izpisua Belmonte JC (2017) Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells. *Cell*. Jan 26;168(3):473-486.e15.
- www.aerzteblatt.de/nachrichten/72749/Forscher-bilden-chimaere-Embryonen-mit-menschlichen-Anteilen-im-aeren-Transplantaten-gelten (letzter Zugriff am 28.4.2018).
- www.hexaco.org/references (letzter Zugriff am 1.4.2018).
- Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Calabrese JR (2008) Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. Feb;11(1):119-30.
- Yu J, Vodyanik M.A, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart, R. et al. (2007) Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 318:1917–1920.
- Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (1998) Übertragung von Nervenzellen in das Gehirn des Menschen. *Dtsch. Ärztebl.* 95 30: A1869-A1871.
- Zhao XY, Li W, Lv Z, Liu L, Tong M, Hai T, Hao J, Guo CL, Ma QW, Wang L, Zeng F, Zhou Q (2009) iPS cells produce viable mice through tetraploid complementation. *Nature*. Sep 3;461(7260):86-90.
- Ziemann U (2013) Transkranielle Hirnstimulation. Technische und physiologische Grundlagen, 40-54. In: Claßen J, Schnitzler A (Hrsg.) *Interventionelle Neurophysiologie Grundlagen und therapeutische Anwendungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
- Zinkant K (2008) Wider die Glückspille! ZEIT online. <http://www.zeit.de/online/2008/09/prozac-studie-usa> (letzter Zugriff am 14.3.2018)
- Zylka-Menhorn V, Siegmund-Schultze N (2012) Nobelpreis würdigt Stammzellforschung: Wie man die Uhr zurückdreht. *Dtsch Ärztebl* 2012; 109(41): A-2038-A2039.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in dem Institut für Ethik und Geschichte der Medizin der Eberhard Karls Universität Tübingen, im Bereich Ethik der Medizin, verfasst.

Die Betreuung erfolgte durch Herrn Professor Dr. Jens Clausen.

Die Konzeption der Dissertation erfolgte durch mich, Verena Maria Romer, in Absprache mit meinem Betreuer, Herrn Professor Dr. Jens Clausen.

Versuche oder eine statistische Auswertung von Ergebnissen wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig und in Absprache durch Herrn Professor Dr. Jens Clausen verfasst zu haben

und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hahnberg, den 7.5.2018

Unterschrift:

Verena Romer