

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf impulsive Entscheidungen bei Patient:innen mit Parkinson- Krankheit

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Alessio Nehls
aus Hamburg, Deutschland

promoviert am 04. Mai 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Barbe

2. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. V. Visser-Vandewalle

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen

Prof. Dr. Michael Barbe

Dr. Juan Carlos Baldermann

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die auf der neurologischen Station der Uniklinik Köln durchgeführten Untersuchungen habe ich unter Aufsicht von Dr. Baldermann selbst vorgenommen.

Die Datensätze wurden mit Unterstützung von Dr. Baldermann von mir selbst erhoben und mit IBM SPSS Statistics ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.09.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater, Prof. Dr. Michael Barbe, meinen aufrichtigen Dank aussprechen für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe „Bewegungsstörungen und Tiefe Hirnstimulation“. Durch seine kontinuierliche Unterstützung sowie seine kompetente und zugleich stets wohlwollende Betreuung wurde diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Dr. Juan Carlos Baldermann für die enge und außerordentlich wertvolle Begleitung meiner Arbeit. Die gesamte Planung, Datenerhebung und Auswertung erfolgten in enger Zusammenarbeit mit ihm. Für seine umfassende Unterstützung bei sämtlichen fachlichen wie auch organisatorischen Fragen danke ich ihm sehr herzlich. Ohne seinen Einsatz wäre die Umsetzung dieser Studie nicht realisierbar gewesen.

Von Herzen danke ich auch meinen Eltern für ihre Unterstützung während der gesamten Dauer meiner Arbeit.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern für ihre liebevolle und bedingungslose Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
2.1 Parkinson-Krankheit Grundlagen	11
2.1.1. Überblick	11
2.1.2. Epidemiologie	11
2.1.3. Ätiologie und Pathophysiologie	12
2.1.4. Klinik und Diagnostik	13
2.2 Grundlegende Behandlungsstrategien	16
2.2.1. Medikamentöse Therapie	16
2.3 Tiefe Hirnstimulation	17
2.3.1. Patientenauswahl	17
2.3.2. Operationsverfahren	18
2.3.3. Stimulationsparameter der DBS	18
2.3.4. Funktionsweise	19
2.3.5. Nebenwirkungen der DBS	20
2.4 Impulskontrollstörungen bei Morbus Parkinson	20
2.4.1 Impulsivität und Impulskontrollstörungen nach tiefer Hirnstimulation	22
2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	28
2.6 Hypothesen	28
2.7 Klinische Relevanz und Anwendbarkeit	29
3. MATERIAL UND METHODEN	30
3.1 Überblick und Studiendesign	30
3.2 Patientenkollektiv	30
3.2.1. Epidemiologische Eigenschaften	30
3.2.2. Aufnahmekriterien	31
3.2.3. Rekrutierung	31
3.2.4. Vergütung	31

3.3	Stimulationseinstellungen	32
3.4	Ablauf des Experiments	32
3.5	Verwendete Tasks und Fragebögen	33
3.5.1.	Cambridge Gambling Task	33
3.5.2.	Motor Screening Task (MOT)	35
3.5.3.	Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)	36
3.5.4.	Barratt- Impulsiveness- Scale (BIS)	36
3.5.5.	Beck-Depression-Inventory (BDI)	37
3.5.6.	Unified Parkinson´s disease rating scale (UPDRS)	37
3.6	Statistik	38
4.	ERGEBNISSE	39
4.1	Patientencharakterisierung	39
4.1.1.	Epidemiologische Daten	39
4.1.2.	Psychiatrischer Status	39
4.1.3.	Stimulationseinstellungen	39
4.1.4.	Motorisches Ansprechen auf die Stimulation	40
4.1.5.	Medikamentöse Therapie	41
4.2	Überblick	41
4.3	Ergebnisse des Cambridge Gambling Tasks	42
4.3.1.	Medikationseffekt	42
4.3.2.	Stimulationseffekt	42
4.3.3.	Leveffekt	42
4.3.4.	Korrelation zwischen der Entscheidungszeit und dem erhobenen UPDRS Score	44
4.3.5.	Einfluss des Bildungsgrades	45
4.4	Ergebnisse des Motor Screening Tasks	45
4.5	Korrelationen der klinischen Fragebögen mit den Ergebnissen des CGT	46
5.	DISKUSSION	48
5.1	Überprüfung der Hypothesen	48
5.1.1.	Medikationseffekt	48
5.1.2.	Stimulationseffekt	48
5.1.3.	Leveffekt	48
5.1.4.	Korrelationen	50

5.2	Literaturvergleich	50
5.2.1.	Medikationseffekt	50
5.2.2.	Stimulationseffekt	51
5.2.3.	Leveleffekt	51
5.3	Patientenauswahl	52
5.4	Klinische Relevanz und Anwendbarkeit	53
5.5	Limitationen	54
5.6	Zusammenfassung und Ausblick	55
6.	LITERATURVERZEICHNIS	57
7.	ANHANG	67
7.1	Abbildungsverzeichnis	67
7.2	Tabellenverzeichnis	68
7.3	Verwendete Fragebögen	69
7.3.1.	Barrat-Impulsivitäts-Skala (BIS)	69
7.3.2.	Beck Depression Inventory (BDI)	71
7.3.3.	Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)	73

Abkürzungsverzeichnis

AADC	Aromatische L-Aminosäure
ANOVA	Analysis of Variance (einfaktorielle Varianzanalyse)
BIS	Barratt-Impulsiveness-Scale
BDI	Beck-Depression-Inventory
CGT	Cambridge Gambling Task
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DBS	Deep Brain Stimulation
DRKS	Deutsches Register klinischer Studien
GABA	Gamma- Aminobuttersäure
GDT	Game of dice task
GPI	Globus pallidus internus
ICD	Impulse Control Disorder
J.	Jahre
LED	Levodopa equivalent dose
MAO-B	Monoaminoxidase B
MOT	Motor Screening Task
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMS	Nicht motorische Symptome
OPB	Overall Points Bet
PD	Parkinson's disease
QUIP	Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease
RA	Risk Adjustment
RBD	REM sleep behavior disorder
rmANOVA	Repeated measures analysis of variance
RT	Risk Taking
SD	Standarddeviation (Standardabweichung)
SNpc	Substantia nigra pars compacta
STN	Subthalamic Nucleus (eng.: Nucleus subthalamicus)
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

1. Zusammenfassung

Impulskontrollstörungen (engl. impulse control disorder, ICD) treten bei etwa 20% der Parkinson-Patient:innen auf und stellen damit ein sehr häufiges Problem in der Behandlung dar.² Es wurde in vielen Studien belegt, dass die Einnahme von Dopaminagonisten das Risiko für ICDs signifikant erhöht, während der Einfluss der tiefen Hirnstimulation (engl. Deep Brain Stimulation, DBS) noch weitgehend unklar ist.³⁻⁷ Unterschiedliche Arbeiten berichten sowohl von Verbesserungen als auch von möglichen Verschlechterungen der ICDs bei Aktivierung der Stimulation.⁸⁻¹⁸ Dabei zeigen klinische Beobachtungen, dass die genaue Lage der Stimulation entscheidend für mögliche Verhaltensänderungen zu sein scheint. Vor dem Hintergrund, dass die Elektroden der DBS auf unterschiedlichen Höhen stimulieren können, beschäftigte ich mich in der vorliegenden Arbeit mit der Frage, welchen Einfluss das gewählte Stimulationslevel auf die Impulsivität von Patient:innen mit Parkinson-Krankheit hat (im Folgenden „Leveleffekt“ genannt). Meine Hypothese hierfür ist, dass die Patient:innen bei Stimulation auf dem ventralen Level impulsivere Entscheidungen treffen als bei Stimulation des dorsalen Levels. Grundlage für diese Hypothese sind mehrere klinische Studien, die eine erhöhte Aktivität des ventralen Teils des Nucleus subthalamicus (STN) bei Patient:innen mit ICDs beschreiben.¹⁹⁻²¹ Zusätzlich wurde in weiteren Studien bei Patient:innen mit ventraler Stimulation ein impulsiveres Verhalten festgestellt.²²⁻²⁴ Wir haben hierfür eine Kohorte von 26 Patient:innen mit Parkinson-Krankheit untersucht, die alle seit mindestens sechs Monaten und maximal seit drei Jahren ein implantiertes DBS-System hatten. Um impulsives Verhalten zu objektivieren und zu messen, nutzten wir den Cambridge-Gambling-Task. Bei diesem etablierten Entscheidungsparadigma entscheiden sich die Proband:innen zwischen roten und blauen Boxen und setzen anschließend Punkte auf ihre Entscheidungen. Durch die Ergebnisse kann eingeschätzt werden, wie Patient:innen ihre Entscheidungen auf Grundlage gegebener Informationen anpassen, wodurch eine Vergleichbarkeit und Messbarkeit impulsiver Entscheidungsfindung erreicht wird. Die Patient:innen spielten jeweils fünf Durchläufe des Tasks in unterschiedlichen Settings. Dabei wurden die Patient:innen im medikamentösen Off- und On-Zustand, sowie unter ventraler, dorsaler und klinisch eingestellter Stimulation getestet. Anhand der Scores, die im CGT berechnet wurden, konnten wir den Medikationseffekt, den Stimulationseffekt und den Leveleffekt auf die Impulsivität der Proband:innen messen. In unseren Ergebnissen zeigte sich kein signifikanter Medikationseffekt oder Stimulationseffekt, jedoch ein signifikanter Leveleffekt in mehreren Scores. Eine verstärkte Impulsivität wurde insbesondere unter ventraler Stimulation festgestellt. Die Ergebnisse weisen somit darauf hin, dass impulsives Verhalten durch die Stimulation des ventralen STN entstehen kann.

2. Einleitung

2.1 Parkinson-Krankheit Grundlagen

2.1.1. Überblick

Das klinische Bild der Parkinson-Krankheit ist durch die Symptome Bradykinese, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität charakterisiert. Zusätzlich treten häufig nicht-motorische Symptome wie Depression, Schlafstörungen und Demenz auf.²⁵

Pathophysiologisch ist die Erkrankung auf einen Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra und die Ablagerung von Lewy-Körperchen in dopaminergen Neuronen zurückzuführen.²⁵ Eine kausale Therapie ist bislang noch nicht möglich. Zur symptomatischen Therapie werden Levodopa, Dopaminagonisten und Monoaminoxidase-B-Hemmer als Mittel der ersten Wahl eingesetzt. Zusätzlich kommen Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- Antagonisten und Anticholinergika zum Einsatz.²⁶ Als operative Behandlung steht die Tiefe Hirnstimulation zur Verfügung (Deep Brain Stimulation, DBS), bei der Elektroden in den Nucleus subthalamicus (STN), den Globus pallidus internus (GPI) oder in den Thalamus eingesetzt werden. Die genaue Funktionsweise der hochfrequenten Stimulation ist bisher nicht geklärt. Funktionell wird im Allgemeinen von einem inhibitorischen Effekt ausgegangen, wodurch die Disinhibition durch den bestehenden Dopaminmangel teilweise aufgehoben werden kann. Die DBS kann demnach motorische Symptome beheben, die auf Dopamin ansprechen.²⁶ Die Operation ermöglicht häufig eine Reduktion der medikamentösen Dosis und verringert Wirkfluktuationen, allerdings kann die Progredienz der Krankheit weder durch die DBS noch durch die Medikation verlangsamt bzw. gestoppt werden.²⁷

Die Lebenserwartung ist bei Parkinson- Patient:innen mit Demenz verkürzt, bei Patient:innen ohne Demenz nahezu normal. Die häufigsten Todesursachen sind eine Pneumonie bei fortgeschrittener Dysphagie und Kachexie.²⁶

2.1.2. Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von 1% in der Bevölkerung der über 60-Jährigen ist die Parkinson-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung in den Industriestaaten.^{25,28} Die Prävalenz ist stark altersabhängig: Global liegt sie bei unter 70-Jährigen unter 1 % und bei 80-Jährigen bei ca. 2 %.²⁹ Die höchste Inzidenz findet sich bei Patient:innen um die 80 Jahre.³⁰ Männer sind häufiger von der Krankheit betroffen als Frauen (das Verhältnis variiert in den meisten Studien zwischen 1:1,3 und 1:2).³¹ Das Lebenszeitrisiko, an M. Parkinson zu erkranken, liegt für Männer bei 4,4 % und für Frauen bei 3,7 %.²⁹ Als Risikofaktoren konnten

unter anderem ein Nichtraucherstatus, Koffeinabstinenz, REM-Schlaf-Störungen, Hyposmie, Depression und Obstipation identifiziert werden.²⁹

2.1.3. Ätiologie und Pathophysiologie

Pathophysiologisch kommt es bei der Parkinson-Krankheit zu einem Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNpc) und zur Ablagerung sogenannter Lewy Bodies in dopaminergen Neuronen.²⁵ Lewy Bodies sind intrazytoplasmatische Aggregate von Alpha-Synuclein. Die genaue Ursache dafür ist ungeklärt. Der Untergang der dopaminergen Neurone verursacht wahrscheinlich die motorischen Symptome, insbesondere den Rigor und die Bradykinese.³⁰ Welche Rolle die Lewy Bodies in der Entstehung der Krankheit spielen, ist noch nicht hinreichend geklärt. Sie sind ein wichtiges histopathologisches Merkmal für die Diagnose der Parkinson-Krankheit,^{27,32} ihnen wird aber in einigen Studien keine kausale Rolle für die Entstehung der Krankheit zugeschrieben.³⁰ Ebenso werden inflammatorische und genetische Faktoren als mögliche Ursache untersucht. In einigen Studien werden neuroinflammatorische Prozesse als Faktor für den Untergang der dopaminergen Neurone angesehen.³³

Es wird angenommen, dass zum Zeitpunkt der Diagnose ca. 60 % der dopaminergen Neurone in der SNpc bereits untergegangen sind.³⁴

Physiologisch produziert die SNpc Dopamin als Neurotransmitter und wirkt prokinetisch über das Striatum. Der motorikfördernde Teil des Striatums, der die Pars interna des Globus pallidus inhibiert, wird über D1-Rezeptoren durch Dopamin aus der SNpc stimuliert, während der motorikhemmende Teil des Striatums, der die Pars externa des Globus pallidus inhibiert, über D2 Rezeptoren durch Dopamin aus der SNpc inhibiert wird. Durch den Untergang der dopaminergen Neurone kommt es zu einem Dopaminmangel im Striatum, was zu einer zunehmenden Hemmung der Motorik und somit zum Symptom der Bradykinese führt.^{26,29}

Meist ist nicht nur die Substantia nigra von Alpha-Synuclein-Aggregationen betroffen, sondern unter anderem auch der dorsale Vagus Kern, der Locus coeruleus, der Thalamus, der Hypothalamus und der Nucleus basalis Meynert. Dadurch ist nicht nur das dopaminerge System gestört, sondern auch weitere Transmittersysteme (u.a. noradrenerge, cholinerge, adrenerge, serotonerge und GABAerge), wodurch wahrscheinlich die nicht-motorischen Symptome entstehen.²⁹

2.1.4. Klinik und Diagnostik

Motorische Kardinalsymptome

Das klinische Erscheinungsbild der Parkinson-Krankheit ist breit gefächert und kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Die motorischen Kardinalsymptome beinhalten Bradykinese, Tremor, Rigor und posturale Instabilität.²⁹

Unter der Bradykinese versteht man eine Verlangsamung der Bewegungsgeschwindigkeit. Diese tritt bei der Parkinson-Krankheit typischerweise zunächst unilateral auf und bleibt im Krankheitsverlauf asymmetrisch.³⁵ Dabei sind die Initiierung von Willkürbewegungen und die Durchführung schneller, sequenzieller Bewegungen erschwert bzw. verlangsamt. Typische Manifestationen sind die Mikrographie, vermindertes Mitpendeln eines Arms beim Gehen und Schwierigkeiten in der Feinmotorik.³⁵ In der klinischen Untersuchung wird die Bradykinese mit schnellen, alternierenden Bewegungen überprüft (Pro- und Supinationsbewegungen, Zeigefinger-Daumen-Kontakte), wobei typischerweise eine Bradydysdiadochokinese und ein Dekrement auftritt (Abnahme der Bewegungsamplitude).³⁵

Der Tremor beginnt bei der Parkinson-Krankheit meist unilateral und bleibt im Verlauf ebenfalls asymmetrisch. In der Regel tritt er zuerst an den distalen oberen Extremitäten auf und wird am deutlichsten in Ruhe sichtbar.³⁵ Oft zeigt sich an den Händen das typische „Pillendreher-Phänomen“ (Pro- und Supinationsbewegungen in einer Frequenz von ca. 4-6 Hz). Der Tremor tritt in Ruhe auf und wird häufig bei emotionaler Anspannung oder geistiger Beschäftigung verstärkt. Bei Bewegung nimmt er ab.²⁹

Unter Rigor versteht man eine „Tonuserhöhung, die während des gesamten Bewegungsumfangs auftritt und unabhängig von der Bewegung ist.“³⁵ Bei Überlagerung von Tremor und Rigor spricht man von einem „Zahnradphänomen“. Als Folge des Rigors kann es zu einer Kamptokormie (Rumpfhaltungsstörung mit Vorbeugen des Oberkörpers um mehr als 30 Grad) und zu einem Pisa-Syndrom (seitliche Neigung des Körpers nach rechts oder links) kommen.³⁵

Die posturale Instabilität zeigt sich vor allem im „Pull-Test“, bei dem die untersuchende Person den Patienten bzw. die Patientin von hinten an den Schultern zieht. Wenn der Patient bzw. die Patientin mehr als drei Stabilisierungsschritte nach hinten macht, gilt das Ergebnis als pathologisch.³⁵

Nicht-motorische Symptome (NMS)

Neben den motorischen Kardinalsymptomen können beim Morbus Parkinson auch sehr heterogene, nicht-motorische Symptome auftreten, die oft Jahre bis Jahrzehnte vor den typischen motorischen Symptomen auftreten. Hierzu zählt man unter anderem Sinnes- und Wahrnehmungsstörungen (wie Beeinträchtigung des Geruchssinns, Sehstörungen, Schmerzen), neuropsychiatrische Symptome (wie Depression, Apathie, Demenz,

Impulskontrollstörungen), autonome Störungen (orthostatische Hypotonie, gastrointestinale Beschwerden, urologische Beschwerden, sexuelle Dysfunktion) und Schlafstörungen.³⁶ Nicht-motorische Symptome sind sehr häufig und können einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen und Patienten haben. In einer Studie von Kim et al. gaben alle Parkinson- Patient:innen (n=131) an, mindestens ein nicht-motorisches Symptom zu haben.³⁷ Diese können nicht pauschal der Parkinson-Krankheit zugeschrieben werden, da 68-88% der gesunden Proband:innen ebenfalls mindestens ein nicht-motorisches Symptom angaben, doch Parkinson- Patient:innen sind signifikant häufiger und schwerer betroffen.³⁸ Bei Parkinson- Patient:innen zeigte sich in der Studie kein Unterschied zwischen den Altersgruppen, während bei der Kontrollgruppe nicht-motorische Symptome zunehmend im höheren Alter auftraten³⁸.

Ein frühes Symptom im Prodromalstadium der Parkinson-Krankheit sind die REM-Schlafstörungen (Rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD). RBDs treten bei 33-46% der Parkinson- Patient:innen auf und können Jahrzehnte vor den motorischen Symptomen beginnen.^{39,40} Hierbei kommt es zur Störung der physiologischen Atonie in der REM-Schlafphase, wodurch es zu Bewegungen im Schlaf kommt, die sowohl zu Verletzungen der Patient:innen als auch des Bettpartners bzw. der Bettpartnerin führen können.⁴¹ Patient:innen, die unter RBD leiden, haben ein stark erhöhtes Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken.³⁵

Autonome Dysfunktionen treten bei über 50 % der Patient:innen in der Spätphase auf und präsentieren sich am häufigsten in Form von orthostatischer Kreislaufdysregulation, urogenitalen Störungen und chronischer Obstipation. In einer Studie von Magalhaes et al. konnten retrospektiv bei 30 % der Parkinson- Patient:innen (n = 135) eine orthostatische Hypotension, bei 32 % Blasenfunktionsstörungen und bei 36 % chronische Obstipation festgestellt werden.⁴²

Störungen in der Geruchswahrnehmung traten in Studien bei 70-100 % der Parkinson-Patient:innen auf, wurden aber nur von 72 % der betroffenen Patient:innen bewusst wahrgenommen.⁴³⁻⁴⁵ Es wird häufig als frühes Krankheitssymptom angesehen und Verwandte von Erkrankten haben bei einer auftretenden Geruchswahrnehmungsstörung ein erhöhtes Risiko selbst zu erkranken.⁴³ Da es aber ein unspezifisches Symptom ist, das im Klinikalltag sehr zeitaufwendig zu testen ist, findet es in der Diagnosestellung kaum Anwendung.

Zu den wichtigsten neuropsychiatrischen Symptomen zählen Depression, Apathie, Psychosen und Impulskontrollstörungen.

Depression wird bei mindestens einem Drittel der Patient:innen schon bei Beginn der Erkrankung diagnostiziert und geht den motorischen Symptomen häufig voraus. Studiendaten zur Häufigkeit von Depression variieren zwischen 8 und 54 %.³⁵

Apathie bezeichnet eine Minderung von Motivation, Emotion und Interessen bezeichnet, die nicht durch Störungen des Bewusstseins oder Kognition bzw. als Folge emotionaler Belastungen erklärbar sind.^{35,46} In Studien wird sie mit einer Häufigkeit von bis zu 25 % in frühen Stadien beschrieben, bis zu 40 % nach fünf bis zehn Krankheitsjahren ohne Demenz und bis zu 60 % bei Patient:innen mit Demenz.⁴⁶

Psychosen als Überbegriff von Wahrnehmungsstörungen umfassen vor allem Illusionen, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Verwirrtheit und paranoide Wahrnehmungsverarbeitung.³⁵ Die Parkinson-Psychose kann durch die dopaminerge Medikation ausgelöst oder verstärkt werden, ist aber als Teil der Grunderkrankung zu sehen. Impulskontrollstörungen (ICD) sind definiert als eine Gruppe von Störungen, bei denen die Betroffenen nicht in der Lage sind, einem Trieb oder einer Versuchung zu einer Handlung, die der Person selbst oder anderen Personen schadet, standzuhalten.⁴⁷ Sie treten bei bis zu 20% der Parkinson- Patient:innen auf und können einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen haben.² Da Impulskontrollstörungen das zentrale Thema dieser Arbeit sind, werden diese in Kapitel 2.4 ausführlicher erläutert.

Diagnostik

Die Diagnose der Parkinson-Krankheit erfolgt klinisch anhand der Leitsymptome. Sie wird gestellt durch Feststellung von Akinese/ Bradykinese in Kombination mit mindestens einem der folgenden Symptome: muskulärer Rigor, Ruhetremor (4-8 Hz) oder posturale Instabilität, die nicht durch andere Störungen erklärbar ist (z.B. durch visuelle, zerebelläre, propriozeptive oder vestibuläre Störungen).⁴⁸

Unterstützende Kriterien für die Diagnose sind ein einseitiger Beginn und eine persistierende Asymmetrie, ein klassischer Ruhetremor, ein eindeutig positives Ansprechen auf Levodopa (>30% UPDRS motorisch), eine anhaltende Levodopa-Ansprechbarkeit über mehr als fünf Jahre, das Auftreten von Levodopa-induzierten choreatiformen Dyskinesien und eine langsame klinische Progression mit einem Krankheitsverlauf über mehr als zehn Jahre.⁴⁸

In frühen Stadien ist die Abgrenzung der Parkinson-Krankheit von atypischen Parkinson-Syndromen oft sehr schwierig.

Bei symptomatischen Parkinson-Syndromen würde man einen zeitlichen Zusammenhang zur Einnahme oder Exposition gegenüber Medikamenten oder Toxinen bei der Erstmanifestation der Symptomatik erwarten. Zusätzlich sprechen strukturelle Basalganglienveränderungen, frontale Tumoren oder ein Hydrocephalus communicans gegen die Diagnose des Morbus Parkinson. Auch Ischämien, Schädel-Hirn-Traumata und Enzephalitiden können ein symptomatisches Parkinson-Syndrom auslösen.⁴⁸

Hinweise auf ein atypisches Parkinson-Syndrom sind ein Nichtansprechen auf Levodopa sowie strukturelle Auffälligkeiten im MRT. So kann eine Atrophie oder eine Signalveränderung im Putamen oder im Cerebellum für ein atypisches Parkinson-Syndrom sprechen.⁴⁸

2.2 Grundlegende Behandlungsstrategien

2.2.1. Medikamentöse Therapie

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist die Kompensation des striatalen Dopaminmangels. Die Wirkung des Dopamins wird über postsynaptisch lokalisierte D1- und D2- Rezeptoren vermittelt. Der enzymatische Abbau erfolgt über die Monoaminoxidase B (MAO-B) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT).³⁵ Zum Einsatz kommen Levodopa (L-Dopa; Dopaminvorstufe), Dopaminagonisten, COMT-Hemmer, MAO-B-Hemmer, NMDA-Antagonisten und Anticholinergika. Alle Medikamente wirken rein symptomatisch und können keinen Einfluss auf die Progredienz der Krankheit nehmen.³⁵

Im Folgenden wird die Wirkweise der wichtigsten Substanzklassen kurz erläutert.

Levodopa

Levodopa kann als Dopaminvorstufe die Blut-Hirn-Schranke passieren und wird dort in die dopaminergen Neurone aufgenommen. Es wird in der Peripherie zu 70% von der aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) zu Dopamin abgebaut und würde demnach größtenteils peripher wirken, ohne das zentrale Nervensystem zu erreichen. Um dies zu verhindern, wird es zusammen mit AADC-Hemmern (Benserazid, Carbidopa) verabreicht.²⁹ Diese wirken ausschließlich peripher und können nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren. Levodopa ist als Retardpräparat, als schnell lösliche Darreichungsform sowie für die intrajejunale Infusion zugelassen und gilt als Mittel erster Wahl bei der Therapie der Parkinson-Krankheit.³⁵

Dopaminagonisten

Die Dopaminagonisten werden in Ergot- und Non-Ergot-Dopaminagonisten eingeteilt. Vertreter der Ergot-Dopaminagonisten sind Bromocriptin und Cabergolin. Zu den Non-Ergot-Dopaminagonisten zählen Apomorphin, Pramipexol, Rotigotin und Ropinirol. Dopaminagonisten müssen im Gegensatz zu Levodopa nicht in eine wirksame Form umgewandelt werden, sodass sie eine höhere Bioverfügbarkeit, aber auch stärkere Nebenwirkungen aufweisen.²⁹ Sie können in allen Krankheitsstadien eingesetzt werden - sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Pharmakotherapien. Wichtige Nebenwirkungen der Dopaminagonisten sind orthostatische Dysregulation, Übelkeit,

Beinödeme, pathologische Tagesmüdigkeit, Impulskontrollstörungen, das dopaminerge Dysregulationssyndrom und dopaminerg-induzierte Psychosen.²⁹

Bei Einsatz von Ergot-Dopaminagonisten wurde eine erhöhte Inzidenz von Fibrosen (z.B. Herzklappenfibrosen, pulmopleurale und retroperitoneale Fibrosen) festgestellt, weswegen diese nur noch als Mittel zweiter Wahl gelten.²⁹

COMT-Hemmer wie Tolcapon und Entacapon erhöhen die Bioverfügbarkeit von Dopamin, indem sie dessen Abbau in der Peripherie durch die Catechol-O-Methyl-Transferase hemmen. MAO-B-Hemmer wie Selegilin und Rasagilin erhöhen die striatale Dopaminkonzentration, indem sie die zerebrale oxidative Metabolisierung durch die Monoaminoxidase B hemmen.³⁵

2.3 Tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS) ist ein etabliertes invasives Verfahren, welches meist zur Therapie der Parkinson-Krankheit und des essenziellen Tremors, aber auch bei Epilepsie und Zwangsstörungen eingesetzt wird.⁴⁹ Zur Behandlung der Parkinson-Krankheit werden unilateral oder bilateral Elektroden im Nucleus subthalamicus, im Thalamus oder im Globus pallidus internus platziert. Diese geben elektrische Impulse ab, wodurch vor allem motorische Symptome des Morbus Parkinson gelindert werden können.⁵⁰

Durch die tiefe Hirnstimulation treten weniger Dyskinesien auf, die Bradykinese der Patient:innen kann verbessert werden, die dopaminerge Medikation kann reduziert werden und insgesamt kann eine höhere Lebensqualität der Patient:innen erreicht werden.⁵⁰ Wie in einer Arbeit von Malek et al. zusammengetragen wurde,⁵⁰ konnten zahlreiche Studien diese Effekte belegen.^{51–53,53–61,61–67} Ebenso wie die Medikation kann die DBS die Neurodegeneration nicht aufhalten, sondern nur die Symptome lindern.

2.3.1. Patientenauswahl

Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollte die tiefe Hirnstimulation Patient:innen mit gesicherter Parkinson-Krankheit angeboten werden, die medikamentös nicht behandelbare motorische Fluktuationen, Dyskinesien oder einen medikamentös nicht kontrollierbaren Tremor aufweisen und zusätzlich folgende Kriterien erfüllen: Der Patient bzw. die Patientin hat eine auf Levodopa ansprechende Symptomatik, weist keine Frühzeichen einer Demenz auf, hat keine signifikante psychische oder somatische Komorbidität und keine neurochirurgische Kontraindikation.^{48,50}

Eine strenge Auswahl der Patient:innen vor der Operation ist wichtig für ein positives Outcome.⁵⁰

2.3.2. Operationsverfahren

Die Implantation des DBS-Systems erfolgt meist am wachen Patienten mit einem stereotaktischen Rahmen.⁶⁸ Bei der Befestigung des Rahmens kann die Gabe eines Dormicums oder eines Narkotikums erwogen werden.⁶⁸ Nach der Positionierung des Kopfes erfolgt die Bildgebung mittels CT oder MRT, um den Zielpunkt zu lokalisieren. Die Kalotte wird durchbohrt und die Elektrode bis zum Zielpunkt vorgeschoben.⁶⁸ Dabei kann die Elektrodenspitze entweder im Zentrum des Kerngebiets, am ventralen Rand oder jenseits des ventralen Randes platziert werden.⁶⁸

Während der OP wird eine Baseline der motorischen Symptomatik gemessen. Es erfolgt eine intraoperative Austestung der Stimulationseffekte auf die Motorik während der Positionierung der Elektrode, sodass die Elektrode am Punkt mit dem klinisch besten Effekt endgültig platziert wird.⁶⁸ Nach der Sicherung der Elektroden wird der Impulsgeber meist subklavikulär und subkutan implantiert. Dieser kann entweder kabellos aufgeladen werden oder muss, wenn er nicht aufladbar ist, nach einigen Jahren ersetzt werden.⁶⁸

Es sind verschiedene Ausführungen und Versionen von Elektroden für die DBS erhältlich und im Einsatz. Beispielsweise ist in folgender Abbildung eine Elektrode mit acht Kontakten dargestellt, die in der Uniklinik Köln standardmäßig eingesetzt wird. Die Kontakte können einzeln aktiviert werden. Man unterscheidet zwischen einem ventralen und einem dorsalen Kontakt (Ringkontakten) sowie sechs direktionalen Kontakten, die zwischen den beiden Ringkontakten liegen (siehe Abb. 1) Die Proband:innen unserer Studie hatten alle ein DBS-System mit Elektroden dieser Ausführung implantiert.



Abbildung 1: Schematische Darstellung einer DBS-Elektrode

2.3.3. Stimulationsparameter der DBS

Bei der tiefen Hirnstimulation können in der klinischen Einstellung folgende Parameter angepasst werden: Die Amplitude, die Frequenz und die Impulsbreite. Die Amplitude wird in mA angegeben und liegt meist zwischen 1 und 3,5 mA. Eine zu hohe Amplitude kann zu Stimulationsnebenwirkungen führen, während eine zu niedrige Amplitude nicht genügend Wirkung hat.⁵⁰ Die Frequenz wird zunächst standardmäßig auf 130 Hz, die Impulsbreite auf 60 Mikrosekunden eingestellt. Als vierter Parameter, der regelmäßig überprüft wird, kommt die

Impedanz hinzu. Diese kann nur gemessen und nicht angepasst werden. Hohe Impedanzwerte können ein Hinweis auf eine Leitungsstörung im System sein, beispielsweise durch das Abknicken eines Kabels.⁵⁰

2.3.4. Funktionsweise

Wie bereits erläutert, werden die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit auf Störungen in der Basalganglienschleife zurückgeführt. In der Basalganglienschleife werden Informationen vom prämotorischen Kortex verarbeitet und wieder in den Kortex zurückgegeben, wodurch die Regulation von Bewegungen gesteuert wird.⁶⁹ Durch den Untergang von Neuronen in der Substantia nigra und den daraus resultierenden Dopaminmangel lässt sich die Parkinson-Symptomatik erklären:

Dopamin wirkt exzitatorisch auf den „direct pathway“ und inhibitorisch auf den „indirect pathway“ der Basalganglienschleife.⁶⁹ Daher kommt es bei dem Zelluntergang zu einer Überaktivität des „indirect pathways“, was zu einer Reduktion der bewegungsfördernden Signale über den Thalamus und somit zum klinischen Bild des Parkinsonsyndroms führt.⁷⁰

Die tiefe Hirnstimulation setzt an der Basalganglienschleife an, indem elektrische Impulse an den Nucleus subthalamicus abgegeben werden.

Die genaue Funktionsweise der Stimulation ist nicht abschließend geklärt, es wird aber angenommen, dass durch die elektrischen Impulse, die an den STN abgegeben werden, der STN inhibiert wird und dadurch die pathologische Überaktivität reduziert wird.⁷¹ Insbesondere werden durch die elektrische Stimulation β -Oszillationen supprimiert, welche bei Patient:innen mit Parkinson-Krankheit verstärkt nachweisbar sind.⁷² Über welchen Mechanismus die β -Oszillationen die Symptome des Parkinson-Syndroms verursacht, ist weiter Gegenstand der Forschung.⁷³ Es besteht jedoch eine positive Korrelation zwischen den Oszillationen und der Schwere der motorischen Symptome.^{72,74} Sowohl durch die tiefe Hirnstimulation als auch durch dopaminerge Medikation konnte eine Reduktion der β -Oszillationen nachgewiesen werden.^{75–77} Es wird angenommen, dass durch die Suppression der pathologischen Überaktivität das Ungleichgewicht der inhibitorischen und exzitatorischen Signale, welche durch die Neurodegeneration entsteht, zumindest teilweise ausgeglichen wird und somit die Bewegungsinitiation und Koordination über die Basalganglienschleife verbessert wird.⁷⁸

In der Literatur finden sich verschiedene Erklärungsansätze, über welchen Mechanismus die Inhibition der überaktiven Neurone durch die Hirnstimulation gelingt. Dazu gehören eine Depolarisationsblockade,⁷⁹ eine synaptische Inhibition durch vermehrte Ausschüttung von GABA,⁸⁰ eine synaptische Depression⁸¹ sowie eine Unterbrechung der pathologischen Aktivität durch die Stimulation^{82,83}.

2.3.5. Nebenwirkungen der DBS

Als invasiver Eingriff bringt die Implantation des DBS-Systems Operationsrisiken mit sich. Die Mortalität bei dem Eingriff liegt bei 0,12 bis 0,4 %, permanente Folgeschäden kommen bei 1,0 bis 1,1 % vor.⁴⁸ Als intraoperative Komplikationen können intrazerebrale Blutungen, Infarkte, Infektionen, Schmerzen und transiente Bewusstseinsveränderungen auftreten.⁵⁰ Infektionen des Stimulationssystems kommen bei 4,5 bis 15 % vor, von denen aber wenige zerebrale Infektionen beinhalten.⁴⁸ Als weitere Nebenwirkungen der Therapie können Dyskinesien, Hemiballismus, Dysarthrie, Parästhesien und Diplopie auftreten.⁵⁰ Diese sind meist durch das Ausschalten oder Anpassen der Stimulation schnell reversibel.

2.4 Impulskontrollstörungen bei Morbus Parkinson

Impulskontrollstörungen treten bei Patient:innen mit Morbus Parkinson gehäuft auf und sind definiert als eine Gruppe von Störungen, bei denen die Betroffenen nicht in der Lage sind, einem Trieb oder einer Versuchung zu einer Handlung, die der Person selbst oder anderen Personen schadet, standzuhalten.⁴⁷ Dazu gehören pathologisches Glücksspiel, Hypersexualität sowie pathologisch vermehrtes Essen und Einkaufen.²

Unter pathologischem Glücksspiel, oft auch Gambling genannt, versteht man übermäßiges, regelmäßiges und unangebrachtes Glücksspiel, das sich im persönlichen, familiären und beruflichen Kontext negativ auswirkt.⁸⁴ Dabei werden häufig Spielautomaten und Online-Glücksspiele bevorzugt, die sehr repetitiv sind und wenig Konzentration erfordern.⁸⁴ Bei Hypersexualität kommt es zu einer exzessiven Beschäftigung mit sexuellen Gedanken, dem Verlangen nach häufiger genitaler Stimulation und einem erhöhtem Konsum an Pornographie, Telefonsex und ähnlichen Inhalten.⁸⁴

Weitere Formen von impulsiv-kompulsivem Verhalten umfassen das Dopamin-Dysregulationssyndrom, bei dem die Patient:innen übermäßig hohe Dosen dopaminerger Medikation einnehmen, sowie das Punding, bei dem Patient:innen ziellose Bewegungen häufig wiederholen. Das Verhalten der Patient:innen zielt dabei auf eine schnelle Belohnung ab, wobei längerfristige Konsequenzen des Verhaltens vernachlässigt werden.² Diese ICDs sind mit einer großen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patient:innen und des näheren Umfelds verbunden. Besonders im familiären Umfeld und in Partnerschaften führen diese Veränderungen des Verhaltens häufig zu Konflikten und psychosozialen Belastungen.

Epidemiologie

Je nach Quelle treten Impulskontrollstörungen bei ungefähr 20 % der Parkinson-Patient:innen auf (Die Angaben variieren von 3 % und 46 %).^{2,7,84-89} Dabei ist pathologisches Glücksspiel die häufigste Form und tritt bei 1,7-9 % auf^{2,90-92} (im Vergleich: 0,25-1,6 % in der

Allgemeinbevölkerung^{3,92,93}). Hypersexualität tritt bei 3,5 % und pathologisch vermehrtes Einkaufen bei 0,4-3,0 % der Parkinson- Patient:innen auf.²

Ätiologie

Bei der Entstehung der Impulskontrollstörungen kommen drei Faktoren zusammen: Die Auswirkungen der Krankheit selbst auf das Verhalten, eine individuelle Veranlagung für impulsives Verhalten sowie der Einfluss der Therapie.

Der größte Risikofaktor für ICDs bei Parkinson- Patient:innen ist die dopaminerge Medikation, insbesondere die Einnahme von Dopaminagonisten.² Als weitere Risikofaktoren konnten das männliche Geschlecht, ein junges Alter, Depressionen, Rauchen, Drogenabusus, genetische Faktoren und eine familiäre Vorgeschichte mit ICDs festgestellt werden.^{7,84}

Der reine Einfluss der Parkinson-Krankheit auf die Entstehung von ICDs ist wenig dokumentiert, da man hierfür Parkinson-Patient:innen ohne dopaminerge Medikation mit gesunden Proband:innen vergleichen müsste und die Datenlage hierfür sehr gering ist. In einer Studie von Poletti et al. wurden de-novo Parkinson-Patient:innen ohne dopaminerge Medikation mit gesunden Proband:innen hinsichtlich ihrer Entscheidungsfindung und Impulsivität verglichen. Im Iowa Gambling Task konnte in dieser Studie kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.⁹⁴ In einer Arbeit von Weintraub et al. wird die Parkinson-Krankheit ebenfalls nicht als Risikofaktor für die Entstehung einer ICD angesehen.⁹⁵

Der Effekt der dopaminergen Medikation ist hingegen gut dokumentiert und wurde in vielen Studien untersucht.

In einer großen retrospektiven Studie mit 3090 Parkinson- Patient:innen von Weintraub et al. konnte gezeigt werden, dass Patient:innen, die Dopaminagonisten einnehmen, ein 2- bis 3,3-fach höheres Risiko haben, eine ICD zu entwickeln, als Patient:innen, die keine Dopaminagonisten einnehmen.⁷ (Die Prävalenz der ICDs lag bei 17,1 % bei Patient:innen mit Dopaminagonisten als Therapie und bei 6,9 % bei Patient:innen ohne Dopaminagonisten.)⁷

Unter den Patient:innen mit einer Dopaminagonisten-Therapie ohne Levodopa traten bei 14% ICDs auf, während bei Patient:innen mit einer reinen Levodopa-Therapie ohne zusätzlichen Dopaminagonisten nur 7,2 % der Proband:innen eine ICD entwickelten.⁷ Bei den Dopaminagonisten untereinander konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In weiteren Studien wird dieser Zusammenhang von ICDs mit der Einnahme von Dopaminagonisten bestätigt.^{4-6,96,97}

2.4.1 Impulsivität und Impulskontrollstörungen nach tiefer Hirnstimulation

Weniger eindeutig ist die Literatur in Bezug auf den Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf die Entstehung von ICDs.

Wie von Maréchal et al. zusammengefasst, zeigten sich in verschiedenen Studien unterschiedliche Auswirkungen der DBS auf die Impulsivität der Patient:innen.²⁸

In einer retrospektiven Studie von Moum et al. mit 159 Parkinson- Patient:innen wurde bei einem von sieben Patient:innen mit bereits diagnostizierter ICD postoperativ eine Besserung festgestellt, während bei 17 Patient:innen neue ICDs nach DBS-Implantation auftraten,⁹ was auf eine Verschlechterung der Impulskontrolle durch die DBS hinweisen würde. In einer Arbeit von Kim et al. wurden 89 Patient:innen untersucht, bei denen die DBS im Nucleus subthalamicus implantiert wurde. Dabei zeigten 13 von 20 Patient:innen mit präoperativen ICDs eine Besserung oder vollständige Remission der ICDs, drei Patient:innen zeigten nach der OP eine Verschlechterung und bei neun Patient:innen traten ICDs erstmalig postoperativ auf.⁸

In einer Arbeit von Hack et al. (2014), im Rahmen derer eine große Umfrage in Parkinson-Zentren in den USA und in Kanada durchgeführt wurde, wird die Häufigkeit von neu auftretenden ICDs nach DBS als hoch eingeschätzt, da ca. zwei Drittel der befragten Zentren mindestens einen solchen Fall dokumentieren konnten.¹⁰ Im Gegensatz dazu steht die retrospektive Arbeit von Amstutz et al.,⁹⁸ die in einer Zusammenfassung neuerer Studien eine Verbesserung der ICDs nach DBS-Operation feststellen konnte, während de-novo ICDs vergleichsweise selten auftraten.⁹⁸

Scherrer et al. kamen in ihrer Arbeit auf ein ähnliches Ergebnis. In einer Zusammenfassung von zwölf Studien mit 582 Parkinson-Patient:innen hatten 28 % der Patient:innen (N=162) vor der Operation eine diagnostizierte ICD. Nach der Operation waren es noch 6 % (N=32).¹¹ Eine Verbesserung der ICD konnte bei 83 % (139) der Patient:innen mit ICD festgestellt werden, 68% zeigten eine komplette Remission.¹¹ Eine Verschlechterung der bestehenden ICD trat bei 3 % auf und 38 Fälle mit de-novo ICD nach Implantation wurden dokumentiert, von denen die meisten transient waren.¹¹

In einer Arbeit von Scherrer et al. wurden zusätzlich Studien verglichen, die klinische Skalen (Barratt-Impulsiveness-Scale (BIS)), negatives Feedback Learning, Delay Discounting, Inhibitionskontrolle und Verhalten unter High-Conflict-Situationen als zusätzliche Bestandteile der Impulsivität untersucht haben.¹¹

In der Barratt-Impulsiveness-Scale konnte zwischen Parkinson-Patient:innen mit DBS und Parkinson-Patient:innen ohne DBS sowie im Vergleich DBS On vs. DBS Off kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.¹¹ Auch in Bezug auf das negative Feedback Learning, welches in fünf Studien untersucht wurde, konnte durch die DBS kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die teilweise Verbesserung wird hierbei durch die Reduktion der

dopaminergen Medikation begründet.¹¹ In den Studien zum Delay Discounting zeigten sich ähnliche Ergebnisse.¹¹ In Bezug auf die Inhibitionskontrolle wurde zum Teil eine Verschlechterung und zum Teil eine Verbesserung der Performance festgestellt.¹¹

Florin et al. konnten in einer prospektiven Studie mit 68 Patient:innen bei DBS- Patient:innen ein impulsiveres Verhalten feststellen als Parkinson Patient:innen ohne Stimulation. Die DBS- Patient:innen schätzten sich hierbei signifikant besser ein und trafen risikoreichere Entscheidungen im Paradigma.¹²

Djamshidian et al. untersuchten mit Hilfe des Beads-Tasks die „Reflection impulsivity“ unter Stimulation und dopaminergem Medikation. Dazu rekrutierten sie eine Kohorte von 61 Parkinson-Patient:innen.¹³ Von diesen nahmen 20 Levodopa mit einem zusätzlichen Dopaminagonisten, 14 bekamen eine Levodopa-Monotherapie, 16 Patient:innen hatten eine bilaterale DBS im STN und zusätzlich Levodopa und einen Dopaminagonisten als Therapie und elf Patient:innen mit bilateraler DBS im STN mit zusätzlich Levodopa.¹³ Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Patient:innen, die Dopaminagonisten eingenommen hatten, signifikant häufiger irrationale Entscheidungen trafen und weniger Informationen vor der Entscheidung sammelten.¹³ Mit der tiefen Hirnstimulation konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Demnach machen Djamshidian et al. die Dopaminagonisten für die Entstehung der gesteigerten Impulsivität verantwortlich.¹³ Um hier noch genauer differenzieren zu können, wäre es hilfreich gewesen, wenn die Patient:innen mit implantierter DBS Durchläufe im StimOn- und im StimOff-Zustand gespielt hätten, um so einen direkten Stimulationseffekt vergleichen zu können. Da hier kleine Gruppen mit N = 11-20 untersucht wurden, bei denen die DBS-Einstellungen nicht genormt wurden, fällt es hier schwer, die Wirkung der DBS differenziert zu beurteilen.

Es ist zu beachten, dass nach der Operation die dopaminerge Medikation in den meisten Fällen stark reduziert werden kann.⁵⁰ Dadurch wird der belegte Effekt der Medikation auf die Impulskontrolle ebenfalls gemindert. Dies muss berücksichtigt werden, da unter Umständen die Verbesserung der Impulskontrolle nicht durch die Stimulation, sondern durch die Reduktion der Medikation hervorgerufen wird. Um den reinen Stimulationseffekt beurteilen zu können, müssen die Patient:innen bei gleicher Medikation im StimOn und im StimOff untersucht werden.

Diesen Aspekt haben prospektive experimentelle Studien untersucht und sind dabei erneut auf unterschiedliche Ergebnisse gekommen.

Pote et al. konnten in einer Studie mit 12 Parkinson-Patient:innen mit implantierter DBS und 12 gesunden Kontrollen eine Verschlechterung der Entscheidungsfindung im StimOn feststellen.¹⁴ Im Moving Dots Task trafen die Patient:innen im StimOn unter Zeitdruck schnellere und schlechtere Entscheidungen als im StimOff.¹⁴

Brandt et al. untersuchten in ihrer Arbeit 15 PD- Patient:innen mit bilateraler Stimulation im STN, 15 PD- Patient:innen mit rein medikamentöser Therapie und 15 gesunde Kontrollpersonen.¹⁵ Diese führten verschiedene Aufgaben aus. Dazu gehörten der „Game of Dice“-Task als Test für das „risky decision-making“ und der „Deal or No-Deal“-Task als Test für das „ambiguous decision-making“.¹⁵ Im „Game-of-Dice“-Task zeigte die Gruppe mit implantierter DBS ein impulsiveres Verhalten als die anderen beiden Gruppen. Dieser Effekt war allerdings im StimOff größer und wurde mit Einschalten der Stimulation gemildert.¹⁵ Beim Deal-or-No-Deal Task riskierten die Patient:innen mit DBS weniger als die Vergleichsgruppen. Dieser Unterschied war im StimOn am größten.¹⁵ Demnach könnten diese Ergebnisse eher für eine Reduktion der Impulsivität durch eingeschaltete Stimulation sprechen.⁹⁹

Witt et al. untersuchten die „Response Inhibition“ bei 23 PD- Patient:innen unter den Bedingungen StimOn und StimOff. Hierbei konnte eine Verschlechterung der Impulskontrolle unter Stimulation festgestellt werden.¹⁶ Dieses Ergebnis ist konkordant mit vorherigen Studien,¹⁰⁰ konnte in weiteren Studien jedoch nicht bestätigt werden.^{101,102}

Torta et al. konnten in einer prospektiven Studie mit 21 PD- Patient:innen im Cambridge Gambling Task keinen signifikanten Unterschied durch die Stimulation bei der Delay Aversion, dem Risk Adjustment, der Quality of Decision Making oder der Deliberation time feststellen.¹⁷ Die Proband:innen spielten den Task dafür einmal im StimOn und einmal in StimOff.

Oyama et al. kamen in ihrer Studie mit 21 Parkinson- Patient:innen mit implantierter DBS auf das gleiche Ergebnis. Im ähnlichen Iowa Gambling Task zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem StimOn- und dem StimOff-Durchlauf.¹⁸

Ein weiterer Aspekt, der bisher noch nicht diskutiert wurde, ist der Einfluss des Stimulationsortes auf das Verhalten der Patient:innen. Wie bereits erläutert, können die Impulse der Elektroden auf unterschiedlichen Höhen abgegeben werden. Dadurch werden auch unterschiedliche Areale des STN stimuliert. Dieser wird in einen limbischen, einen motorischen und einen assoziativen Teil eingeteilt. Der limbische Anteil liegt anterior, der assoziative Teil liegt medial und der dorsale Teil wird am ehesten als motorischer Teil angesehen.¹⁰³ Idealerweise sollte die Elektrode im motorischen Teil des STN zu liegen kommen, um den größtmöglichen Effekt auf die Bradykinese, den Rigor und den Tremor mit möglichst wenig Nebenwirkungen zu erzielen. Da es aber nicht immer möglich ist, den Kern genau zu treffen, können andere Areale des STN mitstimuliert werden. Es wird angenommen, dass am ehesten der ventrale, limbische Teil des STN an impulsiven Verhaltensweisen beteiligt ist.²⁰

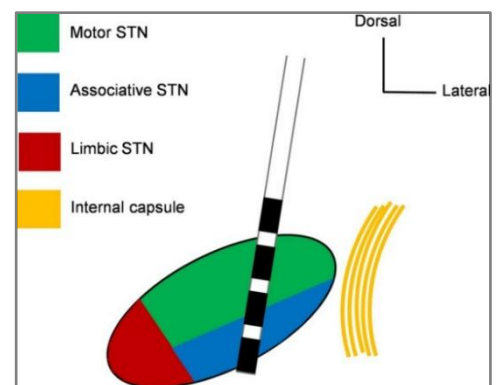


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Elektrodenlage im STN¹

So konnten Buot et al. eine erhöhte Aktivität des ventralen STN bei der Verarbeitung von angenehmen, emotionalen Stimuli feststellen.¹⁹ Dieser Effekt wurde durch die Einnahme von Dopamin verstärkt. Die Rolle des STN in der emotionalen Verarbeitung von Stimuli wird nach Buot et al. als mögliche Erklärung für die beschriebenen Verhaltensänderungen bei tiefer Hirnstimulation mit Elektrodenlage im STN angesehen.¹⁹ Auf dieser Grundlage entsteht die Hypothese, dass die ventrale Stimulation am ehesten einen Einfluss auf die Impulskontrolle der Patient:innen haben könnte. Dieser Effekt wird in der Arbeit von Kardous et al. bestätigt. Sie untersuchten 33 Parkinson- Patient:innen prä- und postoperativ und bewerteten die Impulsivität anhand des Dickman-Impulsivity-Inventory. Dabei konnten sie eine Korrelation zwischen dem Anstieg von dysfunktionaler Impulsivität und ventraler Stimulation feststellen.²³

Van Wouwe et al. untersuchten den Level-Effekt in einer experimentellen Studie mit elf PD-Patient:innen mit implantierter DBS im STN. Dabei durchliefen die Patient:innen jeweils einen Durchlauf des Simon-Tasks unter ventraler Stimulation (StimV) und einen Durchlauf unter dorsaler Stimulation (StimD). Hier konnte die Arbeitsgruppe eine Verbesserung der Inhibition von impulsiven Aktionen unter dorsaler Stimulation feststellen.²² Die Proband:innen ließen sich signifikant weniger von den Störsignalen im Simon-Task beeinflussen und trafen häufiger die richtige Entscheidung als unter ventraler Stimulation.²² Dieses Ergebnis spricht, auch wenn in einer kleinen Proband:innenengruppe, entweder für eine Verbesserung der Impulskontrolle unter StimD oder eine Verschlechterung der Impulskontrolle unter StimV. Ein ähnliches Ergebnis wurde in einer Studie von Hershey et al. berichtet, in der Proband:innen unter ventraler Stimulation im Go-No-Go Task eine Verschlechterung der Performance zeigten.¹⁰⁴ Proband:innen ließen sich von „falschen Alarmen“ häufiger beeinflussen und trafen vermehrt falsche Entscheidungen. Die Reaktionszeit wurde dabei nicht beeinflusst.¹⁰⁴

In folgender Tabelle werden die verglichenen Ergebnisse zum Effekt der tiefen Hirnstimulation auf die ICDs zusammengefasst:

Tabelle 1: Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen DBS- Implantation und ICDs

Autoren	Studiendesign	Ergebnis	Interpretation
Moum et al.	Retrospektiv, 159 Patient:innen	1 von 7 präoperativen ICDs mit Besserung, 13 de novo ICDs	DBS wirkt sich negativ auf ICDs aus
Kim et al.	Retrospektiv, 89 Patient:innen	20 Patient:innen mit präoperativen ICDs, davon 13 postoperativ verbessert, 3 verschlechtert, 9 de- novo ICDs	Verbesserung der bestehenden ICDs nach DBS- Implantation

Hack et al.	Retrospektive Befragung von 48 Parkinson-Zentren	2/3 der Zentren konnten mindestens einen Fall von de-novo ICD nach DBS-Implantation berichten	Vermehrtes Auftreten von de novo ICDs nach DBS-Implantation
Scherrer et al.	Retrospektive Metaanalyse von zwölf Studien mit insgesamt 592 Parkinson-Patient:innen	162 Patient:innen mit präoperativen ICDs, davon 83% postoperative Besserung, 68% komplette Remission, 3% Verschlechterung 38 de novo ICDs, davon die meisten transient.	DBS-Implantation wirkt sich positiv auf ICDs aus
Florin et al.	Prospektiv, 68 Parkinson-Patient:innen Rechenaufgabe mit Selbsteinschätzung	DBS- Patient:innen schätzten sich besser ein, trafen aber schlechtere, risikoreichere Entscheidungen	DBS korreliert mit impulsiverem Verhalten
Djamshidian et al.	Prospektiv, 61 Parkinson-Patient:innen, Beads-Task	Patient:innen, die Dopaminagonisten einnahmen, trafen impulsivere Entscheidungen, keine Korrelation zur DBS	Impulsives Verhalten wird durch Dopaminagonisten verursacht, DBS zeigt keinen Effekt
Pote et al.	Prospektiv, zwölf Parkinson-Patient:innen mit implantierter DBS, Moving Dots Task	Patient:innen trafen im StimOn impulsivere, schlechtere Entscheidungen als im StimOff	DBS verstärkt Impulsivität
Brandt et al.	Prospektiv, 15 Parkinson-Patient:innen, Game of Dice-Task, Deal or No-Deal Task, 15 gesunde Kontrollen	GDT: DBS- Patient:innen zeigten impulsiveres Verhalten, Effekt verkleinert im StimOn Deal-or-No-Deal: DBS-Patient:innen am konservativsten, Effekt am größten im StimOn	Patient:innen waren im StimOn weniger impulsiv als im StimOff; positiver Effekt der DBS auf die Impulskontrolle

Witt et al.	Prospektiv, 23 Parkinson- Patient:innen	Verschlechterung im StimOn	Verschlechterung der Impulskontrolle bei Einschalten der Stimulation
Torta et al.	Prospektiv, 21 Parkinson- Patient:innen Cambridge Gambling Task im StimOn und StimOff	Kein signifikanter Unterschied zwischen StimOn und StimOff Durchläufen	Einschalten der Stimulation verändert nicht die Impulsivität der Patient:innen
Oyama et al.	Prospektiv, 21 Parkinson- Patient:innen Iowa Gambling Task im StimOf und StimOff	Kein signifikanter Unterschied zwischen StimOn und StimOff Durchläufen	Einschalten der Stimulation verändert nicht die Impulsivität der Patient:innen
Van Wouwe et al.	Prospektiv, elf Parkinson- Patient:innen Simon-Task unter ventraler und dorsaler Stimulation	Patient:innen trafen unter ventraler Stimulation impulsivere Entscheidungen	Patient:innen sind unter ventraler Stimulation impulsiver als unter dorsaler Stimulation
Kardous et al.	Retrospektiv, 33 Parkinson- Patient:innen, Dickman-Impulsivity- Inventory prä- und postoperativ erhoben	Korrelation zwischen dem Anstieg von dysfunktionaler Impulsivität und ventraler Stimulation	Ventrale Stimulation als mögliche Ursache für dysfunktionale Impulsivität
Hershey et al.	Prospektiv, 10 Parkinson- Patient:innen, Go- No-Go Task unter ventraler und dorsaler Stimulation	Proband:innen ließen sich von falschen Signalen vermehrt beeinflussen und trafen mehr falsche Entscheidungen	Ventrale Stimulation verschlechtert die Impulskontrolle

2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Wie in Kapitel 2.3 ausführlich präsentiert wurde, sind die Ergebnisse der publizierten Studien bezüglich des Einflusses der DBS auf die Impulskontrolle sehr unterschiedlich. Diese Abweichungen könnten sich durch einige Faktoren erklären lassen: Die Fallzahlen der Proband:innen waren häufig sehr klein, es wurden unterschiedliche Paradigmen zur Messung von Impulsivität verwendet und die Stimulationseinstellungen wurden meist nicht genormt. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Elektroden des DBS-Systems bei den Patient:innen individuell unterschiedlich positioniert sind, sodass mit gleicher Einstellung des Systems nicht exakt die gleichen Areale des Gehirns stimuliert werden.

In meiner Arbeit richte ich meinen Fokus auf den Level-Effekt der Stimulation in Bezug auf die Impulsivität mit zusätzlicher Betrachtung des Stimulations- und des Medikationseffekts. Dafür habe ich in der Arbeitsgruppe „Bewegungsstörungen und tiefe Hirnstimulation“ an der Universitätsklinik Köln an einer prospektiven Studie mit 26 Parkinson-Patient:innen mitgearbeitet, in der mithilfe des Cambridge Gambling Tasks die Impulsivität der Patient:innen untersucht wurde.

Die zentralen Fragestellungen sind dabei, ob die Impulskontrolle der Patient:innen durch die Stimulation beeinflusst wird und welche Rolle dabei die genaue Einstellung der Stimulation spielt. Zusätzlich berücksichtige ich den Medikamenteneffekt und untersuche die Ergebnisse des Cambridge Gambling Tasks auf Korrelationen mit klinischen Fragebögen, die im Rahmen der Studie oder des klinischen Aufenthalts erhoben wurden.

2.6 Hypothesen

Wir haben für die Studie folgende zentrale Hypothesen aufgestellt:

1. Die Proband:innen treffen unter ventraler Stimulation impulsivere Entscheidungen als unter dorsaler Stimulation.
2. Die Proband:innen treffen mit dopaminerger Medikation impulsivere Entscheidungen als ohne Medikation.

Dafür erwarteten wir Unterschiede in folgenden Parametern des Cambridge Gambling Tasks (die Parameter werden in Kapitel 3.5.1 genau erläutert): Unter ventraler Stimulation erwarteten wir im Vergleich zur dorsalen Stimulation (sowie im medikamentösen On-Zustand im Vergleich zum medikamentösen Off-Zustand):

- Ein vermindertes Risk Adjustment
- Eine verkürzte Decision Time

Zusätzlich erwarteten wir Korrelationen zwischen den CGT-Scores und den erhobenen klinischen Skalen. Folgende Hypothesen haben wir dafür aufgestellt:

- Das „Risk Adjustment“ im MedOn-StimOn korreliert mit dem QUIP und BIS (negativ)
- Die „Delay Aversion“ im MedOn-StimOn korreliert mit dem QUIP, BIS (positiv)

2.7 Klinische Relevanz und Anwendbarkeit

Im klinischen Alltag wird meist der Fokus auf die Beweglichkeit der Patient:innen gelegt, da eine schlechte Beweglichkeit häufig auch der Grund für die Operation ist. Dabei werden psychische Nebenwirkungen häufig außer Acht gelassen. Impulskontrollstörungen haben jedoch eine sehr hohe Prävalenz unter den Parkinson- Patient:innen und sind mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen und deren Umfeld verbunden. Ein langfristiges Ziel ist es, den Effekt der DBS auf die Entstehung der ICDs besser zu verstehen und in einem weiteren Schritt auch antizipieren zu können. Dadurch könnte man die Prävalenz der ICDs senken und die psychosoziale Belastung der Patient:innen und der nahen Angehörigen reduzieren.

3. Material und Methoden

3.1 Überblick und Studiendesign

Um die Ätiologie der Impulskontrollstörungen und den Einfluss der DBS auf diese besser zu verstehen, haben wir in der Arbeitsgruppe „Bewegungsstörungen und tiefe Hirnstimulation“ in der Klinik für Neurologie der Uniklinik Köln eine prospektive Studie mit dem Titel „Konnektivitätsbasierte Untersuchungen zu Risikoverhalten nach Tiefer Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson Syndrom“ (KORINTH) durchgeführt. Die Studie wurde mit diesem Namen im deutschen Register klinischer Studien (DRKS) registriert (DRKS-ID: DRKS00025287). Die Proband:innen erklärten vor Beginn der Untersuchungen schriftlich ihr Einverständnis und die klinische Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Köln bewilligt.

Im Rahmen der Studie wurden die Proband:innen gebeten, den Cambridge Gambling Task (CGT) in fünf unterschiedlichen Settings zu spielen. Der Cambridge Gambling Task basiert auf einem Glücksspiel und ist ein etabliertes Verfahren, um Aspekte von Impulsivität zu messen und zu objektivieren. Für die einzelnen Durchläufe wurde die Stimulation und die Medikamenteneinnahme am Tag der Untersuchung verändert.

Der Vergleich der einzelnen Durchläufe ermöglicht es uns, Aussagen über den Einfluss von dopaminergem Medikament und tiefer Hirnstimulation auf impulsive Verhaltensweisen zu treffen. Wie bereits in Kap. 2.4 erklärt, ist eine Schwierigkeit im Vergleich der Patientengruppen, dass die Patient:innen sehr individuell auf die Stimulation reagieren. Daher haben wir uns in der KORINTH-Studie darauf fokussiert, die fünf Durchläufe der einzelnen Proband:innen untereinander zu vergleichen, sodass ein direkter Vergleich zwischen StimOn und StimOff, bzw. StimV und StimD möglich ist.

3.2 Patientenkollektiv

3.2.1. Epidemiologische Eigenschaften

Wir haben in unserer Studie 28 Patient:innen mit Parkinson-Krankheit untersucht, die alle eine bilaterale Hirnstimulation im Nucleus Subthalamicus implantiert hatten. Davon waren 21 Patienten männlich und sieben Patientinnen weiblich. Eine Patientin wurde nachträglich aus der Studie ausgeschlossen, da bei ihr ein atypisches Parkinson-Syndrom diagnostiziert wurde. Ein weiterer Patient musste die Studie abbrechen, da er die ventrale Stimulation nicht tolerierte. Insgesamt wurden also die Ergebnisse von 26 Patient:innen, davon 6 weiblich, für die Auswertung verwendet.

Die demographischen Daten der Kohorte sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 2: Epidemiologische Daten der Proband:innen

	Mittelwert ($\pm$ eine Standardabweichung)	Hinweise
Alter	63,76 Jahre ($\pm$ 8,6 J.)	
Zeit zwischen DBS-Implantation und Studienteilnahme	17,16 Monate ($\pm$ 9,92 M.)	
Bildungsgrad (Level of Education)	3,63 ($\pm$ 1,21)	1: Schulabgang vor dem 16. Lebensjahr 2: Schulabgang mit 16 Jahren 3: Schulabgang mit 17-18 Jahren 4: Bachelorabschluss oder vergleichbares 5: Masterabschluss oder vergleichbares 6: PhD oder vergleichbares
Geschlecht	20 Männer, 6 Frauen	

3.2.2. Aufnahmekriterien

Die Patient:innen mussten für die Aufnahme in die Studie folgende Kriterien erfüllen:

- Klinisch etablierte Diagnose einer Parkinson-Krankheit
- DBS-Implantation seit mindestens 6 Monaten und maximal seit 3 Jahren
- Der deutschen Sprache fließend mächtig
- Alter über 18 Jahre

Ausschlusskriterien waren:

- Demenz
- Instabile, behandlungsbedürftige psychiatrische Erkrankung

3.2.3. Rekrutierung

Alle Patient:innen waren in der Neurologie der Uniklinik Köln in Behandlung und wurden über die Datenbank der Uniklinik kontaktiert. Auch die Implantation des DBS-Systems erfolgte bei allen Patient:innen in der Uniklinik Köln.

3.2.4. Vergütung

Die Teilnahme an der Studie wurde nicht vergütet.

3.3 Stimulationseinstellungen

Alle Patient:innen hatten ein implantiertes DBS-System im Nucleus subthalamicus. Die Operation wurde in der Uniklinik Köln durchgeführt und lag zum Zeitpunkt der Messungen mindestens 6 Monate zurück. Die implantierten Geräte waren von den Herstellern „Boston Scientific“ und „Medtronic“. Die ventrale und dorsale Stimulation wurde standardisiert auf einer Amplitude von 2,5 mA, einer Impulsbreite von 60 Mikrosekunden und einer Frequenz von 130 Hz eingestellt. Einige Patient:innen tolerierten die Amplitude von 2,5 mA nicht. Bei diesen wurde die Amplitude so weit reduziert, dass sie die Untersuchungen und die Tasks ohne Einschränkungen absolvieren konnten.

3.4 Ablauf des Experiments

Getestet wurden die Patient:innen an zwei Terminen, die vor Ort in der Uniklinik Köln durchgeführt wurden. An einem Tag wurden die Patient:innen im medikamentösen Off gemessen (dafür hatten sie mindestens 12 Stunden vor der Messung keine Parkinson-Medikation eingenommen, im Folgenden „Med Off“) und am anderen Tag im medikamentösen On (dafür nahmen sie ihre Medikation unverändert ein, im Folgenden „Med On“). Innerhalb dieser Termine wurde die Stimulation verändert und unter jeder Einstellung mehrere Untersuchungen durchgeführt. Insgesamt ergeben sich fünf Konstellationen: Am Tag des MedOffs wurden die Patient:innen einmal im StimOn und im StimOff gemessen, am Tag des MedOns in ihrer klinischen Stimulationseinstellung („Stim On“), unter ventraler Stimulation („Stim V“) und unter dorsaler Stimulation („Stim D“). Im StimOn wurde die klinische Einstellung belassen, bei StimOff wurde die Stimulation komplett ausgeschaltet. Im Stim V wurde in beiden Hemisphären nur der ventrale Ringkontakt aktiviert, bei Stim D nur der dorsale. Bei Stim D und Stim V wurden folgende Parameter verwendet:

- Frequenz: 130 Hz
- Amplitude: 2,5 mA
- Impulsbreite: 60 μ s

Um den Einfluss von Lern- und Ermüdungseffekten zu eliminieren, wurde die Reihenfolge der Durchläufe und der Tage untereinander randomisiert. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die zwei Studientage:

Tabelle 3: Übersicht über die Studientage und die entsprechenden Stimations- und Medikationseinstellungen

	Medikation	Stimulation
Tag A	Med Off	Stim On, Stim Off
Tag B	Med On	Stim On, Stim V, Stim D

In jeder Einstellung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt, beziehungsweise folgende Daten erhoben:

- Teile des UPDRS III: (Rigor, Tremor, Dysdiadochokinese, Fingertapping)
- Ein Durchlauf des Motor Screening Task (MOT)
- Ein Durchlauf des Cambridge Gambling Task

Zusätzlich wurden einmalig folgende Fragebögen erhoben:

- Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)
- Beck Depression Inventory (BDI)
- Barratt-Impulsiveness-Scale (BIS)

Durch den Vergleich der einzelnen Durchläufe konnten wir den Stimulationseffekt (Stim On vs. Stim Off), den Medikationseffekt (Med On vs. Med Off) und den Levelleffekt (Stim V vs. Stim D) untersuchen.

Tabelle 4: Untersuchte Effekte

Stimulationseffekt	Stim On vs. Stim Off
Medikationseffekt	Med On vs. Med Off
Levelleffekt	Stim V vs. Stim D

3.5 Verwendete Tasks und Fragebögen

3.5.1. Cambridge Gambling Task

Der Cambridge Gambling Task ist ein etabliertes Testverfahren, bei dem die Patient:innen auf einem Bildschirm 10 Boxen angezeigt bekommen, die entweder rot oder blau sind (siehe Abb. 3). Das Verhältnis an roten und blauen Boxen variiert jede Runde, es ist aber immer eine Münze in einer der Boxen versteckt, die es zu finden gilt. Jede Runde entscheiden sich die Proband:innen für rot oder blau und setzen eine Menge an Punkten auf diese Entscheidung. Nach der Farbwahl erscheint in der Mitte des Bildschirms ein Wetteinsatz, der entweder stetig steigt oder sinkt. Die Teilnehmer:innen können auf diese Zahl drücken, wenn der gewünschte Wetteinsatz erreicht ist. Liegt die Münze in der gewählten Farbe, wird der gesetzte Wetteinsatz auf die Punktzahl addiert, liegt sie in der anderen Farbe, wird die Punktzahl abgezogen. Die Proband:innen starten bei 100 Punkten und können pro Runde maximal 95% und mindestens 5% ihres aktuellen Punktestands auf ihre Entscheidung setzen. Ein Durchlauf dauert ca. 18 Minuten.

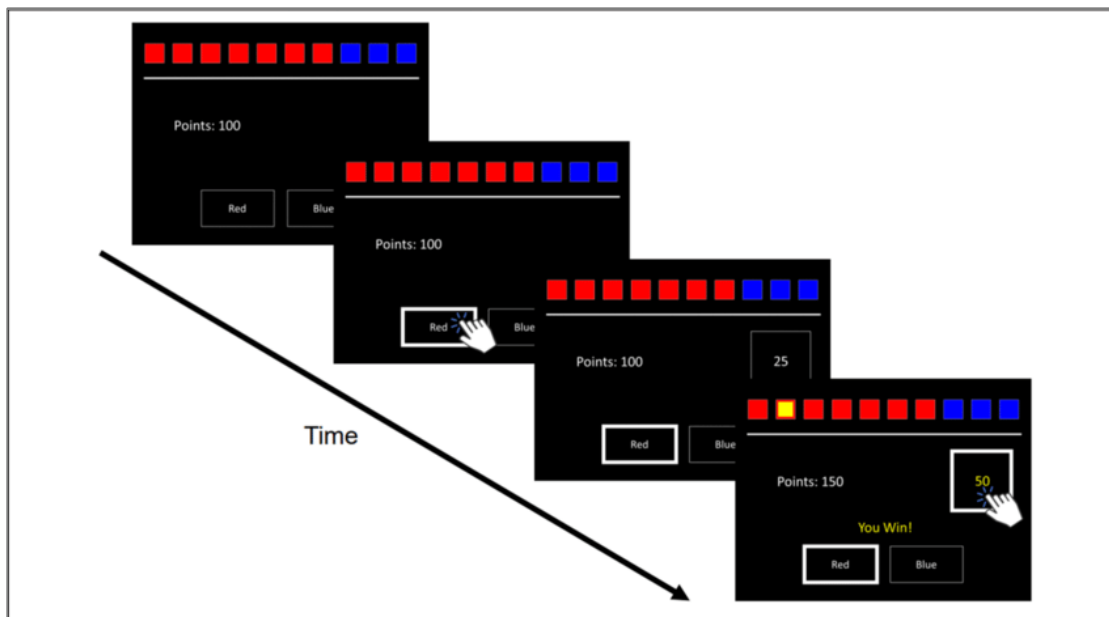


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Cambridge Gambling Task¹⁰⁵:

Die Patient:innen setzen Punkte auf Rot oder Blau. Je nachdem, wo die „Münze“ beim Aufdecken liegt, erhalten oder verlieren die Proband:innen die jeweilige Punktzahl. Jede Runde ändert sich der Anteil an roten und blauen Kästchen.

Mit den erfassten Daten können verschiedene Scores errechnet werden, die unterschiedliche Aspekte von Impulsivität objektivieren. Dazu gehören Risk Taking, Delay Aversion, Quality of Decision Making, Risk Adjustment, Decision Time und Overall Proportion Bet. In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Scores zusammengefasst und erläutert:

Aufgrund der zufälligen Verteilung wird bei mehrmaligem Spielen des CGT nicht von einem Lerneffekt ausgegangen.

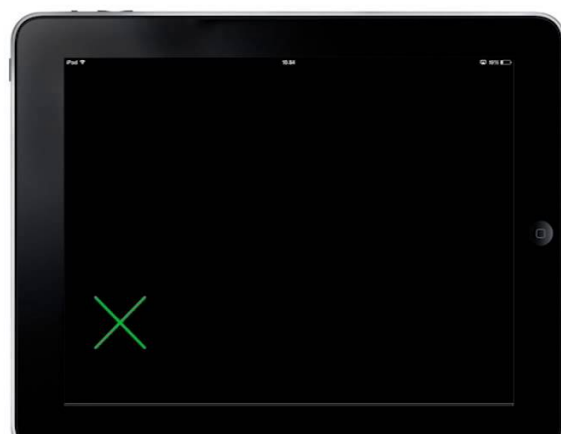
Tabelle 5: Parameter des CGTs

Parameter	Erläuterung	Mögliche Werte
Risk Taking	Median des prozentualen Anteils des aktuellen Punktestands, der gewettet wird	0,05 - 0,95
Delay Aversion	Ermöglicht die Differenzierung zwischen Risk Taking und Impulsivität, indem überprüft wird, ob die Proband:innen nur den erstmöglichen Wetteinsatz wählen. Dafür wird die Differenz zwischen dem Risk Taking bei aufsteigendem Wetteinsatz und dem Risk	-0,9 - 0,9

	Taking bei absteigendem Wetteinsatz gebildet	
Quality of Decision Making	Häufigkeit, mit der die Proband:innen die Farbe mit mehr Boxen gewählt haben	0 - 1
Risk Adjustment	Beschreibt die Fähigkeit, die Entscheidungen an die gegebenen Informationen anzupassen. Wird errechnet durch die Menge an Punkten, die gesetzt wird, unter Berücksichtigung der Anzahl der Boxen, die in der Mehrheit ist.	-5,4 - 5,4
Decision Time	Zeit zwischen Präsentation der Boxen und der Entscheidung für eine Farbe in Sekunden	0 - unendlich
Overall Proportion Bet	Durchschnitt des prozentualen Anteils des aktuellen Punktestands, der gewettet wird	0.05 - 0,95

3.5.2. Motor Screening Task (MOT)

Der Motor Screening Task (MOT) ist ein kurzer Test, bei dem auf dem Bildschirm nacheinander zehn Kreuze auftreten, die der Proband/ die Probandin so schnell wie möglich berühren soll. Es geht dabei sowohl um Schnelligkeit als auch um Genauigkeit. Mithilfe dieses Tasks können die Reaktionsgeschwindigkeit und die motorische Genauigkeit gemessen werden und mögliche Korrelationen zu den Werten des CGTs untersucht werden. Dies ist vor allem im Hinblick auf die



*Abbildung 4: Motor Screening Task
Die ProbandInnen sollen so schnell wie möglich das grüne Kreuz berühren. Es erscheinen insgesamt 10 Kreuze nacheinander an unterschiedlichen Stellen des Bildschirms.*

Entscheidungszeit im CGT relevant, da so eine mögliche Kausalität zwischen der motorischen Beweglichkeit und der gemessenen Entscheidungszeit festgestellt bzw. ausgeschlossen

werden kann. Ein Durchlauf des Motor Screening Tasks dauert circa zwei Minuten. Folgende Werte werden dabei gemessen:

Tabelle 6: Gemessene Scores des Motor Screening Tasks

Parameter	Erläuterung	Mögliche Werte
Mean Latency	Durchschnittliche Zeit zwischen dem Erscheinen des Kreuzes und der Berührung des Bildschirms durch den Probanden/ die Probandin in Millisekunden	0-6000
Total correct	Anzahl der getroffenen Kreuze	0-10

3.5.3. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)

Der QUIP ist ein Fragebogen zur Impulsivität von Parkinson-Patient:innen, der auf Selbsteinschätzung beruht.¹⁰⁶ Er wurde für impulsiv-zwanghafte Störungen entwickelt, die bei Parkinson-Patient:innen gehäuft auftreten und wird von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt.¹⁰⁶ Der QUIP fragt nach sieben Verhaltensweisen, die in vier Intensitätsstufen abgefragt werden. Die Verhaltensweisen sind Glücksspiel, Sex, Kaufen, Essen, Aufgaben durchführen/ Hobbys nachgehen, Wiederholung einfacher Aktivitäten und die Einnahme von Parkinson-Medikamenten. In vier Stufen wird abgefragt, ob die Patient:innen:

- Über die Verhaltensweisen nachdenken
- Den Drang verspüren, die Verhaltensweise auszuführen, den sie für exzessiv halten oder unter dem sie leiden
- Schwierigkeiten haben, die Verhaltensweisen zu kontrollieren
- Bestimmte Tätigkeiten unternehmen (z.B. verbergen, lügen, Dinge horten, von anderen etwas ausleihen, Schulden anhäufen, stehlen oder sich an illegalen Handlungen beteiligen), nur um die Verhaltensweisen fortsetzen zu können

Die Patient:innen müssen die Aussagen mit nie (=0), selten (=1), manchmal (=2), oft (=3) oder sehr oft (=4) bewerten. Aus den Antworten errechnet sich ein Score, der zwischen 0 und 112 liegt.

3.5.4. Barratt- Impulsiveness- Scale (BIS)

Die Barratt-Impulsiveness-Scale ist ein weiterer Selbsteinschätzungsfragebogen, bei dem impulsives Verhalten abgefragt wird. Er beinhaltet 30 Aussagen, die nach ihrer Häufigkeit mit nie, selten, oft oder immer bzw. fast immer beantwortet werden. Beispielaussagen wären „Ich

tue Dinge, ohne darüber nachzudenken“ oder „Ich folge meinen augenblicklichen Eingebungen“. Die Antwortoption „nie“ entspricht einem Punkt, während „immer/ fast immer“ vier Punkte ergibt. Elf Aussagen sind „reverse score items“ bei denen „nie“ mit vier Punkten bewertet wird und „immer/ fast immer“ mit einem Punkt. Beispiele dafür wären „Ich bereite meine Aufgaben und Pflichten sorgfältig vor“ und „Ich bin ein gründlicher Denker/ eine gründliche Denkerin“. Aus der Summe ergibt sich ein Score zwischen 30 und 120. Je höher der Score ausfällt, desto impulsiver wird der Proband/ die Probandin eingeschätzt.

3.5.5. Beck-Depression-Inventory (BDI)

Der Beck-Depression-Inventory ist ein Fragebogen, der depressive Symptomatik abfragt. Er dient der Einteilung der Schwere einer Depression und besteht aus 21 Elementen, bei denen die Personen zwischen unterschiedlichen Aussagen auf einer Skala von 0 bis 3 auswählen müssen, abhängig von der Schwere der Symptomatik. Ein Beispiel dafür ist das erste Item, in dem Traurigkeit abgefragt wird. Hier müssen die Proband:innen sich selbst von 0 („Ich bin nie traurig.“) bis 3 („Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalten kann.“) einordnen. In der Auswertung ergibt sich durch Addition der Punkte ein Score zwischen 0 und 63.¹⁰⁷ Die Einschätzung erfolgt nach folgender Tabelle:

Score	Klinische Einschätzung
0-12	Keine Depression/ klinisch inapparent
13-19	Milde Depression
20-28	Mittlere Depression
29-63	Schwere Depression

Tabelle 7: Auswertung des Beck-Depression-Inventory

Der Fragebogen wurde im Rahmen der Studie erhoben und ausgewertet.

3.5.6. Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)

Die Unified Parkinson's disease rating scale ist eine standardisierte Skala zur Verlaufsbeobachtung der Parkinsonsymptomatik. Sie besteht aus 50 Items, die in 4 Gruppen eingeteilt sind:

I: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (0-52 Punkte)

II: Aktivitäten des täglichen Lebens (0-52 Punkte)

III: Motorische Untersuchung (0-132 Punkte)

IV: Komplikationen in der Behandlung in der letzten Woche (0-24 Punkte)

Jede Frage wird mit einem Score von 0 bis 4 bewertet, wobei 0 keine Einschränkung bedeutet und 4 die größte Einschränkung. Aus der Summe ergibt sich ein Score von 0-260, bei dem 260 das schlechtmögliche Ergebnis ist.

Die Erhebung erfolgt per Interview bzw. per körperlicher Untersuchung. In unserer Studie haben wir Teile des UPDRS III (motorische Untersuchung) in jeder Einstellung erhoben, um

einen orientierenden Status der Motorik zu dokumentieren. Dafür haben wir den Tremor, die Dysdiadochokinese, das Fingertapping und den Rigor untersucht und von 0 bis 4 bewertet. Für die Auswertung wurden die einzelnen Werte addiert, sodass sich ein Score von 0-16 Punkten ergibt, wobei 0 die beste Beweglichkeit anzeigt und 16 die schlechteste.

3.6 Statistik

Für die Auswertung der Daten habe ich IBM SPSS Statistics (Version 28.0.0.0) verwendet. Da für den Stimulationseffekt und den Medikationseffekt nur zwei Durchläufe verglichen wurden, habe ich hierfür T-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Den Leveleffekt habe ich mit einer Varianzanalyse für mehrere Messwiederholungen (repeated measures ANOVA) untersucht, da drei Durchläufe (StimOn/ StimV/ StimD) miteinander verglichen wurden. Im Falle eines signifikanten Effektes der ANOVA erfolgte post-hoc ein paarweiser Vergleich zwischen den einzelnen Levels mit Bonferroni-Korrektur.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakterisierung

4.1.1. Epidemiologische Daten

Wir haben 26 Patient:innen mit Parkinson-Krankheit in die Studie eingeschlossen, die im Schnitt 63,76 Jahre ($\pm 8,6$ Jahre) alt waren. Davon waren 20 männlich und 6 weiblich. Die durchschnittliche Zeit nach Implantation des DBS-Systems lag zum Zeitpunkt der Testung bei 17,8 Monaten ($\pm 9,92$ Monate).

4.1.2. Psychiatrischer Status

Im Rahmen der Studie haben wir den Beck-Depression-Inventory, die Barratt-Impulsivness-Scale und den QUIP erhoben und ausgewertet. Im BDI konnte ein Mittelwert von 8,57 ($\pm 6,2$) errechnet werden (wird interpretiert als keine Depression). Im BIS zeigten die Patient:innen einen Mittelwert von 57,21 ($\pm 8,89$) und im QUIP einen Wert von durchschnittlich 10,48 ($\pm 15,18$).

4.1.3. Stimulationseinstellungen

Um Korrelationen zwischen Stimulationseinstellung und Ergebnissen in den Tasks überprüfen zu können, wurden die klinischen Einstellungen aller Proband:innen notiert. Diese werden in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 8: Übersicht der klinischen Stimulationseinstellungen der Proband:innen

Pat.-ID	Aktivierte Kontakte Rechts	Aktivierte Kontakte Links	Spannung (mA), Impulsdauer (μ s), Frequenz (Hz) (Wenn nicht mit R (rechts) und L (links) gekennzeichnet, beziehen sich die Werte auf beide Seiten)
1	5	5,7	4 mA, 60 μ s, 89 Hz
2	2,3,4	2,3,4	0,9 mA, 60 μ s, 130 Hz
3	2,3,4	5,6,7	2,5 mA, 60 μ s, 130 Hz
4	5,6,7	5,6,7	1,6 mA, 60 μ s, 130 Hz
5	6	4,5,6,7	3,6 mA, 50 μ s, 130 Hz
6	8	8	0,2 mA (R), 1 mA (L), 30 μ s, 130 Hz
7	5,6,7	2,3,4	2,3 mA, 60 μ s, 130 Hz
8	5,6,7	5,6,8	2 mA (R), 3,3 mA (L), 50 μ s, 130 Hz
9	5,6,7	5,6,7	1,4 mA (R), 1 mA (L), 40 μ s, 159 Hz
10	5,6,7	1,3	0,6 mA (R), 2 mA (L), 60 μ s, 130 Hz
11	5,6,7	5,6	2,3 mA (R), 3,6 mA (L), 60 μ s, 174 Hz

12	2,3,4	2,3,4,5,6,7	1,9 mA (R), 3,5 mA (L), 60 µs, 130 Hz
13	3,5,6,8	7,8	1,3 mA (R), 1,1 mA (L), 60 µs, 130 Hz
14	5,6,7	5,6,7	2,8 mA (R), 2,5 mA (L), 30 µs, 198 Hz
15	5,6,7	5,6,7	3 mA (R), 1,2 mA (L), 60 µs, 198 Hz
16	3	2,3,4	1,4 mA (R), 2,4 mA (L), 50 µs
17	5,6	5,6,8	2 mA, 60 µs, 130 Hz
18	5,6,7	5,6,7	1,7 mA (R), 1,5 mA (L), 60 µs, 130 Hz
19	2,3,4	2,3,4	1,6 mA, 60 µs, 130 Hz
20	2,4	2,4	2,6 mA (R), 1,6 mA (L), 30 µs, 130 Hz
21	2,3,4	2,3,4,5,6,7	2 mA, 60 µs, 130 Hz
22	5,6,7	5,6,7	3,6 mA (R), 3,5 mA (L), 40 µs, 130 Hz
23	3,4	3,4	2,2 mA (R), 1,4 mA (L), 60 µs, 130 Hz
24	5,6	2,4,5,8	2,2 mA (R), 2,3 mA (L), 60 µs, 130 Hz
25	5,6,7	2,3,4	1,6 mA (R), 2,4 mA (L), 60 µs, 130 Hz
26	2,3,4,5,6,7	2,3,4,5,6,7	3,6 mA, (R), 1,4 mA (L), 60 µs, 204 Hz

4.1.4. Motorisches Ansprechen auf die Stimulation

Alle Proband:innen wurden in jeder Einstellung orientierend nach Teilen des UPDRS III untersucht. Die Patient:innen erreichten unter ihrer klinischen Einstellung (MedOn StimOn) die kleinsten UPDRS Scores (entsprechen einer besseren Beweglichkeit): $M = 2.80$, $SD = 1.75$. Die durchschnittlich höchsten Werte wurden im MedOff StimOff gemessen ($M = 6.19$, $SD = 2.68$). Die weiteren Ergebnisse sind in Tab. 9 und in Abb. 5 zusammengetragen. Eine repeated measures ANOVA zeigte, dass sich der UPDRS-Score in den unterschiedlichen Settings signifikant unterschied: $F(4;80) = 17.47$, $p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.47$. Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Analysen zeigten dabei signifikante Unterschiede zwischen MedOff/ StimOn und MedOff/ StimOff ($p = 0.001$, $M_{Diff} = 2.18$; 95%-CI [0.71; 3.65]), wodurch der reine Stimulationseffekt belegt wird. Im Vergleich der klinischen Stimulationseinstellung mit der dorsalen und ventralen Stimulation zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede:

MedOn/ StimOn im Vergleich zu MedOn/ StimD: $p = 0.005$, $M_{Diff} = 1.63$; 95%-CI [0.40; 2.86]

MedOn/ StimOn im Vergleich zu MedOn/ StimV: $p < 0.001$, $M_{Diff} = 2.35$; 95%- CI [0.93; 3.76]

Diese Werte bestätigen das beste motorische Ansprechen in der klinischen Stimulationseinstellung bei schlechtestem Ansprechen unter ventraler Stimulation.

Tabelle 9: Zusammenfassung der UPDRS Scores in den verschiedenen Einstellungen

Einstellung	UPDRS-Score ($\pm$ eine SD)
MedOff StimOff	6.19 $\pm$ 2.68
MedOff StimOn	4.01 $\pm$ 1.77

MedOn StimOn	2.80 ± 1.75
MedOn StimD	4.43 ± 2.01
MedOn StimV	5.14 ± 2.34

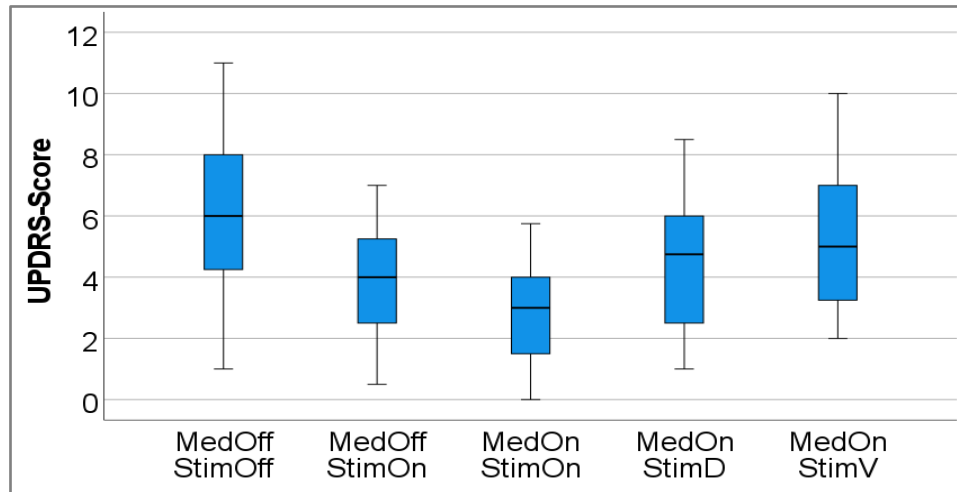


Abbildung 5: Einfluss von Medikation und Stimulation auf den UPDRS-Score anhand der erhobenen Daten der Studie. Die Patient:innen erreichten durchschnittlich die niedrigsten Werte (entsprechen einer besseren Beweglichkeit) bei eingeschalteter Stimulation in Kombination mit der medikamentösen Therapie.

4.1.5. Medikamentöse Therapie

Da auch die dopaminerge Medikation Einfluss auf die Impulsivität der Patient:innen nehmen kann, wurde diese ebenfalls dokumentiert. Die durchschnittliche Tagesdosis an Levodopa (Levodopa Equivalent Dose, LED) lag unter den Proband:innen bei $M = 477 \text{ mg/d}$ ($SD = 282 \text{ mg}$). Unter alleiniger Berücksichtigung der Dopaminagonisten ergab sich eine LED von $M = 122 \text{ mg/d}$ ($SD = 128 \text{ mg}$).

4.2 Überblick

Der Fokus der Datenauswertung liegt auf dem Medikationseffekt, dem Stimulationseffekt und dem Leveleffekt. Für den Medikationseffekt vergleiche ich für die Durchläufe MedOff-StimOn und MedOn-StimOn. Zur Untersuchung des Stimulationseffekts werden die beiden Durchläufe von Tag A verglichen: MedOff-StimOn vs. MedOff-StimOff. Zuletzt vergleiche ich für die Untersuchung des Leveleffekts die drei Durchläufe von Tag B: MedOn- StimOn/ StimV/ StimD. Für die statistische Auswertung habe ich IBM SPSS Statistics verwendet.

Der Effekt wird an folgenden Scores gemessen: Risk Adjustment (RA), Overall Proportion Bet (OPB), Mean Decision Time (DT).

4.3 Ergebnisse des Cambridge Gambling Tasks

4.3.1. Medikationseffekt

Im direkten Vergleich zwischen den Durchläufen im MedOff/ StimOn und MedOn/ StimOn zeigte sich ein Trend in der relativen Höhe des Wetteinsatzes (OPB). Hierbei setzten die Proband:innen im MedOn ($M = 0,5110 \pm 0,128$) höhere Beträge als im MedOff ($M = 0.472 \pm 0.132$) ($n = 24$, $t(23) = -1.878$, $p = 0.073$).

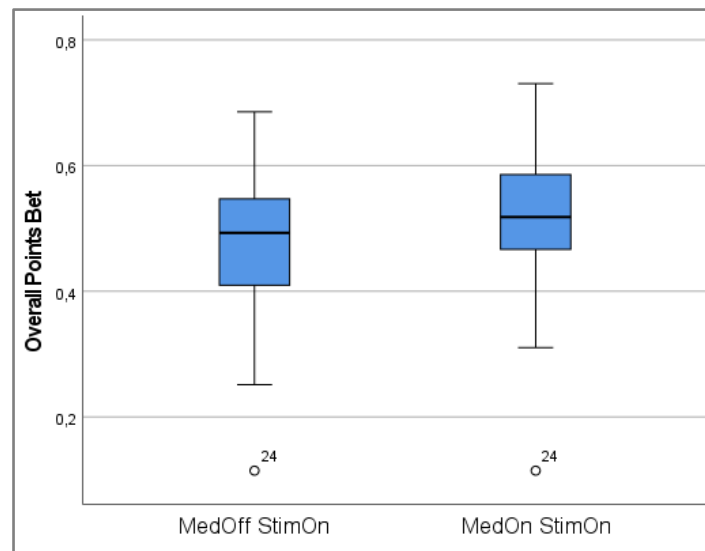


Abbildung 6: Medikationseffekt am Beispiel der "Overall Points Bet": Die Proband:innen setzten im Med On tendenziell höhere Beträge auf ihre Entscheidungen als im MedOff ($p = 0.073$).

Die weiteren Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen. (RA_{MedOff} : $M = 0.93$, $SD = 1.29$, $n = 24$; RA_{MedOn} : $M = 1.13$, $SD = 1.11$, $n = 24$; $t(23) = -1.07$, $p = 0.294$)

4.3.2. Stimulationseffekt

Der Vergleich zwischen den Einstellungen MedOff/ StimOn und MedOff/ StimOff zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Durchläufen des Cambridge Gambling Tasks.

Am Beispiel des Risk Adjustments: $RA_{Stim On}$: $M = 0.97$, $SD = 1.28$; $RA_{Stim Off}$: $M = 0.95$, $SD = 1.30$; $t(24) = 0.136$; $p = 0.893$.

4.3.3. Leveleffekt

Für den Leveleffekt wurden die Durchläufe im medikamentösen On verglichen (StimOn, StimV und StimD). Da in diesem Effekt drei Variablen untersucht werden, habe ich hier eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen durchgeführt (repeated measures ANOVA/ rmANOVA).

Die Overall Proportion Bet (OPB) war am höchsten unter ventraler Stimulation ($M = 0.55$, $SD = 0.14$) (StimOn: $M = 0.51$, $SD = 0.13$; StimD: $M = 0.49$, $SD = 0.12$) (s. Abb. 8). Dieses Ergebnis war in der rmANOVA allerdings nicht signifikant (Ergebnisse nach Greenhouse-Geisser

Korrektur: $F(1.60; 36.829) = 2.77$, $p = 0.087$, partielles $\eta^2 = 0.11$). Es lässt sich nur sagen, dass die Proband:innen tendenziell höhere Beträge auf ihre Entscheidungen setzten, wenn sie ventral stimuliert wurden.

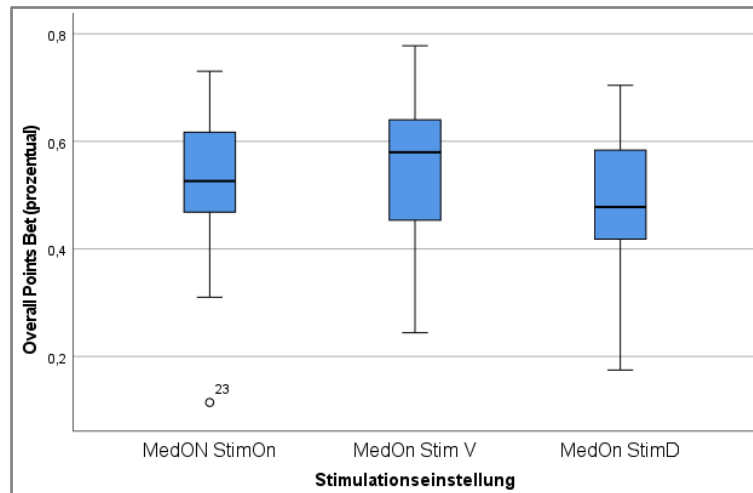


Abbildung 7: Levelleffekt am Beispiel der Overall Points Bet
Es zeigte sich nach Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche ein Trend, bei dem die Proband:innen unter ventraler Stimulation höhere Beträge auf ihre Entscheidungen setzten ($p = 0.087$)

Im Risk Adjustment erreichten die Patient:innen unter ventraler Stimulation durchschnittlich die geringsten Scores (StimV: $M = 0.64$; $SD = 1.21$, StimOn: $M = 1.06$; $SD = 1.05$, StimD: $M = 1.09$, $SD = 1.17$). Dieser Unterschied war in der rmANOVA signifikant ($F(2;46) = 4.07$, $p = 0.024$, partielles $\eta^2 = 0.15$). Post-Hoc Analysen mit Bonferroni-Korrektur zeigten signifikant niedrigere Scores bei ventraler Stimulation im Vergleich zur dorsalen Stimulation ($p = 0.034$; $M_{Diff} = -0.45$, 95%-CI[-0.87; -0.27]) (s. Abb. 9).

Der Vergleich zwischen StimV und StimOn zeigte einen Trend ($p = 0.155$; $M_{Diff} = -0.416$, 95%-CI[-0.94; 0.11]). Die Patient:innen passten demnach unter ventraler Stimulation ihre Entscheidungen weniger an die gegebenen Informationen an, was für eine impulsivere Entscheidungsfindung spricht.

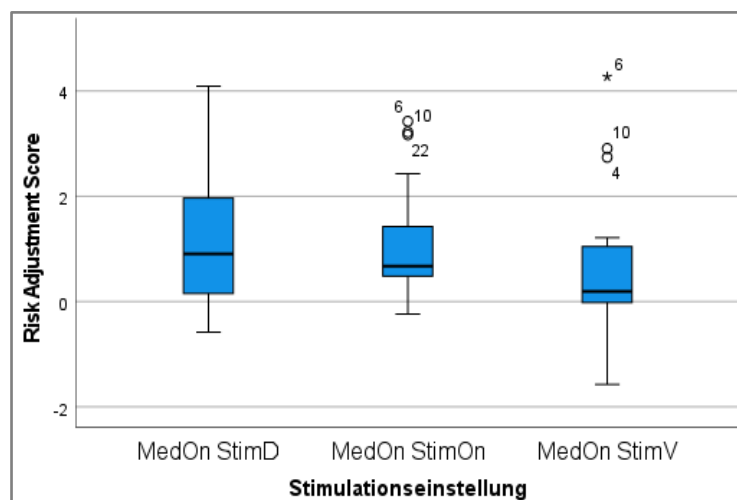


Abbildung 8: Levelleffekt am Beispiel des Risk Adjustments
Die Patient:innen passten unter ventraler Stimulation ihren Wetteinsatz signifikant weniger an die Gewinnwahrscheinlichkeit an ($p = 0.024$).

Der größte Unterschied zeigte sich in der Entscheidungszeit (Mean Decision Time). Hierbei brauchten die Patient:innen unter ventraler Stimulation deutlich länger, um zu einer Entscheidung zu kommen („rot oder blau“, s. Abb.10) (StimV: $M = 3984.25$, $SD = 2738.77$; StimD: $M = 2504.58$, $SD = 1166.67$; StimOn: $M = 2513.26$, $SD = 856.77$). Eine ANOVA mit Greenhouse-Geisser Korrektur zeigte einen signifikanten Unterschied in den Durchläufen: $F(1.32, 30.28) = 8.67$, $p = 0.003$, partielles $\eta^2 = 0.274$). Bonferroni-korrigierte Post-Hoc-Analysen zeigten signifikante Unterschiede zwischen StimV und StimD ($p = 0.008$, $M_{Diff} = 1479.68$; 95%-CI [345.92; 2613.43]) sowie zwischen StimV und StimOn ($p = 0.024$, $M_{Diff} = 1471.00$; 95%-CI [162.74; 2779.25]).

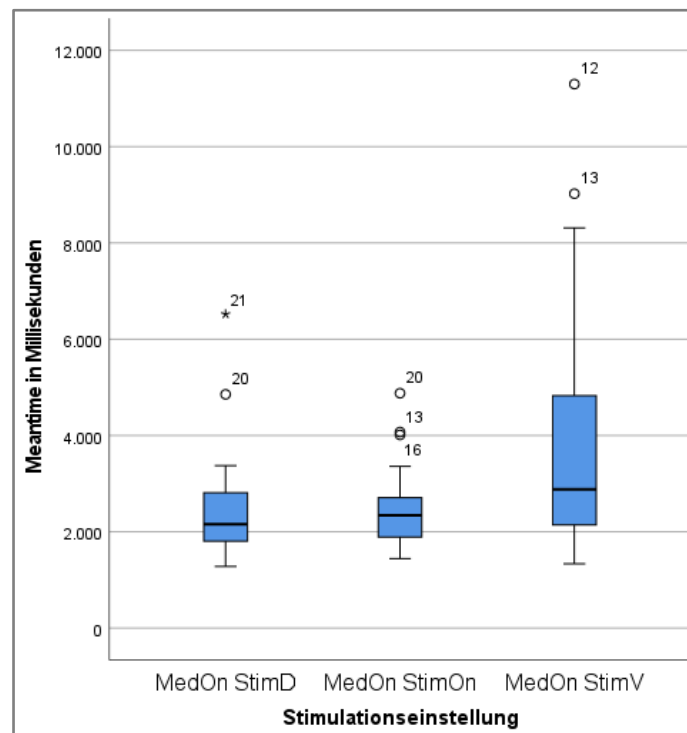


Abbildung 9: Levelleffekt am Beispiel der Mean Decision Time
Unter ventraler Stimulation zeigte sich eine durchschnittlich verlängerte Entscheidungszeit ($p = 0.008$).

4.3.4. Korrelation zwischen der Entscheidungszeit und dem erhobenen UPDRS Score

Um die verlängerte Entscheidungszeit unter ventraler Stimulation genauer zu untersuchen, habe ich den UPDRS Score auf mögliche Korrelationen mit der Entscheidungszeit untersucht. Dadurch soll überprüft werden, ob die verlängerte Zeit durch eine schlechtere Beweglichkeit bedingt sein könnte. In folgender Abbildung ist zu erkennen, dass keine Korrelation zwischen dem erhobenen UPDRS Score und der Entscheidungszeit im CGT vorliegt ($r = 0.002$, $p = 0.994$).

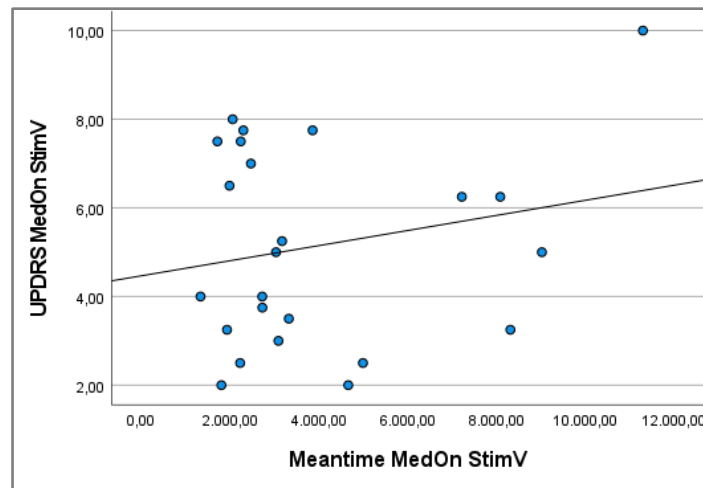


Abbildung 10: Korrelation zwischen der Mean Decision Time und dem UPDRS-Score im MedOn StimV. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem erhobenen UPDRS Score und der Entscheidungszeit. Korrelationskoeffizient $r = 0.002$; $p = 0.994$). Dargestellt sind die individuellen Datenpunkte sowie eine lineare Trendlinie.

Auch zwischen den Ergebnissen des Motor Screening Tasks und der Entscheidungszeit unter ventraler Stimulation ergab sich keine signifikante Korrelation ($r = 0,063$, $p = 0,768$).

4.3.5. Einfluss des Bildungsgrades

Für den Einfluss des Bildungsgrades auf die Entscheidungsfindung und die Impulsivität wurden die Ergebnisse des Cambridge Gambling Tasks des MedOn-StimOn-Durchlaufs (klinische Einstellung) auf Korrelationen mit dem erfragten Bildungsstand untersucht. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Korrelationen (Am Beispiel des Risk Adjustments/ Bildungsgrad: Korrelationskoeffizient $r = 0,219$, $p = 0,304$)

4.4 Ergebnisse des Motor Screening Tasks

Im Motor Screening Task (MOT) erzielten die Proband:innen die besten Ergebnisse bei eingeschalteter Stimulation im medikamentösen Off (MedOff/ StimOn). Die Medikation hatte weniger Einfluss auf die Ergebnisse als die Stimulation. Zwischen den Durchläufen im MedOn und denen im MedOff zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionsschnelligkeit (MedOff: $M = 848.28$, $SD = 313.94$; MedOn: $M = 850.51$, $SD = 158.22$, $t(23) = -0.036$, $p = 0.972$). Im direkten Vergleich zwischen StimOn und StimOff war die durchschnittliche Reaktionszeit mit eingeschalteter Stimulation signifikant kürzer (StimOn: $M = 840.0 \pm 310.1$; StimOff: $M = 936.1 \pm 452.7$; $t(24) = -2.54$, $p = 0.018$). Die längste durchschnittliche Reaktionszeit wurde unter ventraler Stimulation gemessen ($M = 949.90 \pm 228.61$).

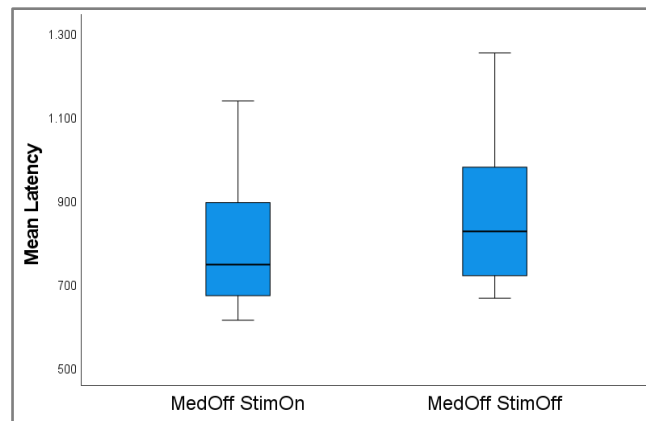


Abbildung 11: Stimulationseffekt auf die Mean Latency im MOT. Die Proband:innen zeigten bei eingeschalteter Stimulation signifikant kürzere Latenzzeiten als bei ausgeschalteter Stimulation. (Mean Latency: Zeit zwischen dem Erscheinen des Kreuzes und der Berührung des Bildschirms ($p = 0.018$).

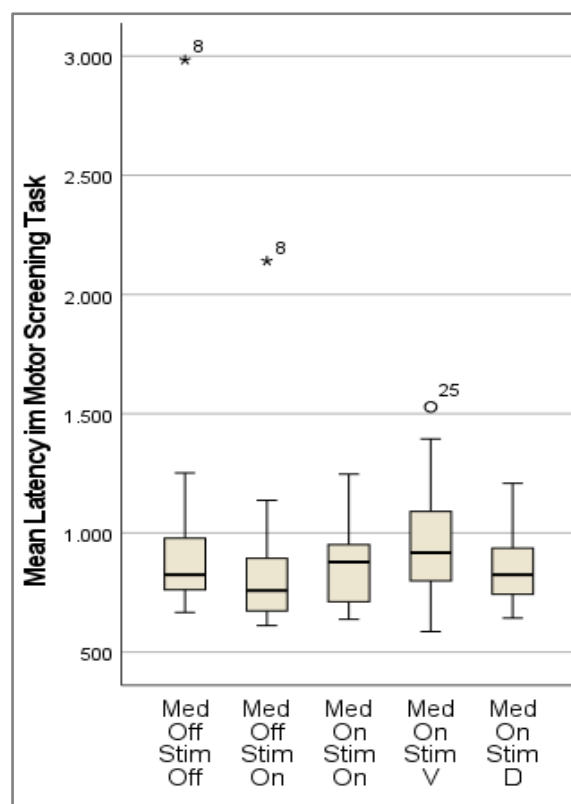


Abbildung 12: Vergleich der Mean Latency im Motor Screening Task in den verschiedenen Medikations- und Stimulationseinstellungen. Die durchschnittlich kürzeste Reaktionszeit zeigten die Patient:innen im MedOff StimOn, die längste im MedOn StimV.

4.5 Korrelationen der klinischen Fragebögen mit den Ergebnissen des CGT

Um die Impulsivität in Fragebögen zu erfassen, verwendeten wir den QUIP- und den BIS-Fragebogen. In beiden zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zu den Ergebnissen im Cambridge Gambling Task. Als Vergleichswert habe ich CGT-Scores aus der klinischen Stimulationseinstellung (MedOn/ StimOn) verwendet. (In Abb. 13 ist exemplarisch die Korrelation zwischen dem Risk Adjustment in klinischer Einstellung und dem QUIP Score dargestellt.)

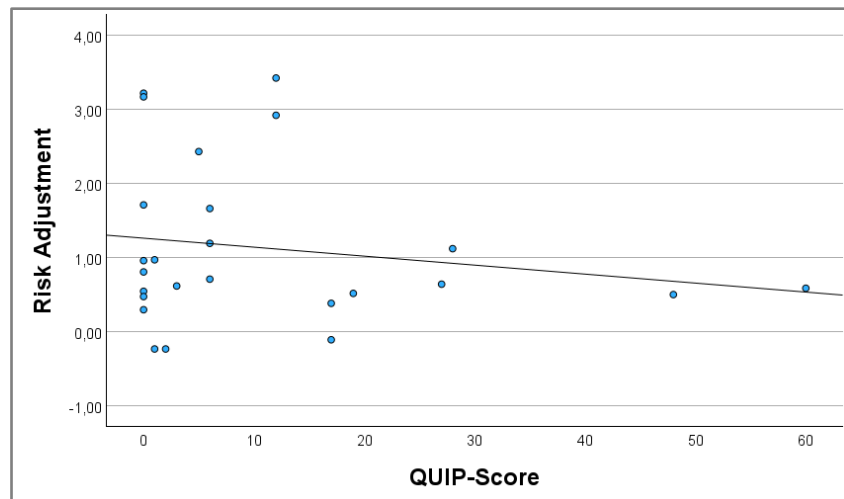


Abbildung 13: Korrelation zwischen dem QUIP-Score und dem Risk adjustment im MedOnStimOn. Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0.052; Signifikanz: 0.802. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Risk Adjustment (gemessen im CGT) und dem QUIP-Score (anamnestischer Fragebogen zu impulsivem Verhalten). Dargestellt sind individuelle Datenpunkte und eine lineare Trendlinie.

Explorativ haben wir beim Risk Adjustment den Medikationseffekt mit dem Leveleffekt verglichen. Dafür haben wir die Differenzen aus StimV und StimOn sowie aus MedOn und MedOff gebildet und auf eine Korrelation überprüft. Dabei zeigte sich, dass die Effektstärke des Medikationseffekts mit der Effektstärke des Leveleffekts negativ korreliert (Korrelationskoeffizient: -0.441, $p = 0.035$).

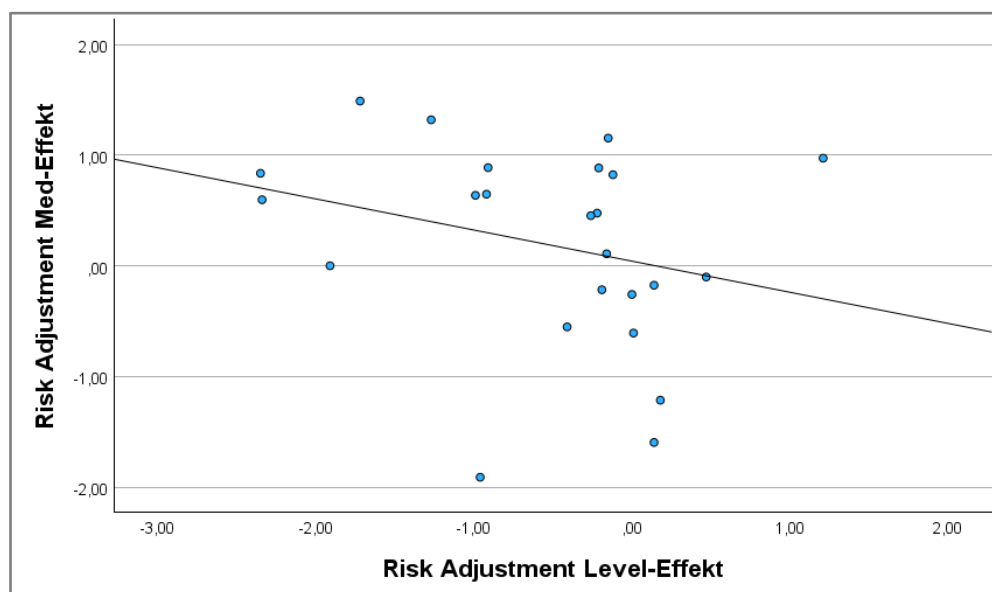


Abbildung 14: Korrelation nach Spearman zwischen dem Medikationseffekt und dem Stimulationseffekt anhand des Risk Adjustments. Es zeigt sich eine negative Korrelation zwischen der Größe des Medikationseffekts und des Stimulationseffekts (Korrelationskoeffizient: -0.441, $p = 0.035$). Dargestellt sind individuelle Datenpunkte und eine lineare Trendlinie.

5. Diskussion

5.1 Überprüfung der Hypothesen

5.1.1. Medikationseffekt

Im direkten Vergleich zwischen den Einstellungen MedOn/ StimOn und MedOff/ StimOn erwarteten wir signifikante Unterschiede in der Decision Time, den Overall Points Bet und im Risk Adjustment. Von diesen Parametern zeigte nur der OPB- Score wie erwartet einen Trend zum MedOn/ StimOn, der einen impulssteigernden Effekt der dopaminergen Medikation anzeigt. Der Medikationseffekt fiel somit schwächer aus als erwartet.

5.1.2. Stimulationseffekt

Wie in 4.3.2 erläutert, zeigte sich im Vergleich der Durchläufe StimOn/ MedOn und StimOff/ MedOn ebenfalls nicht die erwartete Verschlechterung der Impulskontrolle bei Einschalten der Stimulation. Es konnte beim Cambridge Gambling Task kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Bedingungen festgestellt werden. Im Motor Screening Task konnten wir eine verbesserte Beweglichkeit mit eingeschalteter Stimulation feststellen.

5.1.3. Leveleffekt

Im Vergleich der ventralen und dorsalen Stimulation erwarteten wir ebenfalls Unterschiede in oben genannten Scores (DT, OPB, RA), wobei wir unter ventraler Stimulation Ergebnisse erwarteten, die ein impulsiveres Verhalten indizieren würden.

In den Overall Points Bet kann diese Hypothese nicht bestätigt werden: Die Proband:innen setzten unter ventraler Stimulation zwar tendenziell mehr Punkte auf ihre Entscheidungen, das Ergebnis war nach Bonferroni-Korrektur jedoch nicht mehr signifikant ($p = 0.114$). Im Risk Adjustment erreichten die Proband:innen unter ventraler Stimulation signifikant niedrigere Werte als unter dorsaler Stimulation und bestätigen damit unsere Hypothese. Unter ventraler Stimulation passten Sie ihre Entscheidungen schlechter an die gegebenen Informationen an, was für ein impulsgesteuertes Verhalten spricht. Entgegen unseren Erwartungen war die Entscheidungszeit im StimV signifikant länger als im StimD. Bei impulsgesteuertem Verhalten würden wir eine kürzere Entscheidungszeit erwarten.

Um das überraschende Ergebnis der Entscheidungszeit genauer zu untersuchen, habe ich die Werte für jeden Probanden/jede Probandin einzeln untersucht.

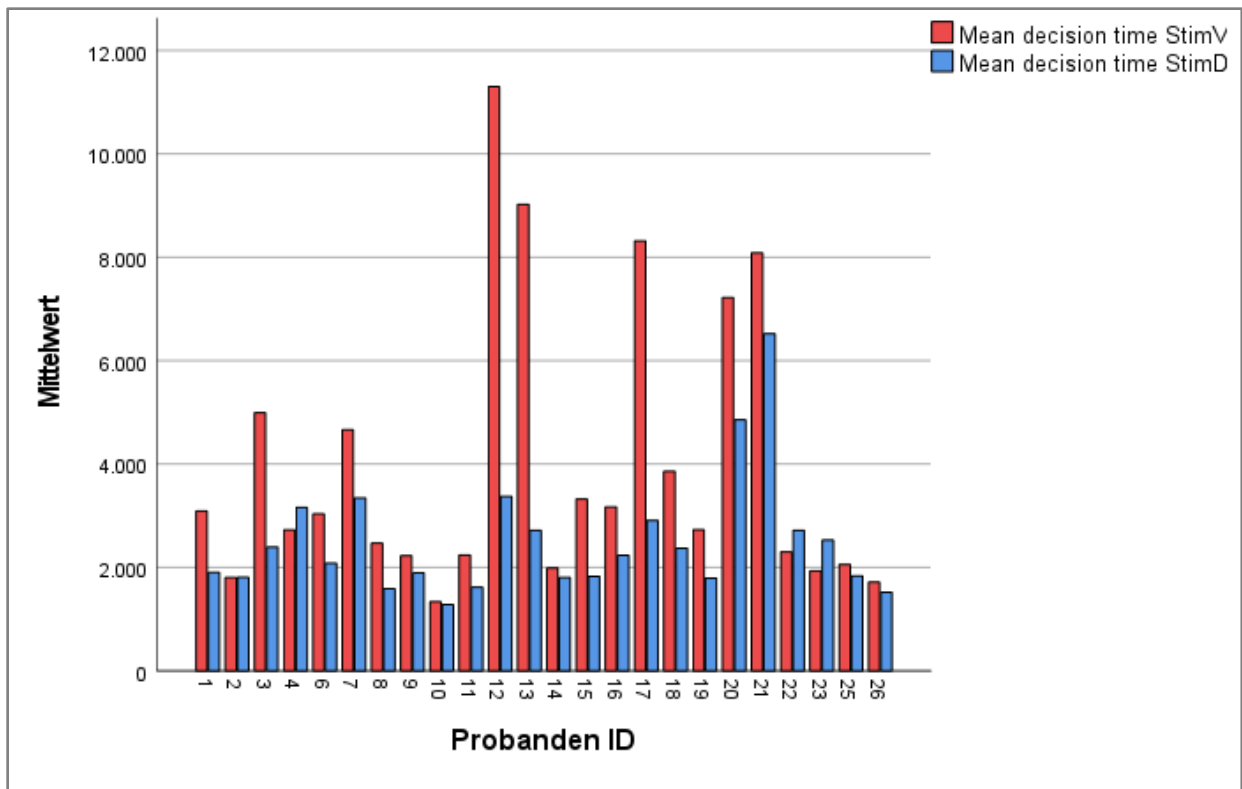


Abbildung 15: Mean Decision Time für jede/n Proband/in im StimV und StimD. Die Entscheidungszeit ist durchschnittlich signifikant länger im StimV. Einige ProbandInnen zeigen hierbei sehr deutliche Unterschiede, was die Größe des Effekts erklärt.

In Abb. 15 ist zu erkennen, dass die Größe des Effekts im Wesentlichen durch 8 Proband:innen verursacht wird. Anhand der Dokumentation, die während der Durchläufe geführt wurde, ist nachvollziehbar, dass fünf dieser Patient:innen unter ventraler Stimulation Müdigkeit als Nebenwirkung angaben. Diese fing mit dem Umstellen auf den ventralen Kontakt an und endete mit dem erneuten Umstellen. Diese plötzliche Müdigkeit war teilweise so stark ausgeprägt, dass die Patient:innen kurzzeitig fast einschliefen. Zwei weitere Patienten, die zwischen StimV und StimD eine große Diskrepanz der Entscheidungszeit aufwiesen, gaben ebenfalls unangenehme Nebenwirkungen an (in beiden Fällen starke Dyskinesien). Ein weiterer Patient musste den Durchgang mit ventraler Stimulation aufgrund von zu starken Nebenwirkungen abbrechen.

Diese Symptomatik unter ventraler Stimulation könnte durch eine Co-Stimulation nahegelegener Areale im limbischen Anteil des STN bedingt sein. Eine mögliche Erklärung für die verlängerte Entscheidungszeit und die genannten Nebenwirkungen wäre eine stimulationsinduzierte Apathie, die in Studien als Folge von ventraler Stimulation beschrieben wird^{108–110}. Da in unseren Ergebnissen keine signifikante Korrelation zwischen der Entscheidungszeit, dem Risk Adjustment und der Reaktionszeit im Motor Screening Task nachweisbar ist, sprechen diese eher für nah aneinander liegende Areale im limbischen Anteil des STN, die durch die ventrale Stimulation beeinflusst werden, und gegen ein einzelnes Areal, welches für die Entstehung aller Effekte verantwortlich wäre.

5.1.4. Korrelationen

Die erwarteten Korrelationen der klinisch erhobenen Fragebögen (QUIP, BIS) mit den Parametern des CGTs zeigten sich nicht. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Fragebögen und die Testdurchläufe teilweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurden, oder dass die Fragebögen andere Aspekte von Impulsivität abfragen als die, die in dem CGT gemessen werden. Zusätzlich werden hierbei verschiedene Formen der Symptomerfassung verglichen, da die Fragebögen größtenteils auf Selbsteinschätzung beruhen. Die eigene Wahrnehmung von impulsivem Verhalten weicht jedoch häufig von Messungen oder von Einschätzungen des Umfelds ab. So konnte in einer Studie von Baumann-Vogel et al. gezeigt werden, dass impulsive Verhaltensweisen wie beispielsweise Hypersexualität und Punding deutlich häufiger von Angehörigen berichtet wurden als von den Patient:innen selbst.¹¹¹ (Selbsteinschätzung und Fremdeinschätzung lagen bei Hypersexualität bei 55 % und 17 %, Punding wurde von Patient:innen in 9 % der Fälle angegeben, von Angehörigen in 22 % der Fälle.¹¹¹) Der CGT hingegen misst objektiv impulsive Entscheidungen, wodurch eine Diskrepanz zwischen Fragebögen und CGT Scores entstehen kann.

5.2 Literaturvergleich

5.2.1. Medikationseffekt

Der Medikationseffekt ist in mehreren Studien belegt worden. Es wird eine positive Korrelation zwischen der Einnahme von dopaminerger Medikation (vor allem Dopaminagonisten) und der Entstehung von Impulskontrollstörungen beschrieben.^{4-6,96,97} Die größte Studie wurde von Weintraub et al. durchgeführt und zeigte ein 2- bis 3,3-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung von Impulskontrollstörungen bei Einnahme von Dopaminagonisten.⁷ Dieser Effekt konnte in unserer Studie teilweise bestätigt werden, jedoch nicht in dem erwarteten Ausmaß.

Eine Erklärung für dieses Outcome könnte sein, dass die Proband:innen kurze Zeit nach ihrer Implantation in die Studie aufgenommen wurden, sodass die dopaminerge Medikation um einen erheblichen Anteil reduziert werden konnte, was wiederum den Effekt der Medikation auf die Impulskontrolle verringert. Konkordant dazu zeigte sich bei Scherrer et al. in der Metaanalyse mit 592 PD- Patient:innen ebenfalls eine Besserung der ICDs nach DBS-Implantation, die am ehesten auf die Reduktion der dopaminergen Medikation zurückzuführen ist. Zusätzlich muss zwischen Untersuchungen im klinischen Setting (wie die meisten Studien durchgeführt wurden) und unserem Ansatz der task-basierten experimentellen Studie unterschieden werden. Auch hier ist zu erwähnen, dass die Scores des Cambridge Gambling Tasks nicht den ICDs gleichzusetzen sind, da die Scores lediglich impulsive Entscheidungen anzeigen, nicht aber eine ICD diagnostizieren.

5.2.2. Stimulationseffekt

Der Stimulationseffekt wurde in einigen Studien untersucht, bei denen kontroverse Ergebnisse präsentiert wurden. In der großen Metaanalyse von Scherrer et al. konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Impulskontrollstörungen nach DBS-Implantation sinkt.¹¹ Von 162 Patient:innen mit präoperativen ICDs zeigten 83 % eine postoperative Besserung und 68% eine komplette Remission. Nur 3 % verschlechterten sich und 38 de-novo-ICDs traten auf, von denen die meisten transient waren.¹¹ Dieser Effekt zeigt zwar einen positiven Effekt durch die Operation an, ist aber nicht dem Stimulationseffekt gleichzusetzen, da hier präoperative und postoperative Zustände verglichen werden, nicht aber StimOn- und StimOff- Zustände. Insbesondere ist hier zu berücksichtigen, dass die dopaminerge Medikation postoperativ deutlich reduziert werden kann, wodurch der Effekt verzerrt wird. In prospektiven Studien beschrieben Brandt et al. eine Verbesserung der Impulskontrolle im Game of Dice Task unter eingeschalteter Stimulation, was das These von Scherrer et al. bestätigen würde.¹⁵ Witt et al. und Pote et al. beschrieben einen gegenteiligen Effekt.^{14,16} In ihren Untersuchungen wurden die Proband:innen mit Einschalten der Stimulation impulsiver. Torta et al. und Oyama et al. nutzten den Cambridge Gambling Task und den (dem CGT sehr ähnlichen) Iowa Gambling Task und konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Durchläufen feststellen, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur und unserer eigenen Befunde, die keinen signifikanten Stimulationseffekt zeigen, können wir weder einen positiven noch einen negativen Einfluss der Stimulation auf die Impulskontrolle belegen (im direkten Vergleich zwischen eingeschalteter und ausgeschalteter Stimulation). Hierbei wurde die klinische Stimulationseinstellung als Referenz genommen.

5.2.3. Leveleffekt

In mehreren Studien konnte eine Rolle des ventralen Teils des STN in der Verarbeitung von emotionalen Informationen gezeigt werden. Bei Buot et al. konnte eine erhöhte Aktivität des ventralen STN vor allem unter dopaminerger Medikation belegt werden.¹⁹ In einer weiteren Studie konnte eine erhöhte Aktivität des ventralen STN bei Parkinson- Patient:innen mit Impulskontrollstörungen festgestellt werden.⁵⁹ Dies bestätigte sich in der Arbeit von Vissani et al., in der die Aktivität von 742 Neuronen von 24 Parkinson-Patient:innen gemessen wurde, von denen zwölf eine diagnostizierte Impulskontrollstörung hatten.¹¹² Hierbei zeigte sich eine erhöhte Aktivität der ventralen Neurone des STN bei der Patientengruppe mit ICD, die einen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten schaffte.¹¹² Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der ventrale Teil des STN eine zentrale Rolle in der Entstehung von impulsiven Verhaltensweisen spielt.

Die tiefe Hirnstimulation scheint in diesem Mechanismus eine verstärkende Wirkung zu haben. Seritan et al. berichten beispielsweise von gehobenen Stimmungszuständen, die während oder kurz nach der Umstellung auf eine ventrale Stimulation auftraten.¹¹³ Unter ventraler

Stimulation zeigte sich bei Van Wouwe et al. eine Verschlechterung der Performance im Simon-Task und bei Hershey et al. eine verschlechterte Impulskontrolle im Go-No-Go Task.^{22,104} Kardous et al. berichten von einer Korrelation zwischen dem Anstieg dysfunktionaler Impulsivität und ventraler Stimulation.²³

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen diesen Effekt mit einer Vergrößerung der gesetzten Punkte pro Durchlauf (OPB) und einer Verschlechterung des Risk Adjustments in den Durchläufen im MedOn/ StimV.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse gehen wir davon aus, dass die tiefe Hirnstimulation ebenso wie die dopaminerge Medikation einen Einfluss auf die Impulsivität von Patient:innen haben kann und dass eine ventrale Stimulation im Nucleus subthalamicus die Impulsivität der Patient:innen verstärken kann.

Der genaue Pathomechanismus für diesen Effekt ist noch unklar und sollte in weiteren Studien untersucht werden. Ein Bestandteil der weiteren Überlegung sollte sein, dass man aktuell davon ausgeht, dass die Neurone im STN durch die hochfrequente Stimulation gehemmt werden,^{79,80} wodurch der Motorik fördernde Effekt mit der Basalganglienschleife erklärbar wäre. Bei den bisherigen Ergebnissen wird bei Patient:innen mit Impulskontrollstörungen jedoch von einer Überaktivität der ventralen Neurone berichtet¹⁹, die wiederum nach dieser Argumentation nicht durch die elektrische Stimulation ausgelöst werden könnte.

5.3 Patientenauswahl

Durch die erwähnten Einschlusskriterien für die Studie wurde einerseits eine Vergleichbarkeit unter den Proband:innen geschaffen, andererseits die Anwendbarkeit und Vergleichbarkeit mit anderen Studien etwas eingeschränkt. Es soll an dieser Stelle hervorgehoben werden, dass wir nur Patient:innen untersucht haben, deren DBS-Implantation 6-36 Monate zurück lag und bei denen keine behandlungsbedürftige psychiatrische Erkrankung oder Demenz vorlag. Durch die zeitliche Begrenzung können keine sicheren Rückschlüsse auf akute Nebenwirkungen nach der Implantation oder auf mögliche Langzeiteffekte gezogen werden. Um diese genauer zu betrachten, wären weitere Untersuchungen mit langzeitorientiertem Studiendesign nötig. Der Ausschluss von Patient:innen mit psychiatrischen Erkrankungen war nötig, um eine Differenzierung der Ursache von möglichen psychiatrischen Nebenwirkungen zu erlauben, schließt aber auch einen Teil der Parkinson- Patient:innen aus. Wir gehen aktuell davon aus, dass die tiefe Hirnstimulation einen Einfluss auf psychologische/ psychiatrische Symptome hat. Auf dieser Grundlage sollte dieser Effekt besonders auch bei Patient:innen mit einer psychiatrischen Erkrankung untersucht werden, um eine mögliche Verbesserung oder Verschlechterung durch die Stimulation feststellen zu können.

5.4 Klinische Relevanz und Anwendbarkeit

Impulskontrollstörungen sind mit einer Prävalenz von ca. 20% bei Parkinson- Patient:innen ein sehr präsent Problem, welches im klinischen Alltag häufig nachrangig thematisiert wird, da die motorischen Fähigkeiten meist im Vordergrund stehen und sie zusätzlich oft schwierig zu detektieren sind - unter anderem, weil einige Patient:innen die gesteigerte Impulsivität nicht als pathologisch wahrnehmen. Von einigen Patient:innen und vor allem von Angehörigen werden ICDs allerdings als sehr belastend empfunden.

Das Ziel im Klinikalltag wäre es, vorhersagen zu können, bei welchen Patient:innen unter Stimulation eine erhöhte Impulsivität auftreten könnte und bei welchen dies nicht zu erwarten ist.

Mögliche prädiktive Marker könnten epidemiologische Daten, das motorische Ansprechen der Stimulation und die Elektrodenlage sein.

Beim Abgleichen der Ergebnisse für jeden einzelnen Probanden fällt auf, dass einige Personen große Unterschiede in den CGT-Scores zwischen dorsaler und ventraler Stimulation zeigen, während andere keinen oder einen nur minimalen Effekt aufweisen. Der Leveleffekt tritt also nicht bei allen Proband:innen gleichermaßen auf. Die Gruppe der Proband:innen mit einem starken Effekt habe ich auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede mit dem Rest der Kohorte verglichen. Hierfür habe ich als Definition für einen starken Unterschied eine Verschlechterung des Risk Adjustments um mindestens einen Punkt zwischen StimD und StimV gewählt. In der Auswertung zeigte sich, dass die Patient:innen mit größerem Level-Effekt durchschnittlich einen höheren UPDRS Score hatten, also eine schlechtere Beweglichkeit ($M_{\text{großer Effekt}} = 6.75$, $SD = 2.13$; $M_{\text{kleiner Effekt}} = 4.91$, $SD = 2.25$; $M_{\text{Diff}} = 1.84$, 95%-CI [-0.47;4.14], $p = 0.113$). Dies würde der Hypothese widersprechen, dass eine gute Beweglichkeit mit einer erhöhten Impulsivität einhergehen könnte. Eher spricht dies für kränkere Patient:innen, die sensibler auf die ventrale Stimulation reagierten.

Bei der Fragestellung der Ätiologie der ICDs ist ebenfalls zu erwähnen, dass die gleichen Symptome einer Impulskontrollstörung sowohl durch die Medikation als auch durch die Stimulation entstehen können. Demnach stellt sich die Frage, ob Personen, die unter dopaminergem Medikation eine Impulssteigerung zeigen, auch sensibler auf eine ventrale Stimulation reagieren. Um dies zu untersuchen, haben wir zusätzlich zu den überprüften Hypothesen für das Risk Adjustment die Differenz zwischen MedOn und MedOff sowie zwischen StimV und StimOn berechnet und auf Korrelationen überprüft. Dabei ergab sich entgegen unseren Erwartungen eine negative Korrelation zwischen dem Leveleffekt und dem Medikationseffekt (Korrelationskoeffizient: -0.441, $p = 0.035$), sodass sich der Verdacht auf ein Vulnerabilitätsmodell nicht bestätigte. Nach unseren Ergebnissen können wir also nicht davon ausgehen, dass Patient:innen, die unter dopaminergem Medikation eine ICD entwickeln, auch

ein höheres Risiko haben, unter (ventraler) Stimulation impulsive Verhaltensweisen zu entwickeln.

Zusammenfassend können wir anhand unserer Ergebnisse einen messbaren Effekt der Stimulation auf impulsives Verhalten nachweisen, jedoch gelingt es uns nach aktuellem Stand noch nicht, Risikofaktoren bzw. Prädispositionen seitens der Patient:innen zu identifizieren, die diesen Effekt vorhersagen könnten.

Ein vertieftes Verständnis sollte durch ergänzende Studien angestrebt werden, um Impulskontrollstörungen in Zukunft frühzeitig erkennen und antizipieren zu können. Insbesondere die Elektrodenlage, die in meiner Arbeit nicht berücksichtigt wurde, sollte in weiteren Untersuchungen als mögliche Erklärung für die Entstehung der ICDs in Betracht bezogen werden.

5.5 Limitationen

Zunächst stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse der Kohorte repräsentativ sind. Die Größe der Kohorte ist im Hinblick auf die zeitintensive Testung mit anderen Studien in der Literatur vergleichbar. Frauen sind in unserer Kohorte mit 23% unterrepräsentiert (Insgesamt werden jedoch auch weniger Frauen mit tiefer Hirnstimulation behandelt ($< 25\%$)¹¹⁴. Der häufigste Grund hierfür ist die Ablehnung der Operation durch die Patientin). Des Weiteren können die Einschlusskriterien (keine Demenz, DBS-Implantation seit 6-36 Monaten) nur auf einen Teil der Parkinson- Patient:innen angewendet werden.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass alle Proband:innen fünf Durchläufe des Tasks gespielt haben. Hier könnte man sowohl einen Lerneffekt als auch einen Ermüdungseffekt anmerken. Um diesem vorzubeugen, wurde mit dem Cambridge Gambling Task bewusst ein Test gewählt, in dem bei zufälliger Ergebnisverteilung kein Lerneffekt zu erwarten wäre. Durch die Randomisierung der Reihenfolge wurde einem Ermüdungseffekt entgegengewirkt, er ist aber nicht ganz auszuschließen. Zusätzlich führten wir bei multiplen Vergleichen eine Bonferroni-Korrektur zur Anpassung des Konfidenzintervalls durch. Bei einer größeren Kohorte könnten gegebenenfalls signifikante Ergebnisse auftreten, die in unserer (verhältnismäßig kleinen) Kohorte nach Korrektur nicht mehr signifikant waren.

Eine Person musste den Durchlauf im MedOff StimOff abbrechen, da der Zustand nicht tolerierbar war und eine weitere Person musste den Durchlauf im MedOn StimV aufgrund zu starker Nebenwirkungen der Stimulation abbrechen.

Hinzu kommt die verringerte Dosis an Dopamin/ Dopaminagonisten nach der Operation, was bei der Betrachtung des Medikationseffekts auf die Impulskontrolle eine Rolle spielt, da der Einfluss der Medikation bei reduzierter Dosis ebenfalls geringer ausfallen könnte. Zwei Patienten benötigten nach der Operation keine dopaminerge Medikation mehr, sodass sie bei dem Medikationseffekt nicht berücksichtigt wurden.

Bei dem Stimulationseffekt wurde die klinische Einstellung mit der ausgeschalteten Stimulation verglichen. Hier ist anzumerken, dass die Einstellungen des Systems sich sowohl in den aktivierten Elektroden als auch in der applizierten Stromstärke zwischen den Proband:innen unterscheiden und nicht genormt wurden. Der Stimulationseffekt ist demnach nicht einer standardisierten Einstellung zuzuweisen, sondern der Einstellung mit dem besten motorischen Outcome (in vorherigen Testungen klinisch ermittelt).

Des Weiteren ist zu beachten, dass der Cambridge Gambling Task bestimmte Teilbereiche von impulsivem Verhalten analysiert (Delay Aversion, Risk Adjustment etc.). Diese zeigen impulsives Verhalten an, sind aber nicht den Impulskontrollstörungen gleichzusetzen. In ähnlichen Studien wurden viele unterschiedliche Methoden zur Untersuchung von impulsivem Verhalten eingesetzt. Dazu gehören mehrere Tasks (Simon Task, Game of Dice Task, Beads Task, Iowa Gambling Task) sowie Fragebögen, die Symptome von Impulskontrollstörungen abfragen (QUIP, BIS). Die Tasks prüfen unterschiedliche Aspekte impulsiven Verhaltens und die Fragebögen basieren größtenteils auf der Selbsteinschätzung der Patient:innen. Diese Unterschiede können die Vergleichbarkeit der Studien untereinander einschränken und die unterschiedlichen Outcomes erklären.

Zusätzlich muss zwischen langfristigen und immediaten Nebenwirkungen unterschieden werden. Während die motorische Wirkung der Stimulation innerhalb von Sekunden eintritt und bei Ausschalten auch wieder nachlässt, ist die Latenzzeit bis zum Erscheinen von psychischen Nebenwirkungen nicht hinreichend geklärt. In unserer Studie wurde als „Wash-Out-Zeit“ nach Umstellung eine Zeit von 10 Minuten abgewartet, um länger andauernde Effekte zu berücksichtigen. Ob diese Zeit als Übergang zwischen den Einstellungen genug ist, um auf die Entstehung von Impulskontrollstörungen zurückzuschließen, ist unklar. Bei Proband:innen mit sehr eindrücklichen Veränderungen des Verhaltens nach Umstellung der Stimulation konnten diese schon nach wenigen Sekunden beobachtet werden, sodass wir davon ausgehen, dass die Effekte auf die Impulsivität in dieser Zeitspanne messbar sein sollten, wie die Ergebnisse auch teilweise zeigen. Es ist nicht auszuschließen, dass die gemessenen Effekte in einem längeren Zeitraum verstärkt oder abgeschwächt werden könnten.

5.6 Zusammenfassung und Ausblick

Mit den zusammengetragenen Ergebnissen aus der Literatur (s. Tab. 1) und unseren Ergebnissen konnten wir feststellen, dass die tiefe Hirnstimulation einen messbaren Effekt auf die Impulskontrolle der Patient:innen haben kann. Darüber hinaus konnten wir Unterschiede zwischen den verschiedenen Stimulationseinstellungen feststellen, bei denen die ventrale Stimulation wie anfangs vermutet eher eine Steigerung der Impulsivität bewirkt als die dorsalen Einstellungen. Auf diesen Ergebnissen aufbauend können nun weitere, detailliertere Fragestellungen erörtert werden und in zukünftigen Studien untersucht werden. Insbesondere die Identifikation von Risikofaktoren würde es ermöglichen, die Entstehung von

Verhaltensänderungen durch die Stimulation zu antizipieren und diesen durch eine Anpassung der Stimulation vorzubeugen. Nach aktuellem Forschungsstand sollte bei Auftreten von Impulskontrollstörungen während bestehender Therapie mit tiefer Hirnstimulation die Stimulation als potenzielle Ursache in der Differenzialdiagnostik berücksichtigt werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 van den Munckhof P, Bot M, Schuurman PR. Targeting of the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson's Disease Undergoing Deep Brain Stimulation Surgery. *Neurol Ther* 2021; **10**: 61–73. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00233-8>
- 2 Weintraub D, Claassen DO. Chapter Twenty-Two - Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. In: Chaudhuri KR, Titova N, eds. *International Review of Neurobiology : Nonmotor Parkinson's: The Hidden Face*. Academic Press, 2017: 679–717.
- 3 Crockford D, Quickfall J, Currie S, Furtado S, Suchowersky O, El-Guebaly N. Prevalence of problem and pathological gambling in Parkinson's disease. *J Gambl Stud* 2008; **24**: 411–22. <https://doi.org/10.1007/s10899-008-9099-3>
- 4 Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* 2015; **69**: 183–89. <https://doi.org/10.1002/syn.21805>
- 5 Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2006; **63**: 969–73. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.7.969>
- 6 Vargas AP, Cardoso FEC. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2018; **76**: 399–410. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180052>
- 7 Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: A Cross-Sectional Study of 3090 Patients. *Archives of Neurology* 2010; **67**: 589–95. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.65>
- 8 Kim YE, Kim HJ, Kim H-J, et al. Impulse control and related behaviors after bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2013; **20**: 964–69. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.07.020>
- 9 Moum SJ, Price CC, Limotai N, et al. Effects of STN and GPi deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS One* 2012; **7**: e29768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029768>
- 10 Hack N, Akbar U, Thompson-Avila A, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson Study Group (PSG) centers performing deep brain stimulation surgery. *J Parkinsons Dis* 2014; **4**: 591–98. <https://doi.org/10.3233/JPD-140357>
- 11 Scherrer S, Smith AH, Gowatsky J, et al. Impulsivity and Compulsivity After Subthalamic Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2020; **14**. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00047>
- 12 Florin E, Müller D, Pfeifer J, Barbe MT, Fink GR, Timmermann L. Subthalamic stimulation modulates self-estimation of patients with Parkinson's disease and induces risk-seeking behaviour. *Brain* 2013; **136**: 3271–81. <https://doi.org/10.1093/brain/awt241>

- 13 Djamshidian A, O'Sullivan SS, Foltynie T, et al. Dopamine agonists rather than deep brain stimulation cause reflection impulsivity in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2013; **3**: 139–44. <https://doi.org/10.3233/JPD-130178>
- 14 Pote I, Torkamani M, Kefalopoulou Z-M, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation induces impulsive action when patients with Parkinson's disease act under speed pressure. *Exp Brain Res* 2016; **234**: 1837–48. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4577-9>
- 15 Brandt J, Rogerson M, Al-Joudi H, et al. Betting on DBS: Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on risk taking and decision making in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2015; **29**: 622–31. <https://doi.org/10.1037/neu0000164>
- 16 Witt K, Pulkowski U, Herzog J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2004; **61**: 697–700. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.697>
- 17 Torta DME, Vizzari V, Castelli L, et al. Impulsivities and Parkinson's disease: delay aversion is not worsened by Deep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus. *PLoS One* 2012; **7**: e43261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043261>
- 18 Oyama G, Shimo Y, Natori S, et al. Acute effects of bilateral subthalamic stimulation on decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; **17**: 189–93. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.12.004>
- 19 Buot A, Welter M-L, Karachi C, et al. Processing of emotional information in the human subthalamic nucleus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013; **84**: 1331–38. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-302158>
- 20 Vissani M, Micheli F, Pecchioli G, Ramat S, Mazzoni A. Impulsivity is associated with firing regularity in parkinsonian ventral subthalamic nucleus. *Ann Clin Transl Neurol* 2022; **9**: 552–57. <https://doi.org/10.1002/acn3.51530>
- 21 Rodriguez-Oroz MC, López-Azcárate J, Garcia-Garcia D, et al. Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain* 2011; **134**: 36–49. <https://doi.org/10.1093/brain/awq301>
- 22 van Wouwe NC, Pallavaram S, Phibbs FT, et al. Focused stimulation of dorsal subthalamic nucleus improves reactive inhibitory control of action impulses. *Neuropsychologia* 2017; **99**: 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.016>
- 23 Kardous R, Joly H, Giordana B, et al. Functional and dysfunctional impulsivities changes after subthalamic nucleus-deep brain stimulation in Parkinson disease. *Neurochirurgie* 2021; **67**: 420–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2021.03.013>

- 24 Hershey T, Campbell MC, Videen TO, et al. Mapping Go–No-Go performance within the subthalamic nucleus region. *Brain* 2010; **133**: 3625–34.
<https://doi.org/10.1093/brain/awq256>
- 25 Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)* 2014; **6**: 65–74.
<https://doi.org/10.2741/s415>
- 26 Mattle H, Mumenthaler M. Neurologie. Thieme, 2013.
- 27 Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med* 2019; **132**: 802–07.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
- 28 Maréchal E, Denoiseux B, Thys E, Crosiers D, Pickut B, Cras P. Impulse control disorders in Parkinson's disease: an overview from neurobiology to treatment. *Journal of Neurology* 2015; **262**: 7–20. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7361-4>
- 29 Deuschl G, Oertel WH, Poewe W, eds. Parkinson-Syndrom und andere Bewegungsstörungen. Thieme, 2020.
- 30 Lorraine V Kalia, Anthony E Lang. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; **386**: 896–912.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- 31 Alberto Ascherio, Michael A Schwarzschild. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 1257–72.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- 32 Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy Body in Parkinson's Disease and Related Neurodegenerative Disorders. *Molecular Neurobiology* 2013; **47**: 495–508. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8280-y>
- 33 Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis* 2010; **37**: 510–18.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.11.004>
- 34 Balestrino R, Schapira A. Parkinson disease 2020; **27**.
<https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- 35 Oertel WH, Deuschl G, Werner P, eds. Parkinson-Syndrom und andere Bewegungsstörungen. Thieme.
- 36 Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; **22 Suppl 1**: S119–22. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
- 37 Hye-Suk Kim, Sang-Myung Cheon, Jung-Wook Seo, Hyun-Ju Ryu, Kyung-Won Park, Jae Woo Kim. Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: Comparison with normal elderly. *J Neurol Sci* 2013; **324**: 70–73.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.10.004>
- 38 Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? *Mov Disord* 2011; **26**: 2110–13.
<https://doi.org/10.1002/mds.23826>

- 39 Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011; **77**: 1048–54.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822e560e>
- 40 Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; **59**: 585–89.
<https://doi.org/10.1212/wnl.59.4.585>
- 41 St Louis EK, Boeve AR, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies 2017; **32**. <https://doi.org/10.1002/mds.27018>
- 42 Magalhães M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease—a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand* 1995; **91**: 98–102.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb00414.x>
- 43 K Ray Chaudhuri, Daniel G Healy, Anthony HV Schapira. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 235–45.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- 44 Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988; **38**: 1237–44. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.8.1237>
- 45 Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2004; **17**: 417–23.
<https://doi.org/10.1097/01.wco.0000137531.76491.c2>
- 46 Javier Pagonabarraga, Jaime Kulisevsky. Chapter Twenty-one - Apathy in Parkinson's Disease. In: K. Ray Chaudhuri, Nataliya Titova, eds. *Nonmotor Parkinson's: The Hidden Face*. Academic Press, 2017: 657–78.
- 47 Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; **15 Suppl 4**: S111-5. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70847-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70847-8)
- 48 DGN. S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Neurologie 2016.
- 49 Fang JY, Tolleson C. The role of deep brain stimulation in Parkinson's disease: an overview and update on new developments. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; **13**: 723–32.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S113998>
- 50 Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India* 2019; **67**: 968–78.
<https://doi.org/10.4103/0028-3886.266268>
- 51 Doshi PK, Chhaya NA, Bhatt MA. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Neurol India* 2003; **51**: 43–48.

- 52 Foltynie T, Zrinzo L, Martinez-Torres I, et al. MRI-guided STN DBS in Parkinson's disease without microelectrode recording: efficacy and safety. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2011; **82**: 358–63. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.205542>
- 53 Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003; **74**: 1036–46. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.8.1036>
- 54 Jiang L-L, Liu J-L, Fu X-L, et al. Long-term Efficacy of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A 5-year Follow-up Study in China. *Chin Med J (Engl)* 2015; **128**: 2433–38. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.164925>
- 55 Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2003; **99**: 489–95. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.3.0489>
- 56 Krack P, Batir A, van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1925–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035275>
- 57 Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1105–11. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810153391603>
- 58 Østergaard K, Sunde N, Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord* 2002; **17**: 693–700. <https://doi.org/10.1002/mds.10188>
- 59 Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; **128**: 2240–49. <https://doi.org/10.1093/brain/awh571>
- 60 Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long-term observation. *Mov Disord* 2009; **24**: 557–63. <https://doi.org/10.1002/mds.22390>
- 61 Schüpbach WMM, Chastan N, Welter ML, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005; **76**: 1640–44. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.063206>
- 62 Valldeoriola F, Pilleri M, Tolosa E, Molinuevo JL, Rumià J, Ferrer E. Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: long-term follow-up of patients. *Mov Disord* 2002; **17**: 125–32. <https://doi.org/10.1002/mds.1278>

- 63 Vesper J, Klostermann F, Stockhammer F, Funk T, Brock M. Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a 1-year follow-up study. *Surg Neurol* 2002; **57**: 306-11; discussion 311-3. [https://doi.org/10.1016/s0090-3019\(02\)00691-2](https://doi.org/10.1016/s0090-3019(02)00691-2)
- 64 Vingerhoets FJG, Villemure J-G, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2002; **58**: 396–401. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.3.396>
- 65 Visser-Vandewalle V, van der Linden C, Temel Y, et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: a four year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; **11**: 157–65. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.10.011>
- 66 Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* 2012; **79**: 55–65. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825dcddc1>
- 67 Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJG. Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; **14**: 114–19. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.012>
- 68 Machado A, Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Sharan AD, Benabid A-L. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord* 2006; **21 Suppl 14**: S247-58. <https://doi.org/10.1002/mds.20959>
- 69 Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; **23 Suppl 3**: S548-59. <https://doi.org/10.1002/mds.22062>
- 70 Obeso JA, Marin C, Rodríguez-Oroz C, et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 2008; **64 Suppl 2**: S30-46. <https://doi.org/10.1002/ana.21481>
- 71 Macerollo A, Zrinzo L, Akram H, Foltynie T, Limousin P. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease: current trends and future directions. *Expert Rev Med Devices* 2020; **17**: 1063–74. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1747433>
- 72 Karas PJ, Mikell CB, Christian E, Liker MA, Sheth SA. Deep brain stimulation: a mechanistic and clinical update. *Neurosurg Focus* 2013; **35**: E1. <https://doi.org/10.3171/2013.9.FOCUS13383>
- 73 Ned Jenkinson, Peter Brown. New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends in Neurosciences* 2011; **34**: 611–18. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.09.003>

- 74 Mathiopoulos V, Lofredi R, Feldmann LK, et al. Modulation of subthalamic beta oscillations by movement, dopamine, and deep brain stimulation in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2024; **10**: 77. <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00693-3>
- 75 Meissner W, Leblois A, Hansel D, et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 2005; **128**: 2372–82. <https://doi.org/10.1093/brain/awh616>
- 76 Kühn AA, Kupsch A, Schneider G-H, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006; **23**: 1956–60. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04717.x>
- 77 Kühn AA, Kempf F, Brücke C, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci* 2008; **28**: 6165–73. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0282-08.2008>
- 78 Asadi A, Madadi Asl M, Vahabie A-H, Valizadeh A. The Origin of Abnormal Beta Oscillations in the Parkinsonian Corticobasal Ganglia Circuits. *Parkinsons Dis* 2022; **2022**: 7524066. <https://doi.org/10.1155/2022/7524066>
- 79 Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 2001; **85**: 1351–56. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.4.1351>
- 80 Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 2000; **84**: 570–74. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.1.570>
- 81 Urbano F, Leznik E, Llinás R. Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies: an in vitro voltage-sensitive dye imaging study. *Thalamus & Related Systems* 2002; **1**: 371–78. <https://doi.org/10.1017/S1472928802000092>
- 82 Montgomery EB, JR, Baker KB. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res* 2000; **22**: 259–66. <https://doi.org/10.1080/01616412.2000.11740668>
- 83 McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clinical Neurophysiology* 2004; **115**: 1239–48. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.024>
- 84 Bhattacharjee S. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges. *Neurol India* 2018; **66**: 967–75. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.237019>
- 85 Zhang J-F, Wang X-X, Feng Y, Fekete R, Jankovic J, Wu Y-C. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Front Psychiatry* 2021; **12**: 635494. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.635494>

- 86 Ramírez Gómez CC, Serrano Dueñas M, Bernal O, et al. A Multicenter Comparative Study of Impulse Control Disorder in Latin American Patients With Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol* 2017; **40**: 51–55. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000202>
- 87 Ambermoon P, Carter A, Hall WD, Dissanayaka NNW, O'Sullivan JD. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease receiving dopamine replacement therapy: evidence and implications for the addictions field. *Addiction* 2011; **106**: 283–93. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03218.x>
- 88 Smith KM, Xie SX, Weintraub D. Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2016; **87**: 864–70. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311827>
- 89 Corvol J-C, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2018; **91**: e189-e201. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000005816>
- 90 Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; **66**: 1750–52.
- 91 Grosset KA, Macphee G, Pal G, et al. Problematic gambling on dopamine agonists: not such a rarity. *Mov Disord* 2006; **21**: 2206–08.
- 92 Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; **21**: 2068–72. <https://doi.org/10.1002/mds.21072>
- 93 Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: Risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series 2007; **22**. <https://doi.org/10.1002/mds.21611>
- 94 Poletti M, Frosini D, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U. Decision making in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; **25**: 1432–36. <https://doi.org/10.1002/mds.23098>
- 95 Weintraub D, Papay K, Siderowf A. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2013; **80**: 176–80. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b915c>
- 96 Crockford D, Quickfall J, Currie S, Furtado S, Suchowersky O, El-Guebaly N. Prevalence of problem and pathological gambling in Parkinson's disease. *J Gambl Stud* 2008; **24**: 411–22. <https://doi.org/10.1007/s10899-008-9099-3>
- 97 Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; **66**: 1750–52. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000218206.20920.4d>
- 98 Amstutz D, Paschen S, Lachenmayer ML, et al. Management of Impulse Control Disorders with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *CNS*

- Neurol Disord Drug Targets* 2020; **19**: 611–17.
<https://doi.org/10.2174/1871527319666200720105553>
- 99 van den Munckhof P, Bot M, Schuurman PR. Targeting of the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson's Disease Undergoing Deep Brain Stimulation Surgery. *Neurol Ther* 2021; **10**: 61–73. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00233-8>
- 100 Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000; **123 (Pt 6)**: 1142–54.
<https://doi.org/10.1093/brain/123.6.1142>
- 101 Pillon B, Ardouin C, Damier P, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; **55**: 411–18.
<https://doi.org/10.1212/wnl.55.3.411>
- 102 Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999; **46**: 217–23. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199908\)46:2<217::aid-ana11>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199908)46:2<217::aid-ana11>3.0.co;2-z)
- 103 Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, et al. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage* 2012; **60**: 83–94.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.082>
- 104 Hershey T, Campbell MC, Videen TO, et al. Mapping Go–No–Go performance within the subthalamic nucleus region. *Brain* 2010; **133**: 3625–34.
<https://doi.org/10.1093/brain/awq256>
- 105 Todesco S, Chao T, Schmid L, Thiessen KA, Schütz CG. Changes in Loss Sensitivity During Treatment in Concurrent Disorders Inpatients: A Computational Model Approach to Assessing Risky Decision-Making. *Front Psychiatry* 2022; **12**.
- 106 Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord* 2012; **27**: 242–47. <https://doi.org/10.1002/mds.24023>
- 107 Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the beck depression inventory-II. *San Antonio, TX: Psychological Corporation* 1996; **1**: 10.1037.
- 108 Drapier D, Drapier S, Sauleau P, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *Journal of Neurology* 2006; **253**: 1083–91.
<https://doi.org/10.1007/s00415-006-0177-0>
- 109 F. Le Jeune, D. Drapier, A. Bourguignon, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy. *Neurology* 2009; **73**: 1746–51.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b34>

- 110 Zoon TJ, Bie RM de, Schuurman PR, van den Munckhof P, Denys D, Figuee M. Resolution of apathy after dorsal instead of ventral subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2019; **266**: 1267–69. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09232-0>
- 111 Baumann-Vogel H, Valko PO, Eisele G, Baumann CR. Impulse control disorders in Parkinson's disease: don't set your mind at rest by self-assessments. *Eur J Neurol* 2015; **22**: 603–09. <https://doi.org/10.1111/ene.12646>
- 112 Vissani M, Micheli F, Pecchioli G, Ramat S, Mazzoni A. Impulsivity is associated with firing regularity in parkinsonian ventral subthalamic nucleus. *Ann Clin Transl Neurol* 2022; **9**: 552–57. <https://doi.org/10.1002/acn3.51530>
- 113 Seritan AL, Spiegel LL, Weinstein JL, et al. Elevated Mood States in Patients With Parkinson's Disease Treated With Deep Brain Stimulation: Diagnosis and Management Strategies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2021; **33**: 314–20. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20080205>
- 114 Subramanian I, Mathur S, Oosterbaan A, Flanagan R, Keener AM, Moro E. Unmet Needs of Women Living with Parkinson's Disease: Gaps and Controversies. *Mov Disord* 2022; **37**: 444–55. <https://doi.org/10.1002/mds.28921>

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer DBS-Elektrode	18
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Elektrodenlage im STN ¹	24
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Cambridge Gambling Task ⁹⁶ : Die Patient:innen setzen Punkte auf Rot oder Blau. Je nachdem, wo die „Münze“ beim Aufdecken liegt, erhalten oder verlieren die Proband:innen die jeweilige Punktzahl. Jede Runde ändert sich der Anteil an roten und blauen Kästchen.	34
Abbildung 4: Motor Screening Task Die ProbandInnen sollen so schnell wie möglich das grüne Kreuz berühren. Es erscheinen insgesamt 10 Kreuze nacheinander an unterschiedlichen Stellen des Bildschirms.	35
Abbildung 5: Einfluss von Medikation und Stimulation auf den UPDRS-Score anhand der erhobenen Daten der Studie. Die Patient:innen erreichten durchschnittlich die niedrigsten Werte (entsprechen einer besseren Beweglichkeit) bei eingeschalteter Stimulation in Kombination mit der medikamentösen Therapie.	41
Abbildung 6: Medikationseffekt am Beispiel der “Overall Points Bet”: Die Proband:innen setzten im Med On tendenziell höhere Beträge auf ihre Entscheidungen als im MedOff ($p = 0.073$).	42
Abbildung 7: Leveffekt am Beispiel der Overall Points Bet Es zeigte sich nach Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche ein Trend, bei dem die Proband:innen unter ventraler Stimulation höhere Beträge auf ihre Entscheidungen setzten ($p = 0.087$)	43
Abbildung 8: Leveffekt am Beispiel des Risk Adjustments Die Patient:innen passten unter ventraler Stimulation ihren Wetteinsatz signifikant weniger an die Gewinnwahrscheinlichkeit an ($p = 0.024$).	43
Abbildung 9: Leveffekt am Beispiel der Mean Decision Time Unter ventraler Stimulation zeigte sich eine durchschnittlich verlängerte Entscheidungszeit ($p = 0.008$).	44
Abbildung 10: Korrelation zwischen der Mean Decision Time und dem UPDRS-Score im MedOn StimV. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem erhobenen UPDRS Score und der Entscheidungszeit. Korrelationskoeffizient $r = 0.002$; $p = 0.994$). Dargestellt sind die individuellen Datenpunkte sowie eine lineare Trendlinie.	45
Abbildung 11: Stimulationseffekt auf die Mean Latency im MOT. Die Proband:innen zeigten bei eingeschalteter Stimulation signifikant kürzere Latenzzeiten als bei ausgeschalteter Stimulation. (Mean Latency: Zeit zwischen dem Erscheinen des Kreuzes und der Berührung des Bildschirms ($p = 0.018$).	46
Abbildung 12: Vergleich der Mean Latency im Motor Screening Task in den verschiedenen Medikations- und Stimulationseinstellungen. Die durchschnittlich kürzeste Reaktionszeit zeigten die Patient:innen im MedOff StimOn, die längste im MedOn StimV.	46
Abbildung 13: Korrelation zwischen dem QUIP-Score und dem Risk adjustment im MedOnStimOn. Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0.052 ; Signifikanz: 0.802 . Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Risk Adjustment (gemessen im CGT) und dem QUIP-Score (anamnestischer	

Fragebogen zu impulsivem Verhalten). Dargestellt sind individuelle Datenpunkte und eine lineare Trendlinie.	47
Abbildung 14: Korrelation nach Spearman zwischen dem Medikationseffekt und dem Stimulationseffekt anhand des Risk Adjustments. Es zeigt sich eine negative Korrelation zwischen der Größe des Medikationseffekts und des Stimulationseffekts (Korrelationskoeffizient: -0.441, $p = 0.035$). Dargestellt sind individuelle Datenpunkte und eine lineare Trendlinie.	47
Abbildung 15: Mean Decision Time für jede/n Proband/in im StimV und StimD. Die Entscheidungszeit ist durchschnittlich signifikant länger im StimV. Einige ProbandInnen zeigen hierbei sehr deutliche Unterschiede, was die Größe des Effekts erklärt.	49

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen DBS- Implantation und ICDs	25
Tabelle 2: Epidemiologische Daten der Proband:innen	31
Tabelle 3: Übersicht über die Studientage und die entsprechenden Stimulations- und Medikationseinstellungen	32
Tabelle 4: Untersuchte Effekte	33
Tabelle 5: Parameter des CGTs	34
Tabelle 6: Gemessene Scores des Motor Screening Tasks	36
Tabelle 7: Auswertung des Beck-Depression-Inventory	37
Tabelle 8: Übersicht der klinischen Stimulationseinstellungen der Proband:innen	39
Tabelle 9: Zusammenfassung der UPDRS Scores in den verschiedenen Einstellungen	40

7.3 Verwendete Fragebögen

7.3.1. Barrat-Impulsivitäts-Skala (BIS)

Probanden-ID	1 Datum
---	--

Barratt Impulsivitäts-Skala (BIS)

In diesem Fragebogen geht es darum, wie man sein eigenes Verhalten steuert. Darin unterscheiden sich Menschen sehr voneinander. Manche Menschen mögen es gar nicht, langfristig zu planen und handeln lieber ganz spontan. Andere Menschen ziehen es vor, nichts dem Zufall zu überlassen, sondern möchten auf alles vorbereitet sein. Niemand kann beurteilen, welches der bessere Weg ist. Bitte geben Sie an, wie oft die einzelnen Aussagen auf Sie zutreffen. Überlegen Sie dabei nicht, wie Sie sich gerne verhalten würden oder wie Sie meinen, dass man sich verhalten sollte, sondern versuchen Sie zu beurteilen, wie Sie sich tatsächlich verhalten.

	nie/selten	gelegentlich	oft	fast immer/ immer
1. Ich bereite mich auf meine Aufgaben und Pflichten sorgfältig vor.				
2. Ich tue Dinge, ohne darüber nachzudenken.				
3. Ich bin entschlußfreudig.				
4. Ich bin sorglos.				
5. Ich passe nicht auf.				
6. Gedanken rasen durch meinen Kopf.				
7. Ich plane einen Ausflug rechtzeitig im Voraus.				
8. Ich bin beherrscht.				
9. Ich kann mich leicht konzentrieren.				
10. Ich spare mein Geld.				
11. Ich drücke mich vor Theaterbesuchen oder Vorträgen.				
12. Ich bin ein gründlicher Denker/ eine gründliche Denkerin.				
13. Ich kümmere mich um Sicherheit am Arbeitsplatz.				

Probanden-ID	Datum	

	nie/selten	gelegentlich	oft	fast immer/ immer
14. Ich sage Dinge, ohne darüber nachzudenken.				
15. Ich mag es, über schwierige Probleme nachzudenken.				
16. Ich wechsle meine Jobs.				
17. Ich handle impulsiv.				
18. Mir wird schnell langweilig, wenn ich über ein Problem nachdenke.				
19. Ich folge meinen augenblicklichen Eingebungen.				
20. Ich bin ein ausdauernder Denker / eine ausdauernde Denkerin.				
21. Ich wechsle meine Wohnung.				
22. Ich kaufe Sachen spontan.				
23. Ich kann nicht über zwei Dinge gleichzeitig nachdenken.				
24. Ich wechsle meine Hobbies.				
25. Ich gebe mehr Geld aus, als ich verdiene.				
26. Wenn ich nachdenke, kommen mir oft nebensächliche Gedanken in den Sinn.				
27. Ich kümmere mich mehr um die Gegenwart als um die Zukunft.				
28. Im Theater oder bei Vorträgen werde ich unruhig.				
29. Ich mag Puzzles und Geduldspiele.				
30. Ich bin zukunftsorientiert.				

7.3.2. Beck Depression Inventory (BDI)

BDI-II Beck-Depressionsfragebogen	
Name	Alter Geschlecht m / w Datum
Anleitung: Dieser Fragebogen besteht aus 21 Gruppen von Aussagen. Lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe eine Aussage, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben. Wenn in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).	
1.) Traurigkeit 0 Ich bin nicht traurig. 1 Ich bin oft traurig. 2 Ich bin ständig traurig. 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalten kann. 2.) Pessimismus 0 Ich bin nicht mutlos, was meine Zukunft angeht. 1 Ich bin mutloser als früher, was meine Zukunft angeht. 2 Ich glaube nicht, dass sich meine Lage verbessert. 3 Ich habe das Gefühl, dass es keine Hoffnung gibt für meine Zukunft und es nur noch schlimmer wird. 3.) Frühere Misserfolge 0 Ich fühle mich nicht als Versager. 1 Ich habe öfter versagt als ich sollte. 2 Wenn ich zurück blicke, sehe ich eine Menge Misserfolge. 3 Ich fühle mich persönlich als totaler Versager. 4.) Verlust von Freude 0 Ich habe so viel Freude wie immer an den Dingen, die mir Spaß machen. 1 Ich habe nicht mehr so viel Spaß an den Dingen wie früher. 2 Ich habe sehr wenig Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben. 3 Ich habe keine Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben. 5.) Schuldgefühle 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle. 1 Ich habe bei vielen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen, Schuldgefühle. 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle. 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.	6.) Gefühle, bestraft zu werden 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu werden. 1 Ich habe das Gefühl, das ich vielleicht für etwas bestraft werde. 2 Ich glaube, dass ich für etwas bestraft werde. 3 Ich habe das Gefühl, für etwas bestraft zu werden. 7.) Abneigung gegen sich selbst 0 Meine Gefühle mir gegenüber sind die gleichen geblieben. 1 Ich habe das Vertrauen in mich verloren. 2 Ich bin von mir selbst enttäuscht. 3 Ich mag mich nicht. 8.) Selbstvorwürfe 0 Ich bin mir selbst gegenüber nicht kritischer als sonst und mache mir nicht mehr Vorwürfe als sonst. 1 Ich bin mir selbst gegenüber kritischer als früher. 2 Ich mache mir Vorwürfe für alle meine Fehler. 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert. 9.) Selbstmordgedanken oder -wünsche 0 Ich denke nie daran, mich umzubringen. 1 Ich habe Selbstmordgedanken, aber ich würde sie nicht ausführen. 2 Ich möchte mich umbringen. 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Möglichkeit hätte. 10.) Weinen 0 Ich weine nicht mehr als früher. 1 Ich weine mehr als früher. 2 Ich weine wegen jeder Kleinigkeit. 3 Mir ist nach Weinen zumute, aber ich kann nicht.

PEARSON

© 2009 Pearson Assessment & Information GmbH, Frankfurt/M.

PsychCorp

Summe Seite 1:

Bitte wenden

11.) Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger oder erregter als sonst.
- 1 Ich bin unruhiger oder erregter als sonst.
- 2 Ich bin so unruhig oder erregt, dass es schwer ist, mich nicht zu bewegen.
- 3 Ich bin so unruhig oder erregt, dass ich ständig in Bewegung bleibe oder etwas tun muss.

12.) Interesselosigkeit

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.
- 1 Ich bin weniger an anderen Menschen oder Dingen interessiert als vorher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.
- 3 Es ist schwer, für irgendetwas Interesse aufzubringen.

13.) Entschlussunfähigkeit

- 0 Ich treffe Entscheidungen etwa so leicht wie immer.
- 1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- 2 Ich habe viel größere Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, als früher.
- 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.

14.) Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos.
- 1 Ich halte mich nicht für so wertvoll und nützlich wie früher.
- 2 Ich habe das Gefühl, weniger Wert zu sein als andere Menschen.
- 3 Ich habe das Gefühl, völlig wertlos zu sein.

15.) Verlust an Energie

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer.
- 1 Ich habe weniger Energie als früher.
- 2 Ich habe nicht genügend Energie, sehr viel zu tun.
- 3 Ich habe nicht genügend Energie, irgend etwas zu tun.

16.) Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht geändert.
- 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst.
- 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst.
- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst.
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst.
- 3a Ich schlafe die meiste Zeit des Tages.
- 3b Ich wache 1-2 Stunden zu früh auf und kann dann nicht mehr einschlafen.

17.) Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin reizbarer als sonst.
- 2 Ich bin viel reizbarer als sonst.
- 3 Ich bin ständig reizbar.

18.) Veränderungen des Appetits

- 0 Mein Appetit hat sich nicht verändert.
- 1a Mein Appetit ist etwas kleiner als sonst.
- 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
- 2a Mein Appetit ist viel kleiner als vorher.
- 2b Mein Appetit ist viel größer als vorher.
- 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit.
- 3b Ich habe ständig großen Hunger.

19.) Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
- 1 Ich kann mich nicht so gut konzentrieren wie sonst.
- 2 Es fällt mir schwer, mich sehr lange auf etwas zu konzentrieren.
- 3 Ich kann mich auf gar nichts konzentrieren.

20.) Müdigkeit

- 0 Ich bin nicht müder als sonst.
- 1 Ich werde schneller müde als sonst.
- 2 Ich bin für viele Dinge, die ich früher gern getan habe, zu müde.
- 3 Ich bin für die meisten Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.

21.) Verlust des Interesses am Sex

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses am Sex bemerkt.
- 1 Ich habe weniger Interesse am Sex als früher.
- 2 Ich habe jetzt viel weniger Interesse am Sex.
- 3 Ich habe das Interesse am Sex völlig verloren.

Summe Seite 2:

Übertrag Seite 1:

Gesamt Seite 1+2:

PEARSON

PsychCorp

© 2009 Pearson Assessment & Information GmbH, Frankfurt/M.

7.3.3. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)

NEUROPSYCHOLOGISCHE DIAGNOSTIK UK-KÖLN

QUIP Fragebogen für Impulskontrollstörung bei der Parkinson-Krankheit

1. Wie oft denken Sie über die folgende Verhaltensweisen nach (haben Sie bspw. Schwierigkeiten, die Gedanken darüber aus dem Kopf zu bekommen oder haben Sie Schuldgefühle)?						
A.	Glücksspiele?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
B.	Sex?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
C.	Kaufen?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
D.	Essen?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
E.	Aufgaben durchführen / Hobbys nachgehen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
F.	Einfache Aktivitäten wiederholen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
G.	Ihre Parkinson-Medikamente nehmen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
2. Haben Sie einen Drang nach den folgenden Verhaltensweisen, den Sie für zu exzessiv halten oder unter dem Sie leiden? Verspüren Sie bspw. Ruhelosigkeit oder Reizbarkeit wenn Sie die Verhaltensweisen nicht Durchführen können?						
A.	Glücksspiele?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
B.	Sex?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
C.	Kaufen?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
D.	Essen?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
E.	Aufgaben durchführen / Hobbys nachgehen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
F.	Einfache Aktivitäten wiederholen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
G.	Ihre Parkinson-Medikamente nehmen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
3. Haben Sie Schwierigkeiten, folgende Verhaltensweisen zu kontrollieren (nehmen diese z.B. über die Zeit zu oder haben Sie Schwierigkeiten sie einzuschränken oder einzustellen)?						
A.	Glücksspiele?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
B.	Sex?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
C.	Kaufen?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
D.	Essen?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
E.	Aufgaben durchführen / Hobbys nachgehen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
F.	Einfache Aktivitäten wiederholen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
G.	Ihre Parkinson-Medikamente nehmen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
4. Unternehmen Sie bestimmte Tätigkeiten (wie z.B. verbergen, was Sie tun, lügen, Dinge horten, von anderen etwas ausleihen, Schulden anhäufen, stehlen oder sich an illegalen Handlungen beteiligen), nur um die folgenden Verhaltensweisen fortsetzen zu können?						
A.	Glücksspiele?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
B.	Sex?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
C.	Kaufen?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
D.	Essen?	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
E.	Aufgaben durchführen / Hobbys nachgehen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
F.	Einfache Aktivitäten wiederholen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
G.	Ihre Parkinson-Medikamente nehmen	nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
Berichtet von: ☐ Patient ☐ Informant ☐ Beide		0	1	2	3	4