

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Abteilung für Medizinische Psychologie
Leiterin: Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. E. Kalbe

Risiko- und Entscheidungsverhalten bei Patient*innen mit Morbus Parkinson vor und nach Tiefer Hirnstimulation im Nucleus Subthalamicus

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

vorgelegt von
Carolin Miriam Henze
aus Bergisch Gladbach

promoviert am 07. September 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr.med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. E. Kalbe
2. Gutachter: Privatdozent Dr.med. H. Dafsari

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 erhalten:

Alexandra Zapf, M.Sc. – Institut für Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies der Uniklinik Köln

Prof. Dr. rer.-nat. Elke Kalbe – Leiterin des Instituts für Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies der Uniklinik Köln

Stefanie Hamacher, M.Sc. – Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Uniklinik Köln

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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 dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden mit meiner Mitarbeit in dem Institut für Medizinische Psychologie, Neuropsychologie und Gender Studies der Uniklinik Köln und Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln und dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie des Universitätsklinikum Düsseldorf ermittelt. Die Patient*innenrekrutierung und Proband*innentestungen führte ich selbstständig unter der Supervision von Alexandra Zapf durch. Dabei unterstützten Masterstudierende der Psychologie und Doktorand*innen der Medizin. Die Übertragung der erhobenen Daten in die Datenmaske erfolgte ohne meine Mitarbeit von studentischen und wissenschaftlichen Hilfskräften des Instituts für Medizinische Psychologie, Neuropsychologie und Gender Studies. Die Auswertung des Videomaterials des UPDRS Teil III erfolgte durch Dr. med. Paul Reker. Die statistische Auswertung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurde von mir selbst durchgeführt.

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 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 28.01.2022

Unterschrift: 

Mein ausdrücklicher Dank gilt Alexandra Zapf für ihre unerschöpfliche Unterstützung und Motivation in der Betreuung meiner Doktorarbeit.

Für meine Mutter,
die mich nicht nur immer unterstützte,
sondern auch mit beindruckendem Enthusiasmus an der Studie teilnahm.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 ZUSAMMENFASSUNG	9
2 EINLEITUNG	11
2.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom	12
2.1.1 Definition und Epidemiologie	12
2.1.2 Klinik	12
2.1.3 Diagnostik	13
2.1.4 Pathophysiologie	15
2.1.5 Medikamentöse Therapie	16
2.1.6 Tiefe Hirnstimulation	18
2.1.7 Nucleus Subthalamicus	18
2.1.8 Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation im Nucleus Subthalamicus	19
2.2 Bedeutung von Risikoverhalten und Selbsteinschätzung	20
2.3 Ziel und Fragestellung	21
3 MATERIAL UND METHODEN	23
3.1 Proband*innenkollektiv	23
3.2 Testung der Neurokognition	24
3.2.1 Mini-Mental-Status-Test (MMST)	24
3.2.2 Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)	24
3.2.3 Dementia Rating Scale (DRS) nach Mattis	24
3.3 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) - (Teil III)	24
3.4 Fragebögen	25
3.4.1 Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS)	25
3.4.2 Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II)	25
3.4.3 Apathie Evaluationsskala (AES)	25
3.4.4 Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS)	26
3.4.5 Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)	26
3.4.6 Domain-Specific Risk-Taking Scale (DOSPERT)	26

3.5	Selbsteinschätzung und Risikoverhalten im sozialen Kontext: computerisiertes Paradigma	26
3.6	Statistische Methoden	29
4	ERGEBNISSE	31
4.1	Stichprobencharakterisierung	31
4.1.1	Medikamentöse Therapie und UPDRS	32
4.1.2	Neurokognition	32
4.1.3	Affektive Symptomatik: Manie, Depression, Apathie und Lebensqualität	32
4.1.4	Fragebögen zum Risikoverhalten und zur Impulsivität	33
4.2	Untersuchung des Risikoverhalten und der Selbsteinschätzung in einem sozialen Kontext	33
4.2.1	Risikoverhalten	34
4.2.2	Selbsteinschätzung	37
5	DISKUSSION	39
5.1	Diskussion der Ergebnisse	39
5.1.1	Neurokognition, Manie, Depression, Apathie	39
5.1.2	Risikoverhalten	39
5.1.3	Selbsteinschätzung	41
5.2	Stärken der Studie	42
5.3	Limitationen der Studie	43
5.4	Klinische Implikationen	45
5.5	Fazit und Ausblick	45
6	LITERATURVERZEICHNIS	47
7	ANHANG	59
7.1	Abbildungsverzeichnis	59
7.2	Tabellenverzeichnis	59

Abkürzungsverzeichnis

ΔM	Mittelwertdifferenz
3MFU	3-Monats-Follow-Up
AES	Apathie Evaluationsskala
APS	Atypisches Parkinsonsyndrom
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar II
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DA	Dopaminagonisten
D-Rezeptor	Dopamin-Rezeptor
DRS	Dementia Rating Scale (nach Mattis)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DOSPERT	Domain-Specific Risk-Taking Scale
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Glu	Glutamat
GPe	Globus Pallidus Pars externa
GPi	Globus Pallidus Pars interna
Hz	Hertz
ICD	Impulsive-Compulsive Disorder
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LEDD	Levodopa equivalent daily dosage
M	Mittelwert
MAO-B	Monoaminoxidase-B
mg	Milligramm
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MSS	Manie-Selbstbeurteilungsskala
n	Stichprobengröße
p	Signifikanz
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire

QUIP-RS	Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale
<i>SD</i>	Standardabweichung
STN	Nucleus Subthalamicus
SNc	Substantia nigra Pars compacta
SNr	Substantia nigra Pars reticularis
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Einleitung: Die tiefe Hirnstimulation im Nucleus Subthalamicus (STN-THS) hat sich als effektive Behandlung der motorischen Symptome des fortgeschrittenen idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) bewiesen ¹. Dennoch mehren sich die Hinweise in der Literatur auf neuropsychiatrische und neurokognitive Symptome nach durchgeführter Operation ^{2,3}. Bereits in früheren Studien konnte ein impulsives und präpotentes Entscheidungsverhalten nachgewiesen werden ⁴. Florin et al. (2013) zeigten anhand eines computerisierten Paradigmas eine erhöhte Risikobereitschaft und Selbstüberschätzung bei STN-THS-Patienten im Vergleich zu IPS-Patienten ohne STN-THS in einem realen sozialen Setting. Bislang wurden diese Auswirkungen jedoch in keiner Longitudinalstudie untersucht, die prä- und postoperative Veränderungen analysiert.

Ziele: In dieser Dissertation soll der Einfluss der STN-THS auf das Risikoverhalten und die Selbsteinschätzung im prä- und postoperativen Vergleich untersucht werden. Dabei wird erwartet, dass die Proband*innen nach der STN-THS risikoaffineres Verhalten zeigen und ihre eigenen Leistungen überschätzen und dies nicht durch anderweitige neuropsychiatrische oder neurokognitive Veränderungen erklärbar ist.

Methode: Die Dissertation baut auf der Studie von Florin et al. (2013) auf und erweitert diese um eine neuropsychiatrische Testbatterie. Es wurden 17 IPS-Patient*innen in den zwei Wochen vor Durchführung einer STN-THS, sowie drei Monate nach der Operation untersucht. Zur Untersuchung des Risikoverhaltens und der Selbsteinschätzung lösten die Proband*innen Additionsaufgaben und waren aufgefordert, sich zwischen einem sicheren, aber weniger profitablen und einem riskanteren, aber mehr rentablen Entlohnungssystem für richtig gelöste Aufgaben zu entscheiden. Anschließend sollten sie ihre eigenen Leistungen im Vergleich zu den anderen Teilnehmern einschätzen. Zum Ausschluss von anderen Einflussfaktoren als die STN-THS wurden psychiatrische und neurokognitive Symptome ebenfalls untersucht.

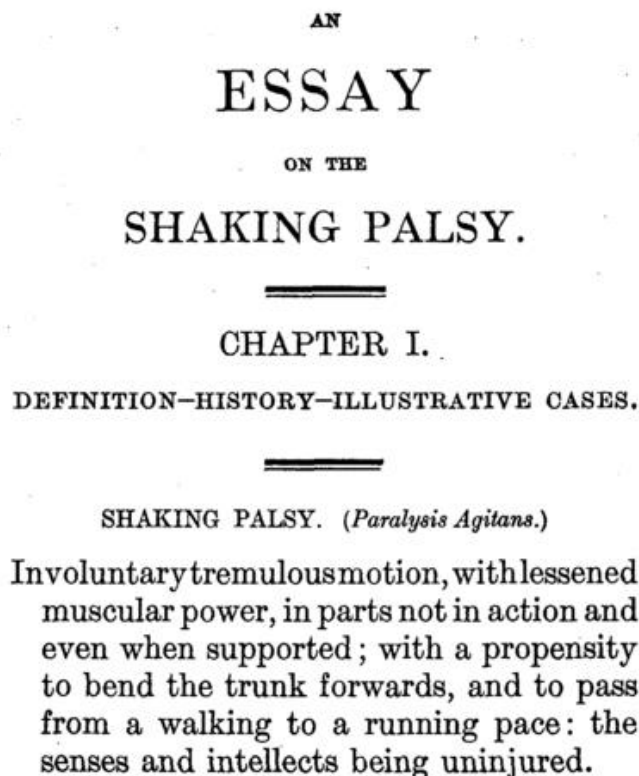
Ergebnisse: Obwohl sich der Erfolg der STN-THS durch eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen Levodopa equivalent daily dosage (LEDD) bestätigte, konnte für dieses Patient*innenkollektiv keine Zunahme der Risikobereitschaft postoperativ beobachtet werden. Andererseits traf die Hälfte der präoperativ zu risikoscheuen Proband*innen nach der STN-THS eine risikoadaptierte Entscheidung, sodass sich das Risikoverhalten eher verbesserte. Auch eine vermehrte Selbstüberschätzung zeigte sich nicht, jedoch schätzten bereits präoperativ 50% der Proband*innen ihre Leistungen etwas besser als sie waren ein. Im Bereich der neurokognitiven und neuropsychiatrischen Symptome blieben die Proband*innen bei ihrem präoperativem Stand.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der Dissertation sind eine erfreuliche Nachricht für das Proband*innenkollektiv, da sie zeigen, dass STN-THS nicht zu einem gesteigerten Risikoverhalten oder Selbstüberschätzung führen muss. Zudem sollten sie als Pilotstudie für weitere Forschungen im größeren Rahmen dienen, um die bisher schwache Studienlage zu der Thematik zu verbessern und die Frage nach der Auswirkung der STN-THS auf das Risikoverhalten und die Selbsteinschätzung in einem sozialen Kontext weiter zu klären. Ein besseres Wissen über die Effekte auf nicht-motorische Symptome ist für eine gute Aufklärung und Unterstützung von IPS-Patient*innen und Angehörigen von großer Relevanz.

2 Einleitung

Die Geschichte des Morbus Parkinson begann vor über 200 Jahren, als der britische Arzt James Parkinson (1755-1824) seinen Artikel „An Essay on the Shaking Palsy“⁵ in London 1817 veröffentlichte. Darin beschrieb er einige der Kardinalsymptome des IPS. Erst viele Jahre später wurde die von ihm als „Schüttellähmung“ bezeichnete Krankheit nach seinem Beschreiber benannt. Über die vergangenen Jahrhunderte gab es immer wieder neue Meilensteine in der Therapie. Seit den 1960er Jahren gehört die Therapie mit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) zum Standard und hat die Behandlung von Patient*innen mit Morbus Parkinson wesentlich beeinflusst. 1987 führte Alim-Louis Benabid erstmals eine THS zur Therapie eines extrapyramidalen Tremors durch und ebnete so den Weg für eine stereotaktische Therapie des IPS⁶.

Abbildung 1: James Parkinson – An Essay on the Shaking Palsy



Erläuterung: Erste Beschreibung des Parkinson-Syndroms als unabhängige Erkrankung durch James Parkinson (1817)⁵

2.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Das Parkinson-Syndrom beschreibt ein klinisches Bild mit den Kardinalsymptomen Bradykinese/Akinese, Rigor, Ruhetremor und Posturale Instabilität, welches durch einen Dopaminmangel verschiedener Genese verursacht wird. Neben dem IPS zählen auch sekundäre Parkinsonsyndrome, welche unter anderem medikamentöser, vaskulärer oder posttraumatischer Ursache sein können, genetische Formen des Parkinson-Syndroms und atypische Parkinson-Syndrome (APS) dazu ⁷. In die Klasse der APS fallen die Lewy-Body-Demenz, die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Parese und die kortikobasale Degeneration. Sie sprechen in der Regel schlecht auf L-Dopa an und zeigen eine schnellere Progression als das IPS ^{8,9}. Mit einer Prävalenz von 108-257/100.000 Personen in der Gesamtbevölkerung und >1% in der Gruppe der >60-Jährigen ist das IPS die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung des höheren Alters ^{10,11} und hat eine stetig zunehmende Tendenz ¹². Schätzungen zufolge wird es bedingt durch die Veränderung der Altersverteilung in den industrialisierten Ländern bis zum Jahr 2030 zu einer Verdopplung der Erkrankungen weltweit kommen ¹³. Neben dem Alter gilt das männliche Geschlecht als moderater Risikofaktor für die Entwicklung eines IPS im Laufe des Lebens ¹⁴.

2.1.2 Klinik

Zu den Kardinalsymptomen Bradykinese, Rigor und Tremor kommen weitere motorische Symptome wie das typische gebeugte Stand- und Gangbild mit kleinschrittigen Bewegungen und vermindertem Mitschwingen der Arme, Mikrographie, Hypomimie, Hypophonie und Dysphagie ¹⁵. Eine Verlangsamung und Verkleinerung insbesondere unbewusster Spontanbewegungen sowie Schmerzen im Schulter-/Nackebereich gehören zu den motorischen Frühsymptomen ^{16,17}. Neben den motorischen Symptomen treten beim IPS auch häufig nicht-motorische Symptome auf, welche sich bereits lange vor den motorischen Symptomen zeigen können ¹⁸. Darunter fallen unter anderem auch kognitive Störungen im Bereich des Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen, sowie Störungen der Motivation, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und sensorische Störungen wie Hyposmie oder Anosmie ^{15,19,20}. Zu den Spätsymptomen gehören neuropsychiatrische Symptome wie Apathie, Affektlabilität, Angststörungen, Bradyphrenie und Demenz mit Orientierungsstörungen sowie vegetative Symptome wie orthostatische Dysregulation, Hypersalivation, Seborrhö, sexuelle Funktionsstörungen und Blasenentleerungsstörungen ²¹⁻²⁵.

2.1.3 Diagnostik

Die Diagnose eines Morbus Parkinson wird klinisch anhand der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria ^{7,26,27} gestellt, eine histopathologische postmortale Untersuchung kann diese sichern. Dabei zeigen sich charakteristisch Lewy-Körperchen in den betroffenen Hirnregionen ²⁸. Die Diagnosekriterien nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) ⁷ sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die differentielle Einordnung des Schweregrades erfolgt mittels der Hoehn und Yahr-Skala ²⁹ oder der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ³⁰, beziehungsweise der Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) ³¹.

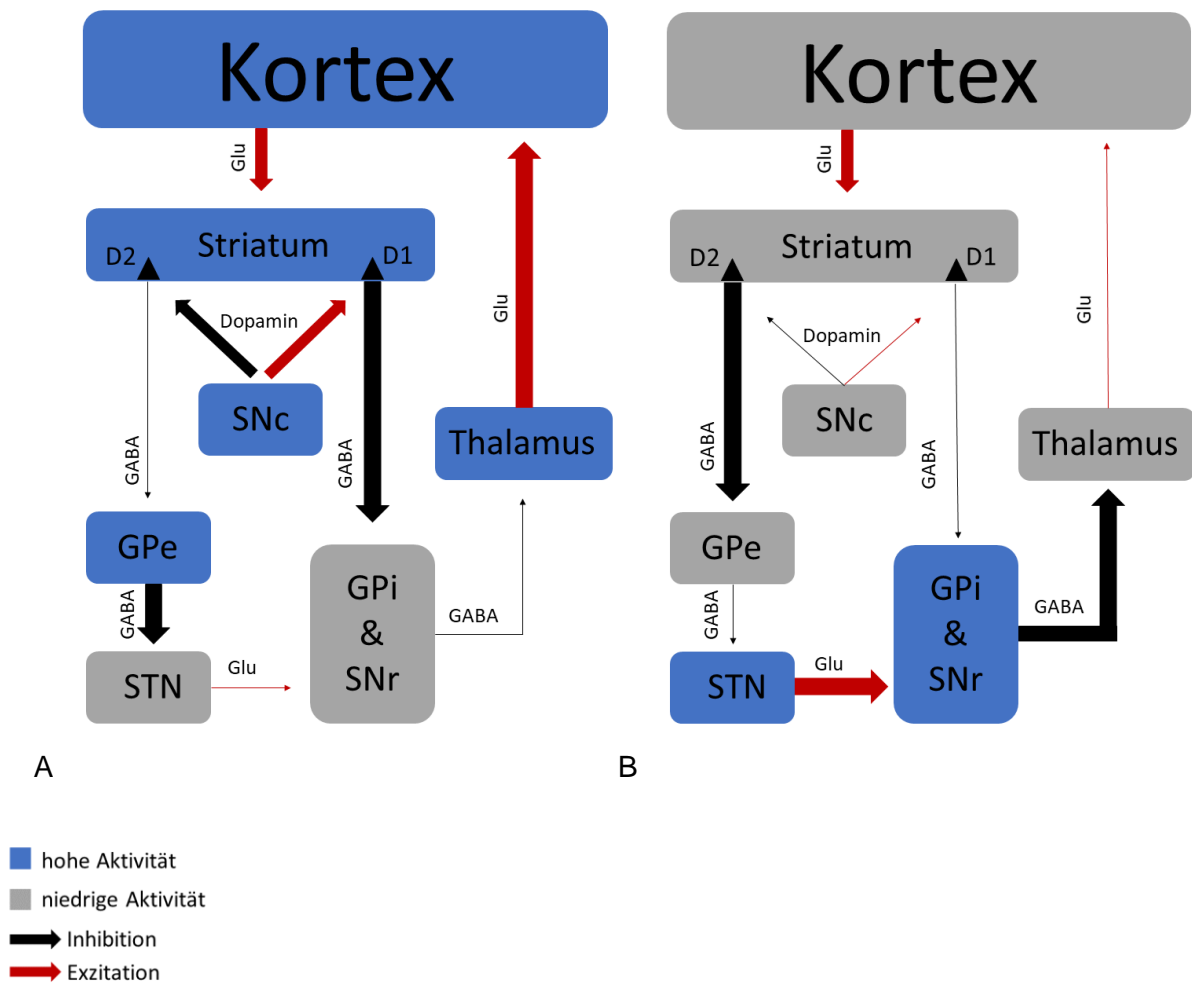
Tabelle 1: Diagnosekriterien für das idiopathische Parkinsonsyndrom

Kriterien
1. Diagnose eines Parkinson-Syndroms durch Feststellung von Akinese/Bradykinese
Verlangsamung bei der Initiierung und Durchführung willkürlicher Bewegungen, progressive Verlangsamung und Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none">• Muskulärer Rigor• Ruhetremor (4–6, selten bis 9 Hertz (Hz); Auftreten in Ruhe, Abnahme bei Bewegung)• Posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist
2. Vorhandensein unterstützender Kriterien
<ul style="list-style-type: none">• Einseitiger Beginn und persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf• Klassischer Ruhetremor• Eindeutig positives Ansprechen (>30% UPDRS motorisch) auf L-Dopa• Anhaltende L-Dopa-Ansprechbarkeit über mehr als 5 Jahre• Auftreten von L-Dopa-induzierten choreatischen Dyskinesien• Langsame klinische Progression mit Krankheitsverlauf über mehr als 10 Jahre
3. Fehlen von Ausschlusskriterien für die klinische Diagnose einer Parkinson-Krankheit
3.1 Hinweise für ein sekundäres Parkinson-Syndrom
<ul style="list-style-type: none">• Behandlung mit Neuroleptika oder Exposition gegenüber anderen Parkinson-Krankheitsauslösenden Medikamenten oder Toxinen in zeitlichem Zusammenhang mit Erstmanifestation der Parkinson-Symptome• Nachweis struktureller Basalganglienveränderungen, frontaler Tumoren oder Hydrocephalus communicans in der zerebralen Bildgebung• Wiederholte zerebrale ischämische Insulte, die mit einer stufenweisen Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik assoziiert waren• Rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen in der Vorgeschichte• Diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte• Remissionen über längere Perioden
3.2 Warn-Symptome, die auf ein atypisches Parkinson-Syndrom hinweisen können:
<ul style="list-style-type: none">• Nichtansprechen auf hohe Dosen L-Dopa (1000 mg/Tag) nach Ausschluss einer Malresorption (z.B. im Dünndarmbereich) über mehrere Monate• Frühzeitig im Verlauf auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotension, Synkopen, Impotenz oder verringerte genitale Empfindlichkeit, Urininkontinenz oder -retention, Anhidrose)• Zerebelläre Zeichen• Positives Babinski-Zeichen, soweit nicht anderweitig erklärt (z.B. Schlaganfall)• Ausgeprägter Antecollis• Supranukleäre vertikale Blickparese• Frühe posturale Instabilität und Stürze• Apraxie• Innerhalb des ersten Jahres auftretende Demenz• Innerhalb des ersten Jahres auftretende fluktuierende visuelle Halluzinationen
<i>Anmerkung: Entsprechend der DGN S3-Leitlinien zum IPS. Modifiziert nach Oertel (2012)³² UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, L-Dopa = L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, mg = Milligramm</i>

2.1.4 Pathophysiologie

Zum Verständnis der Pathophysiologie des IPS ist es sinnvoll, zunächst die physiologischen Abläufe der Basalganglienschleife zu betrachten wie sie von vielen Autoren bereits beschrieben wurde^{33–35}. Die Basalganglien sind Teil des motorischen Systems und für die Koordination von Bewegungsabläufen zuständig. In Abbildung 2 ist der Ablauf der motorischen Basalganglienschleife unter physiologischen Bedingungen und beim IPS gezeigt.

Abbildung 2: Motorische Basalganglienschleife – Physiologie und Pathophysiologie beim IPS



*Erläuterungen: Glu = Glutamat, D-Rezeptor = Dopamin-Rezeptor, GABA = Gamma-Aminobuttersäure, GPe = Globus Pallidus Pars externa, GPi = Globus Pallidus Pars interna, STN = Nucleus Subthalamicus, SNc = Substantia nigra Pars compacta, SNr = Substantia nigra pars reticularis. Vereinfachtes Schema zu den Projektionen innerhalb der Basalganglienschleife mit exzitatorischen Zuströmen vom Kortex und inhibierenden Verbindungen zum Thalamus. Vergleich des physiologischen Zustand (A) mit den pathophysiologischen Veränderungen bei IPS-Patient*innen (B). Durch den Untergang der dopaminergen Neuronen kommt es zu einer erhöhten Aktivität der Ausgangsstrukturen*

(GPI, SNr), welche eine Inhibition der exzitatorischen thalamokortikalen Rückkopplungsschleife zur Folge hat (weitere Erläuterungen im Text, modifiziert nach Blandini et al. (2000) ³⁶).

Wie in Abbildung 2 dargestellt gelangen erregende Zuflüsse vom Kortex an das Striatum. Von dort nehmen die Informationen entweder einen direkten, Motorik-fördernden oder einen indirekten, Motorik-hemmenden Weg. Beim direkten Weg werden vom Motorik-fördernden Teil des Striatums inhibierende Signale (Gamma-Aminobuttersäure, GABA) an den Globus pallidus (Pars interna, GPI) und die Substantia nigra (Pars reticularis, SNr) gesendet, welche wiederum GABAerg den Thalamus hemmen. Es kommt zu einer Disinhibition, woraufhin der Thalamus glutamaterg die motorischen Kortexareale erregt. Beim indirekten Weg werden vom Motorik-hemmenden Teil des Striatums inhibierende Signale (GABA) an die Pars externa des Globus pallidus (GPe) gesendet. Dieser wirkt hemmend (GABA) auf den Nucleus subthalamicus (STN). Durch diese Disinhibition werden vermehrt erregende Signale (Glutamat, Glu) an die Substantia nigra (Pars reticularis) gesendet, sodass es zu einer vermehrten Inhibition des Thalamus und damit einer Motorik-hemmenden Wirkung kommt. Die Substantia nigra (Pars compacta, SNc) hat durch die Ausschüttung von Dopamin (D) über beide Wege einen Motorik-fördernden Einfluss. Dopamin wirkt an den D1-Rezeptoren im Motorik-fördernden Teil des Striatums exzitatorisch und aktiviert so den direkten Weg, während der Motorik-hemmende Teil des Striatums überwiegend D2-Rezeptoren besitzt, an welchen Dopamin eine inhibitorische Wirkung erzielt. Über diese Disinhibition des indirekten Wegs wirkt Dopamin auch hier Motorik-fördernd. Beim IPS kommt es zu einem Untergang dopaminergischer Zellen in der SNc wodurch es zu einem Dopaminmangel an den Rezeptoren des Striatums kommt ³⁷. Es kommt zu einer Abnahme der Exzitation des direkten Weges und der Disinhibition des indirekten Weges, wodurch sich die Bradykinese erklärt ³⁸. Wie in Abbildung 2 dargestellt, sind der STN, der GPI und die SNr beim IPS deutlich aktiver als im physiologischen Zustand, während die restlichen Kerngebiete eine geringere Aktivität aufweisen. Neben den dopaminergen Neuronen sind auch cholinerge und serotonerge Neuronen unter anderen im Locus ceruleus, Nucleus basalis Meynert, Nucleus pedunculopontinus, den Raphekernen, Nucleus dorsalis nervi vagi, der Amygdala und im Hypothalamus betroffen ³⁹.

2.1.5 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie des IPS beeinflusst das gestörte Transmittergleichgewicht und wirkt insbesondere auf den Dopaminmangel. In erster Linie werden hierzu L-Dopa (normalerweise in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer), Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B) und Non-Ergot-Dopaminantagonisten eingesetzt ⁷. Die Wahl des Medikaments wird unter Berücksichtigung des Alters, der Komorbiditäten, des psychosozialen Anforderungsprofils und der Nebenwirkungen getroffen. Die Therapie ist rein symptomatisch

und wird so früh wie möglich begonnen. Obwohl L-Dopa die stärkste Wirkung mit geringem Nebenwirkungsprofil ausweist, wird bei jüngeren Patient*innen meist eine Therapie mit Dopaminagonisten vorgezogen ⁷, da es unter L-Dopa-Langzeittherapie häufig zu Spätkomplikationen wie hypo- oder hyperkinetische Wirkungsfluktuationen mit On-Off-Phänomen und Dyskinesien kommt ⁴⁰. Unter einem On-Off-Phänomen versteht man den dosisunabhängigen Wechsel zwischen Phasen guter Beweglichkeit und Phasen schlechter Beweglichkeit. Zu den motorischen Fluktuationen kommt es, da aufgrund der Neurogeneration keine Speicherung und sukzessive Abgabe des Medikaments in den dopaminergen Neuronen stattfindet. Dies führt zu Wirkstoffkonzentrationspeaks nach Einnahme von L-Dopa und einem schnellen Absinken der Konzentration ⁴¹. Zu den selteneren Nebenwirkungen von L-Dopa und insbesondere Dopaminagonisten gehört eine gestörte Impulskontrolle, welche zum Beispiel mit einer Libidosteigerung oder Glückspielsucht einhergeht ⁴². Häufiger kommt es bei beiden Medikamentengruppen zu vegetativen Nebenwirkungen wie Übelkeit und orthostatischer Hypotension oder psychischen Symptomen mit Unruhe oder Halluzinationen ^{43,44}. Zu den Medikamenten der zweiten Wahl zählen Amantadin, Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT), Anticholinergika und Ergot-Dopaminagonisten. Bei L-Dopa handelt es sich um eine Vorstufe des Dopamins, welche in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, sodass die Umwandlung zu Dopamin erst im zentralen Nervensystem erfolgt und es dort zu einer Erhöhung der Dopaminkonzentration kommt. Dopaminagonisten haben eine direkte agonistische Wirkung auf die postsynaptischen Dopaminrezeptoren und somit eine unabhängige dopaminerge Wirkung auch im fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Der Unterschied zwischen Ergot- und Non-Ergot-Dopaminagonisten liegt in ihrer chemischen Struktur. Ergot-Dopaminagonisten stammen von Ergotamin ab. Aufgrund eines hohen Nebenwirkungsprofils der Ergot-Dopaminagonisten, zu denen unter anderem pulmopleurale und retroperitoneale Fibrosen, sowie Fibrosen der Herzklappen zählen, sollten diese nur bei Versagen der non-ergolinen Therapie eingesetzt werden ⁷. MAO-B-Hemmer führen durch eine Hemmung des zentralnervösen Dopamin- und Katecholaminabbaus zu einer verlängerten Wirkung des Dopamins. In der Initialphase der Therapie liegt der Fokus auf der Symptomkontrolle, welche zumeist mit einer Monotherapie angestrebt wird. Bei beginnender Fluktuation und stärkerer Symptomatik erfolgt eine Anpassung der Monotherapie beziehungsweise Start einer Kombinationstherapie. Bei Ausschöpfung der medikamentösen Therapie und keinem erwünschten Erfolg werden intensiviertere und minimal invasive Therapien wie die THS in Betracht gezogen ^{7,45}.

2.1.6 Tiefe Hirnstimulation

Neben der medikamentösen, vorwiegend dopaminergen Therapie, ist seit 1998 auch die THS zur Behandlung eines Parkinsonsyndroms zugelassen und hat mittlerweile ihren festen Stellenwert und damit Aufnahme in die nationalen und internationalen Leitlinien erworben⁷. In vielen Studien wurde die langfristige Wirksamkeit der THS auf die Kardinalsymptome bestätigt⁴⁶⁻⁵¹. Als Zielpunkte kommen der STN, der GPi und der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM) in Frage. Für das IPS hat sich inzwischen der STN neben dem GPi als gängigstes Ziel durchgesetzt¹, da sich gezeigt hat, dass die STN-THS positive Effekte auf alle Symptome (Rigor, Akinese, Tremor, Dyskinesien) hat^{52,53}. Die Stimulation des GPi verbessert insbesondere die Dyskinesien, aber auch moderat die Akinese und den Rigor⁵⁴. Der VIM führt lediglich zu einer Verbesserung des Tremors⁵⁵. In einer mehrstündigen stereotaktischen Operation werden Stimulationselektroden, meist bilateral⁵⁶, in den STN eingesetzt. Zunächst werden nach Trepanation des Schädels Mikroelektroden in das Gehirn eingeführt mit denen der optimale Stimulationsort durch die Beobachtung und Testung der klinischen Reaktion des/der Patienten/in ermittelt wird. Aus diesem Grund wird der erste Teil der Operation meist in Lokalanästhesie durchgeführt. Nach Detektion der effektivsten Position werden die Mikroelektroden durch die endgültige Stimulationselektroden ersetzt. Im nächsten Schritt wird klinikabhängig direkt oder einige Tage später der Impulsgeber in Vollnarkose subclaviculär in eine subkutane Tasche eingenäht. Post-operativ werden über mehrere Wochen bis Monate die Stimulationsparameter des Impulsgenerators durch Auflegen des Programmierkopfes eines Programmiergerätes telemetrisch eingestellt. Dabei werden die Frequenz, Amplitude und Pulsbreite schrittweise angepasst, während die medikamentöse Therapie idealerweise reduziert werden kann⁵⁷. Die Hochfrequenzstimulation führt zu einer Inhibition des STN. Dabei scheint die Freisetzung von Neurotransmittern und ein Depolarisationsblock eine Rolle zu spielen⁵⁸, jedoch ist trotz inzwischen jahrelanger Anwendung die genaue Wirkungsweise der Tiefen Hirnstimulation noch nicht geklärt¹.

2.1.7 Nucleus Subthalamicus

Beim STN handelt es sich um ein Kerngebiet, welches trotz seiner Lage außerhalb des Großhirns funktionell zu den Basalganglien gezählt wird⁵⁹. Er spielt dabei eine wichtige Rolle in der Hemmung von Bewegungsimpulsen. Die bikonvex geformte Struktur ist strukturell Teil des Diencephalons und liegt im Subthalamus. Er befindet sich posterior und medial der Capsula interna, ventral des Thalamus und dorsal der Substantia nigra^{60,61}. Wurde früher dem STN eine rein motorische Funktion zugeschrieben, haben sich insbesondere durch die Erfahrungen mit der STN-THS Beziehungen zum assoziativen und limbischen System gezeigt, welche eine Rolle in der Steuerung von emotionalen und affektiven Prozessen sowie dem Gedächtnis spielen^{62,63}. Im assoziativen und limbischen System konnten Veränderungen des

Glukosemetabolismus durch STN-THS mittels PET nachgewiesen werden ⁶⁴. Insbesondere ein Hypometabolismus im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie der Insula wurden beobachtet ⁶⁴, welche in früheren Studien im Zusammenhang mit risikoaffinen Verhalten gebracht wurden ⁶⁵⁻⁶⁷. Der präfrontale Kortex wirkt unter anderem auf höhere kognitive Leistungen wie Entscheidungsfindungen und Handlungsplanung und steht wie auch die Insula in enger Verbindung zum limbischen System ⁶⁸. Daher kann der STN funktionell analog zu den Basalganglien in drei Bereiche unterteilt werden: motorisch, limbisch und assoziativ ⁶¹. Diese Beziehungen zu unterschiedlichen Arealen verschiedener Systeme bieten einen Erklärungsansatz, weshalb insbesondere bei dem Zielpunkt STN neuropsychiatrische Auswirkungen beobachtet werden konnten ⁶⁴.

2.1.8 Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation im Nucleus Subthalamicus

2.1.8.1 Effekt auf motorische Funktionen

Die STN-THS führt zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Funktionen ¹. Kleiner-Fisman et al. (2006) ⁶⁹ berichten in ihrer Meta-Analyse eine durchschnittliche Reduktion der täglichen Off-Perioden um 68,2% sowie einer durchschnittlichen Reduktion von Dyskinesien um 69,1%. Der UPDRS III Score, welcher standardmäßig zur Analyse der motorischen Funktion verwendet wird, war postoperativ durchschnittlich um 52% reduziert. Es konnten insbesondere Verbesserungen im Bereich der Off-Perioden Akinesie, Rigor, Tremor ⁵¹, Gangstörung ^{70,71} und Balancen beobachtet werden ⁷². Durch die STN-THS lässt sich außerdem die LEDD signifikant reduzieren ^{46,73}.

2.1.8.2 Effekt auf nicht-motorische Funktionen

Neben den positiven Effekten auf die motorischen Funktionen werden auch in einigen Studien Auswirkungen auf neuropsychiatrische und neurokognitive Funktionen beschrieben ⁷⁴. Das häufigste beobachtete neurokognitive Defizit ist eine verminderte Wortflüssigkeit, insbesondere im Bereich der semantischen und phonematischen Wortflüssigkeit ². Des Weiteren werden geringe Defizite im Bereich der exekutiven Funktionen, des verbalen Lernen und verbalen Gedächtnis berichtet ². Neu aufgetretene manische Episoden werden in Fallberichten beschrieben ⁷⁵⁻⁷⁷, sind aber zumeist nur vorübergehend ⁷⁸. Einige Autoren ⁷⁹⁻⁸¹ berichten über eine leichte Verbesserung von depressiver Symptomatik, während in anderen Studien ebenfalls von Patient*innen mit transienten depressiven Episoden berichtet wird ⁸². Apathie gehört zu den bekannten IPS Symptomen, tritt jedoch signifikant häufiger nach STN-THS auf ⁸³. Neuere Studien untersuchen vermehrt den Einfluss der STN-THS auf die Impulsivität, das Entscheidungsverhalten und das Risikoverhalten. In alltäglichen Entscheidungen besteht eine Balance aus Geschwindigkeit, mit der die Entscheidung getroffen wird und Menge der zuvor nötigen Informationen ⁸⁴. Diese Entscheidungsschwelle

wird je nach Schwierigkeit der Aufgabe angepasst ^{85,86}. In elektrophysiologischen, computergestützten und Neuroimaging Studien konnte eine Schlüsselrolle des STN in der Anpassung der Entscheidungsschwelle in einem Entscheidungsfindungsprozess dargestellt werden ^{4,87,88}. So berichteten Herz et al. (2017) über Veränderungen der Beta Oszillation im STN im Verlauf eines Entscheidungsprozesses ⁸⁹. Diese Beobachtungen werden unterstützt durch Ergebnisse aus Studien mit IPS-Patient*innen, bei denen die STN-THS zu einer reduzierten Entscheidungsfindungszeit und einem impulsiven Entscheidungsverhalten führte ^{90–93}. IPS-Patient*innen mit STN-THS, die einem hohen Entscheidungskonflikt ausgesetzt waren, welcher normalerweise zu einem verlängerten Abwägungsprozess führt, trafen ihre Entscheidungen vorschnell ^{3,4}, woraus die Autoren schlussfolgerten, dass die STN-THS die natürliche Stoppfunktion des STN beeinträchtigt ⁹⁴. Andererseits konnten in einigen Studien keine Effekte der STN-THS auf das Entscheidungsverhalten dargestellt werden ⁹⁵. Boller et al. (2014) beobachteten sogar einen positiven Einfluss sowohl der dopaminergen Therapie als auch der STN-THS auf das Entscheidungsverhalten unter Risiko bei IPS-Patient*innen ⁹⁶. In einem Vergleich von gesunden Probanden, nicht-THS-IPS-Patient*innen und STN-THS-Patient*innen mit THS-on und -off stellten Brandt et al. (2015) zwar ein risikoaffineres Verhalten von IPS-Patient*innen fest, dieses wurde aber unter Stimulation verbessert ⁹⁷. Die aktuelle Studienlage zum Einfluss der STN-THS auf das Entscheidungsverhalten ist somit nicht eindeutig.

Des Weiteren zeigten Florin et al. (2013), dass STN-THS Patient*innen zu einem riskanten und selbstüberschätzenden Verhalten im direkten Vergleich zu IPS-Patient*innen ohne STN-THS neigen. In einem computerbasierten Paradigma waren die ausschließlich männlichen Probanden aufgefordert sich für ein sicheres oder ein riskantes Entlohnungssystem zu entscheiden (detaillierte Erklärungen zum Paradigma sind im Methodenteil dieser Arbeit nachlesbar). Dabei wurde beobachtet, dass die Probanden mit STN-THS sich signifikant häufiger für das riskante Entlohnungssystem entschieden als die rein medikamentös therapierten IPS-Probanden, obwohl ihre Leistung schlechter ausfiel als die der Probanden ohne THS. In einer weiteren Aufgabe sollten die Probanden ihre Leistungen im Vergleich zu den anderen Teilnehmern einschätzen. STN-THS-Probanden neigten dazu, ihre Leistungen zu überschätzen ⁹⁸.

2.2 Bedeutung von Risikoverhalten und Selbsteinschätzung

Unter Selbsteinschätzung versteht man die Einschätzung der eigenen Person im Hinblick auf bestimmte Fähigkeiten, Fehler oder Ähnliches ⁹⁹. Ist diese Einschätzung nicht korrekt, kann sich dies als Über- oder Unterschätzung äußern. ¹⁰⁰ Moore und Healy (2008) definierten drei unterschiedliche Formen von Selbstüberschätzung: 1. „overestimation“ – die Selbstüberschätzung der eigenen tatsächlichen Performance, 2. „overplacement“ – die

Selbstüberschätzung der eigenen Performance in Relation zu anderen und 3. „overprecision“ – die Selbstüberschätzung der Richtigkeit der eigenen Meinung. Übersteigertes Selbstvertrauen ist eine Eigenschaft, welche viele Menschen aufweisen und Anerkennung der Mitmenschen bringen kann ^{101–103}. Dennoch kann unangebrachte Selbstüberschätzung zu negativen Konsequenzen am Arbeitsplatz oder dem sozialen Umfeld führen ^{104,105}. Unter Risikoverhalten versteht man die Präferenz eines Individuums, riskante Verhaltensoptionen zu wählen oder zu vermeiden ¹⁰⁶. Bei Untersuchungen des Entscheidungsverhalten wird zwischen „decision making under risk“ und „decision making under uncertainty“ unterschieden. Ersteres beschreibt eine Entscheidung, bei der die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens eines Ereignis bekannt sind während bei Zweiterem nur die möglichen Outcomes bekannt sind, jedoch nicht ihre Wahrscheinlichkeiten ¹⁰⁷. Im alltäglichen Leben sind die Wahrscheinlichkeiten selten bekannt, sodass die meisten Entscheidungen „decisions under uncertainty“ sind ¹⁰⁸. Das in dieser Studie verwendete Paradigma untersucht beide Bereiche, trennt sie jedoch nicht auf. Für IPS-Patient*innen ist die Studienlage zum „decision making under risk“ sehr heterogen ¹⁰⁹. Während Busemeyer et al., 2002 ¹¹⁰ und Czernecki, 2002 ¹¹¹ normale Leistungen in Tests zum Entscheidungsverhalten bei IPS-Patient*innen berichteten, beobachteten Kobayakawa et al, 2008 ¹¹², Brand et al., 2004 ¹¹³ und Pagonobarraga et al., 2007 ¹¹⁴ ein unvoreilhaftes und riskantes Verhalten ¹⁰⁹. Brand et al., 2004 ¹¹³ stellte zusätzlich eine Korrelation der Häufigkeit der nachteiligen Entscheidungen mit den exekutiven Funktionen und der Feedbackverarbeitung fest.

Eine gesteigerte Risikobereitschaft kann positive und negative Auswirkungen haben. In einigen Fällen ist sie assoziiert mit größerem persönlichen und unternehmerischen Erfolg ¹¹⁵, jedoch kann sich eine erhöhte Risikobereitschaft neben kritischen finanzielle Entscheidungen auch auf gesundheitliche und soziale Entscheidungen auswirken ^{116,117}. Insbesondere für pathologisches Glücksspiel stellt eine hohe Risikobereitschaft eine Ursache dar ^{118,119}. Zwischen den Geschlechtern zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Bereitschaft zu riskanten Entscheidungen, dabei zeigen Männer mehrheitlich ein risikobereites Verhalten während Frauen eher zu vorsichtigem Verhalten neigen ^{120–122}.

2.3 Ziel und Fragestellung

Die aktuelle Studienlage zeigt ein impulsives Verhalten bei STN-THS Patient*innen in Entscheidungssituationen ^{3,4}. In der Studie von Florin et al. (2013) wurde ein risikoaffines und selbstüberschätzendes Verhalten festgestellt, jedoch nur zu einem Zeitpunkt im Vergleich zu männlichen IPS-Patienten, die keine STN-THS erhalten hatten ⁹⁸. Diskutiert wird, ob es sich hierbei um einen Effekt der STN-THS handelt oder um eine Self-Selection Bias, bei der man davon ausgeht, dass Patient*innen, die sich zu einer Hirnoperation entscheiden, bereits generell ein risikofreudigeres Verhalten zeigen. Florin et al. (2013) argumentieren, dass dieser

nicht bestände, da sich ein Teil ihrer Proband*innen später zu einer STN-THS entschieden, jedoch konnte dies nicht genauer untersucht werden. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist daher festzustellen, ob es zu einer Veränderung im Risikoverhalten im prä- und postoperativen Vergleich kommt. Nach bestem Wissen ist dies die erste Studie (und hier vorliegende Teilauswertung), die sich das Risikoverhalten bei IPS im Longitudinaldesign betrachtet. Zudem wird das computerisierte Paradigma um eine elaborierte neuropsychologische Testbatterie ergänzt, welche es ermöglicht, die Stichprobe klinisch gut zu charakterisieren.

Es werden die folgenden Fragen untersucht:

- Treffen Patient*innen riskantere Entscheidungen nach einer STN-THS als sie es vor Durchführung der geplanten Operation getan haben?
- Neigen Patient*innen nach einer STN-THS mehr zu Selbstüberschätzung als sie es vor Durchführung der geplanten Operation getan haben?

Daraus ergeben sich die folgenden Hypothesen:

1. IPS-Patient*innen entscheiden sich nach einer STN-THS häufiger für ein riskanteres Belohnungsmodell, als sie es vor Durchführung der geplanten Operation taten.
2. IPS-Patient*innen überschätzen sich selbst nach einer STN-THS häufiger und stärker als sie es vor Durchführung der geplanten Operation taten.

3 Material und Methoden

3.1 Proband*innenkollektiv

Die Proband*innen waren in eine größere Studie mit drei Proband*innenkohorten (STN-THS, Nicht-THS-IPS und gesunde Proband*innen) zur sozialen Maladaptation nach STN-THS von Frau Prof. Dr. rer. nat. Elke Kalbe und Frau Alexandra Zapf, M.Sc. eingeschlossen, welche drei Testzeitpunkte untersuchte (Baseline, 3-Monats-Follow-Up (3MFU), 12-Monats-Follow-Up). In dieser Arbeit handelt es sich um eine Teilauswertung der Kohorte der STN-THS-Gruppe und der Testzeitpunkte Baseline und 3MFU. Alle Untersuchungen erfolgten nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln und gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975. Zur Rekrutierung der Proband*innen wurden die Patient*innen mit einer geplanten STN-THS von uns direkt angesprochen und über die Studie informiert. Die Teilnahme erfolgte nach Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung. Daraus ergaben sich im Zeitraum von Mai 2017 bis Juni 2019 20 Proband*innen, von denen drei die Studie nach der Baselinetestung verließen, sodass letztendlich 17 Proband*innen, davon 6 Frauen und 11 Männer, in diese Auswertung aufgenommen wurden.

Die Einschlusskriterien waren wie folgt:

- Klinische Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) ^{26,32}
- Patient*innen im Alter zwischen 50 und 80 Jahren
- Patient*innen mit einem MMST-Wert von mindestens 25 Punkten ¹²³
- Deutsch als Muttersprache
- Patient*innen müssen einwilligungsfähig sein und eine Einwilligungserklärung unterschreiben

Die Ausschlusskriterien waren wie folgt:

- Bereits durchgeführte STN-THS vor der Baseline-Testung
- Neurologische Vorerkrankungen mit neuropsychologischen/ -psychiatrischen Symptomen (außer IPS) oder struktureller zerebraler Hirnschädigung
- Psychiatrische Vorerkrankungen
- Drogen-/ Medikamentenabhängigkeit und/oder Alkoholabhängigkeit
- Patient*innen mit stark vorangeschrittenem Krankheitsstadium (Stadium V Hoehn & Yahr)
- Dementielles Syndrom (MMST <25)

- Patient*innen, die aufgrund anderer Erkrankungen das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffende Medikamente einnehmen müssen, die zu einer Beeinflussung der Ergebnisse führen können

3.2 Testung der Neurokognition

Alle Instrumente wurden in den deutschsprachigen Versionen durchgeführt.

3.2.1 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Dieses Screeningverfahren untersucht kognitive Defizite und Hinweise auf eine Demenz. Es werden die Bereiche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache untersucht. Maximal sind 30 Punkte zu erreichen. Werte zwischen 27-30 Punkten entsprechen einer altersgemäßen Leistung, Werte zwischen 19-26 werden als leichte kognitive Einschränkung, Werte 10-18 als mittelschwere kognitive Einschränkung und Werte zwischen 0-9 als schwere kognitive Einschränkung gewertet ¹²³.

3.2.2 Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)

PANDA ist ein kurzes Screening Instrument, um neuropsychologische Defizite speziell bei Parkinson Patient*innen zu identifizieren. Es ergänzt den MMST, welcher spezifischer für kortikale Demenztypen ist. Es werden die Bereiche Paarassoziationslernen, Wortflüssigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen, Arbeitsgedächtnis und verzögerte Abfrage untersucht. Maximal können in allen fünf Untertests 30 Punkte erreicht werden. Als Cut-Off Wert für eine leichte kognitive Dysfunktion werden <18 Punkte angegeben, bei <15 Punkten ist eine dementielle Symptomatik wahrscheinlich ¹²⁴.

3.2.3 Dementia Rating Scale (DRS) nach Mattis

Die DRS wird angewandt, um kognitive Dysfunktionen bei älteren Menschen zu untersuchen. Der Test umfasst die Bereiche Aufmerksamkeit und Konzentration, Konstruktion, Kombinatorik und Gedächtnis. Der verwendete Cut-off Wert zu einer Demenz beträgt 123 Punkte ^{125,126}.

3.3 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) - (Teil III)

Der dritte Teil des UPDRS wurde verwendet, um den Schweregrad der Parkinson Symptomatik zu bestimmen. Dieser besteht aus einer motorischen Untersuchung, die mittels Videoprotokoll dokumentiert und von einem erfahrenen und verblindeten Neurologen ausgewertet wurde. Die Auswertung der Testung des Rigors erfolgte durch den/die Testleiter*in. Maximal können 108 Punkte erreicht werden, wobei eine höhere Gesamtzahl eine schwerere Symptomatik beschreibt ³⁰.

3.4 Fragebögen

Die folgenden Fragebögen wurden den Proband*innen nach gemeinsamer Besprechung der Instruktionen im Anschluss an die Testungen im Institut mitgegeben. Sie wurden gebeten, diese in den nächsten zwei Wochen ausgefüllt zurückzusenden. Dazu erhielten die Proband*innen einen fertig frankierten und adressierten Briefumschlag.

3.4.1 Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS)

MSS ist eine Selbstbeurteilungsskala mit 48 Items zur Überprüfung manischer Symptome. Die Items bestehen aus verschiedenen Aussagen, denen die Proband*innen entweder mit „ja“ zustimmen oder mit „nein“ widersprechen können. Maximal können 48 Punkte erreicht werden, bei ≤ 14 Punkten wird kein Hinweis auf eine Manie gesehen ¹²⁷.

3.4.2 Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II)

BDI-II ist ein Inventar zur Selbstbeurteilung mit 21 Items von vierstufigen Aussagen und dient zur Erkennung von depressiven Symptomen. Zu jedem Thema werden die Proband*innen gebeten die Aussage anzukreuzen, die, bezogen auf die letzten zwei Wochen, ihre Stimmung am besten beschreiben. Maximal können 63 Punkte erreicht werden. Die Einstufung des Depressionsschweregrades kann Tabelle 2 entnommen werden ¹²⁸.

Tabelle 2: Auswertung BDI-II nach Cut-off-Scores

Schweregrad	Cut-off-Scores
Keine Depression	0-8
Minimale Depression	9-13
Leichte Depression	14-19
Mittelschwere Depression	20-28
Schwere Depression	>28

Anmerkung: Entsprechend der S3-Leitlinie zur Unipolaren Depression ¹²⁹

3.4.3 Apathie Evaluationsskala (AES)

Die AES ist ebenfalls eine Selbstbeurteilungsskala und überprüft mit 18 Items die Symptome einer Apathie. Dabei sollen die Proband*innen Aussagen über ihre Gefühle, Gedanken oder Verhalten auf einer vierstufigen Skala von „trifft gar nicht zu“ bis „trifft sehr zu“ zustimmen oder widersprechen. Diesen Fragebogen füllten die Proband*innen zeitnah nach der Testung rückblickend über die vergangenen vier Wochen aus. Der erreichbare Maximalwert liegt bei 72 Punkten, bei Werten < 38 Punkten wird kein Hinweis auf Apathie gesehen ^{130,131}.

3.4.4 Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease- Rating Scale (QUIP-RS)

Dieser Selbstbeurteilungsfragebogen untersucht Impulskontrollstörungen bei Parkinson-Patient*innen. Zu den Bereichen „Glücksspiele“, „Sex“, „Kaufen“, „Essen“, „Aufgaben durchführen/ Hobbies nachgehen“, „einfache Aktivitäten wiederholen“ und „Parkinson-Medikamente nehmen“ werden jeweils vier Fragen gestellt, bei denen die Patient*innen die Häufigkeit mit der die Gedanken oder das Verhalten auftritt auf einer fünfstufigen Skala von „nie“ bis „sehr oft“ angeben sollen. Für die vorliegende Arbeit wurde der Impulsive-Compulsive-Disorder-Gesamt-Score (ICD) bestehend aus den vier Domänen Glücksspiel, Sex, Kaufen und Essen verwendet. Dieser beträgt maximal 64 Punkte, als Cut-off Score für eine ICD sind ≥ 10 Punkte definiert ^{132,133}.

3.4.5 Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)

Anhand von 39 Items können mit diesem Selbstbeurteilungsfragebogen acht Domänen der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Parkinson-Patient*innen untersucht werden. Die Domänen lassen sich zusammenfassen als Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, emotionales Wohlbefinden, Stigmatisierung, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliches Unbehagen, aus welchen ein Gesamtscore gebildet werden kann. Der hierbei erreichte Wert entspricht dabei dem Prozentwert, um den das Ergebnis unter dem besten zu erreichendem Ergebnis liegt. Je niedriger der Wert, desto besser ist die Lebensqualität. Zum Beispiel bedeutet ein Wert von 25, dass die Lebensqualität um 25% schlechter als ein maximal möglicher Zustand ist. Abgefragt wurde der vergangene Monat ¹³⁴.

3.4.6 Domain-Specific Risk-Taking Scale (DOSPERT)

Der Selbstbeurteilungsfragebogen umfasst insgesamt 40 Items in fünf verschiedenen Domänen (finanzielle Entscheidungen, Gesundheit/Sicherheit, Freizeit, ethische Entscheidungen, soziale Entscheidungen) und dient zur Erfassung des Risikoverhaltens. Zu jeder Domäne werden Verhaltensweisen in Situationen genannt zu welchen die Proband*innen auf einer fünfstufigen Skala von „sehr unwahrscheinlich“ bis „sehr wahrscheinlich“ angeben können, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass sie die Aktivitäten oder das Verhalten ausführen würden. Maximal können 200 Punkte erreicht werden, der Score steigt mit zunehmendem Risikoverhalten ¹³⁵.

3.5 Selbsteinschätzung und Risikoverhalten im sozialen Kontext: computerisiertes Paradigma

Das verwendete computerisierte Paradigma ¹²² (geschrieben mit der Software z-Tree ¹³⁶) basiert auf einem Verfahren, welches ursprünglich zur Untersuchung von Unterschieden im

Risikoverhalten von Männern und Frauen von Niederle und Vesterlund (2007) beschrieben wurde. Das in unserer Studie verwendete Setting beruht auf der Studie von Florin et al. aus dem Jahre 2013⁹⁸. In dem Experiment lösen die Proband*innen Additionsaufgaben in vier Durchgängen und können durch richtige Lösungen beziehungsweise adaptive Entscheidungen eine kleine Summe Geld gewinnen. Dabei unterscheiden sich die Durchgänge in der Form der Entlohnung und des Wettbewerbs. Der Ablauf ist schematisch in Abbildung 3 dargestellt. Zunächst besteht keine Konkurrenz zwischen den Teilnehmer*innen, im nächsten Durchgang wird die Aufgabe als Wettbewerb gelöst und im weiteren Verlauf können die Proband*innen selbst entscheiden, nach welchem System sie entlohnt werden möchten, was uns die Möglichkeit bot zu untersuchen, ob sich die Patient*innen vor und nach einer STN-THS im Hinblick des Risikoverhaltens anders entschieden haben. Die Aufgabe besteht darin, dass die Proband*innen fünf zweistellige Zahlen miteinander addieren. Dabei dürfen sie keinen Taschenrechner verwenden, jedoch Notizen auf einem Blatt Papier machen, wenn sie dies möchten. Die Zahlen erscheinen zufällig und werden nebeneinanderstehend präsentiert. Der/die Proband/in gibt das Ergebnis in das Kästchen ein und sobald er/sie die Eingabe bestätigt, erscheint eine neue Rechenaufgabe. Die richtigen Ergebnisse werden am unteren Bildschirmrand gezählt. Es steht den Proband*innen frei, ob sie den Computer (Lenovo Laptop ThinkPad L560, Bildschirmgröße 15 Zoll) mit der Maus oder dem Touchpad bedienen. Nach der Anleitung und einem Probedurchlauf von einer Minute, haben die Teilnehmer*innen fünf Minuten Zeit, so viele Aufgaben wie sie schaffen zu lösen. Das Experiment wird jeweils mit vier Proband*innen gleichzeitig durchgeführt, die gemeinsam um einen Tisch herumsitzen, sodass sie sich gegenseitig sehen können, aber nicht die Aktivität oder Performance der anderen Teilnehmer*innen. Jede/r Teilnehmer/in ist darüber informiert, dass die anderen Proband*innen ebenfalls die Diagnose eines IPS haben, jedoch nicht über deren Therapie. Während des Experimentes dürfen sich die Proband*innen nicht miteinander unterhalten.

Runde 1 – Stückentlohnung: In dieser Runde erhalten die Teilnehmer*innen jeweils für jede richtig gelöste Aufgabe 0,50€ unabhängig von den Ergebnissen der anderen Teilnehmer*innen.

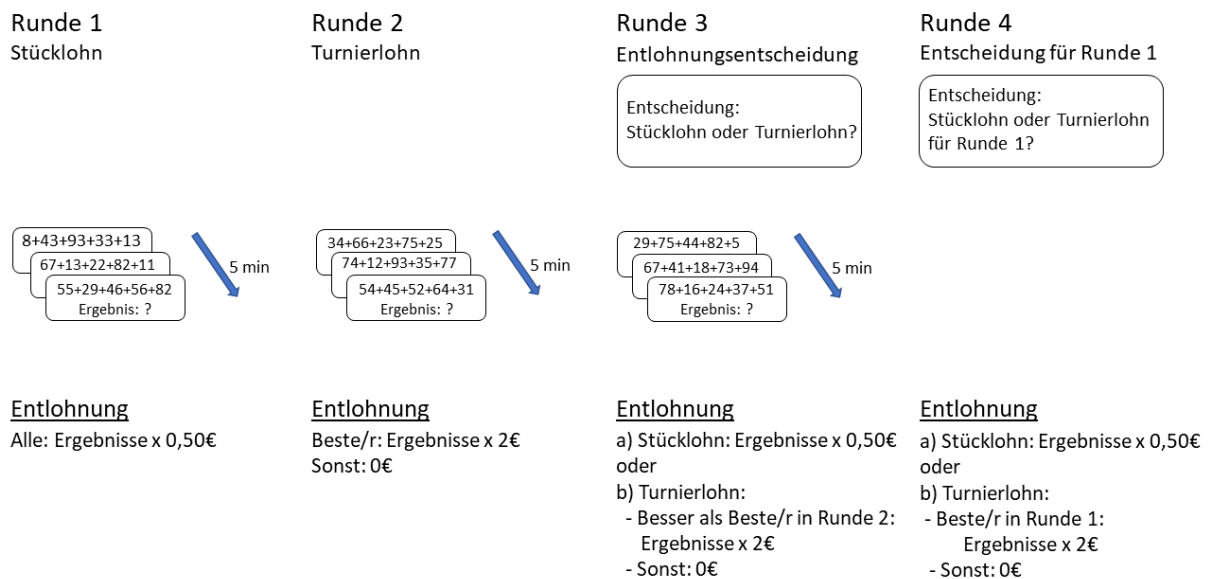
Runde 2 – Turnierentlohnung: In dieser Runde erhalten die Teilnehmer*innen 2€ für jede richtig gelöste Aufgabe, jedoch nur, wenn sie die meisten richtigen Antworten aus der Gruppe haben. Die anderen Teilnehmer*innen gehen leer aus. Die Proband*innen erhalten nur ihr eigenes Ergebnis, die Ergebnisse der Mitspieler*innen bleiben ihnen unbekannt.

Runde 3 – prospektive Wahl: In dieser Runde können die Teilnehmer*innen prospektiv entscheiden, ob sie für den kommenden Durchlauf nach der Stückentlohnung oder Turnierentlohnung belohnt werden wollen. Wählen die Teilnehmer*innen die Stückentlohnung,

erhalten sie für jede richtige Antwort 0,50€. Wird die Turnierentlohnung gewählt, erhält der/die Teilnehmer/in für jede richtige Antwort 2€, wenn er/ sie mehr richtige Antworten gibt, als die anderen Teilnehmer*innen in der Runde 2 hatten. Die Ergebnisse werden also nicht mit den Ergebnissen aus der dritten Runde verglichen. Auf diesem Weg wird erreicht, dass die Proband*innen, die die Turnierentlohnung wählen, mit Proband*innen verglichen werden, die ihre Anzahl richtiger Ergebnisse ebenfalls unter Turnierbedingungen erreicht haben. Außerdem ist somit die Entscheidung jedes/r Teilnehmers/in individuell und unabhängig von Vermutungen über die Entscheidungen der anderen Teilnehmer*innen.

Runde 4 – retrospektive Wahl: In dieser Runde müssen keine Aufgaben mehr gelöst werden, stattdessen können die Teilnehmer*innen retrospektiv wählen, ob sie für Stückentlohnungs-Runde 1 weiterhin mit der Stückentlohnung oder mit der Turnierentlohnung bezahlt werden möchten. Wird diese Runde zufällig für die Bezahlung ausgewählt, errechnet sich die Entlohnung aus den richtigen Ergebnissen der ersten Runde. Die Anzahl der eigenen richtigen Ergebnisse von Runde 1 wird nochmal auf dem Bildschirm angezeigt, bevor der/die Teilnehmer/in eine Entscheidung fällt. Wählt der/die Teilnehmer/in die Turnierentlohnung, erhält er/sie 2€, wenn er/sie die meisten richtigen Ergebnisse in Runde 1 hatte. Hatte er/sie diese nicht, geht der/die Teilnehmer/in in dieser Runde leer aus. Im Falle eines Unentschiedens wird der/die Gewinner/in zufällig ausgewählt. Weder in Runde 3 noch 4 beeinflusst die Entscheidung eines/r Teilnehmers/in die Bezahlung der anderen Teilnehmer*innen, noch ist sie abhängig von den Entscheidungen der anderen Teilnehmer*innen. Im Anschluss werden alle Proband*innen gebeten, für die Runden 1 und 2 anzugeben, auf welchem Rang sie sich im Vergleich zu den anderen Teilnehmer*innen vermuten. In diesen beiden Runden haben alle Teilnehmer*innen unter dem gleichen Entlohnungsschema gerechnet, sodass die gleichen Bedingungen bestehen. Jede/r Proband/in kann sich auf den Plätzen 1-4 einordnen und erhält 1€ für jedes richtige Einschätzen. Platz 1 bedeutet hierbei, dass der/die Teilnehmer/in die meisten richtigen Ergebnisse hat, Platz 4 die wenigsten.

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Paradigmas



Anmerkung: Darstellung der verschiedenen Entlohnungsmodalitäten der unterschiedlichen Runden. Detaillierte Erläuterungen sind im Text nachzulesen. Modifiziert nach Florin et al. (2013)

Die Proband*innen erhalten nach der Testung nur das Geld aus einer zufällig ausgewählten Runde. Dadurch wird verhindert, dass die Entscheidungen durch vorherige Ergebnisse beeinflusst werden.

3.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS-Statistics (Version 26) und Matlab R2019b. Für die metrischen Daten wurde der Mittelwert und dessen Standardabweichung berechnet sowie nach durchgeführter Testung auf Normalverteilung entweder der t-Test für verbundene Stichproben bei Normalverteilung oder der Wilcoxon-Test bei nicht gegebener Normalverteilung durchgeführt. Für die Ergebnisse wurden jeweils die Signifikanz und die Differenz der Mittelwerte angegeben. Als Grenze für das Signifikanzniveau wurde $\leq 5\%$ ($p=0,05$) festgelegt.

Für die Testung auf Normalverteilung wurden die Differenzen der Daten zwischen den beiden Testzeitpunkten mittels Shapiro-Test untersucht. Die Ergebnisse sowie die daraus folgenden Tests zum Vergleich der Mittelwerte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Testung auf Normalverteilung

Variablen	Ergebnis Shapiro-Test		Daraus folgender Test
	normalverteilt	Signifikanz	
LEDD	ja	0,841	t-Test für abhängige Stichproben
DA	ja	0,064	t-Test für abhängige Stichproben
UPDRS	ja	0,374	t-Test für abhängige Stichproben
MMST	ja	0,148	t-Test für abhängige Stichproben
PANDA	ja	0,626	t-Test für abhängige Stichproben
DRS	nein	0,001	Asymptotischer Wilcoxon-Test
MSS	ja	0,095	t-Test für abhängige Stichproben
AES	ja	0,116	t-Test für abhängige Stichproben
BDI-II	nein	0,001	Asymptotischer Wilcoxon-Test
PDQ39	ja	0,724	t-Test für abhängige Stichproben
DOSPERT	nein	0,001	Asymptotischer Wilcoxon-Test
QUIP-RS	ja	0,255	t-Test für abhängige Stichproben
Baseline Ergebnisse	nein	0,005	Asymptotischer Wilcoxon-Test
Paradigma			
3MFU Ergebnisse	ja	0,199	t-Test für abhängige Stichproben
Paradigma			

Anmerkung: LEDD = Levodopa equivalent daily dosis, DA = Dopaminagonisten, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MMST = Mini Mental Status Test, PANDA = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, DRS = Dementia Rating Scale (nach Mattis), MSS = Manie-Selbstbeurteilungsskala, AES = Apathie Evaluationsskala, BDI-II = Beck-Depressions-Inventar II, PDQ39 = Parkinson's Disease Questionnaire, DOSPERT = Domain-Specific Risk-Taking Scale, QUIP-RS = Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale, 3MFU = 3-Monats-Follow-Up

Die nominalen und ordinalen Daten aus dem Paradigma wurden in Häufigkeiten angegeben. Für die Berechnung der Signifikanz wurde der McNemar- bzw. McNemar-Bowker-Test verwendet. Auch hier galt das Signifikanzniveau von $p=0,05$. Für die Korrelationen des DOSPERT und Paradigma (Tabelle 9) sowie der Abhängigkeit der Entscheidung für ein Entlohnungssystem von der vorherigen Performance (Tabelle 8) wurde der Eta-Koeffizient berechnet und für diesen die Signifikanz mittels univariater Varianzanalyse.

Auf Post-Hoc-Analysen wurden aufgrund der mangelnden Signifikanz verzichtet.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobencharakterisierung

Es wurden Daten von insgesamt 20 STN-THS-Proband*innen präoperativ erhoben, wovon jedoch drei Proband*innen an den postoperativen Untersuchungen nicht mehr teilnehmen wollten und somit als Dropouts verzeichnet wurden. Zum Baselinezeitpunkt waren die Patient*innen zwischen 53 und 74 Jahre alt und durchschnittlich seit 95,18 Monaten an dem IPS erkrankt. Die Einteilung nach Hoehn & Yahr zeigte, dass sich die Mehrheit (82,4%) der Patient*innen in Stadium 2 befanden. Eine Minderheit befand sich in Stadium 2,5 (5,9%) und Stadium 3 (11,8%). Sie hatten in ihrem Leben im Schnitt 14,71 Jahre Bildung erfahren, inklusive Schul- und Berufsausbildung. Die Ergebnisse der Erhebung der parkinsonspezifischen Parameter, Untersuchung der Neurokognition sowie Auswertung der Fragebögen sind in Tabelle 4 dargestellt und in den einzelnen Unterkapiteln detailliert erläutert.

Tabelle 4: Stichprobencharakterisierung

	<i>M</i> ± <i>SD</i> Baseline	<i>M</i> ± <i>SD</i> 3MFU
<i>Soziodemografie</i>		
Alter (Jahre)	64,82 ± 7,51	
Bildungsjahre	14,71 ± 2,89	
<i>Parkinsonspezifische klinische Parameter</i>		
Erkrankungszeit (Monate)	95,18 ± 53,21	
LEDD (mg)	908,559 ± 314,388	359,422 ± 164,171
DA (mg)	149,333 ± 109,330	81,533 ± 63,016
UPDRS Teil III	27,86 ± 6,80	25,07 ± 6,81
<i>Neurokognition</i>		
MMST	28,24 ± 1,48	28,18 ± 1,63
PANDA	23,24 ± 4,74	23,76 ± 5,79
DRS	139,81 ± 3,12	140,69 ± 5,86
<i>Impulsivität und Risikoverhalten</i>		
QUIP-RS	8,29 ± 7,42	8,46 ± 6,67
DOSPERT	73,54 ± 13,87	84,15 ± 34,69
<i>Manie, Apathie, Depression und Lebensqualität</i>		
MSS	4,57 ± 4,94	4,71 ± 4,41
AES	30,21 ± 6,34	30,79 ± 10,89
BDI-II	7,31 ± 4,39	9,92 ± 9,39
PDQ-39	21,89 ± 19,44	17,84 ± 16,07

Anmerkung: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Stichprobengröße, mg= Milligramm, 3MFU = 3-Monats-Follow-Up, LEDD = Levodopa equivalent daily dosis, DA = Dopaminagonisten, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MMST = Mini Mental Status Test, PANDA = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, DRS = Dementia Rating Scale (nach Mattis), QUIP-RS = Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale, DOSPERT = Domain-Specific Risk-Taking Scale, MSS = Manie-Selbstbeurteilungsskala, AES = Apathie Evaluationsskala, BDI-II = Beck-Depressions-Inventar II, PDQ39 = Parkinson's Disease Questionnaire

4.1.1 Medikamentöse Therapie und UPDRS

Neben dem Ziel der Verbesserung der motorischen Symptomatik soll mit der THS auch eine Reduktion der medikamentösen Therapie, insbesondere der L-Dopa -Dosis, erreicht werden. Zu beiden Zeitpunkten wurde die medikamentöse Einstellung der Patient*innen abgefragt und daraus die LEDD und die DA errechnet¹³⁷. Der Vergleich der durchschnittlichen Dosis bestätigt eine signifikante Reduktion sowohl der LEDD ($\Delta M = 549,171\text{mg}$; $p = 0,000$) als auch der DA ($\Delta M = 67,8\text{mg}$; $p = 0,008$) und zeigt somit die in vielen Studien belegte positive Wirkung der STN-THS auf die Medikamenteneinnahme. Eine signifikante Verbesserung der Motorik konnte für unsere Proband*innen, zumindest hinsichtlich des UPDRS-III Score ($\Delta M = 2,79$; $p = 0,200$), nicht dokumentiert werden.

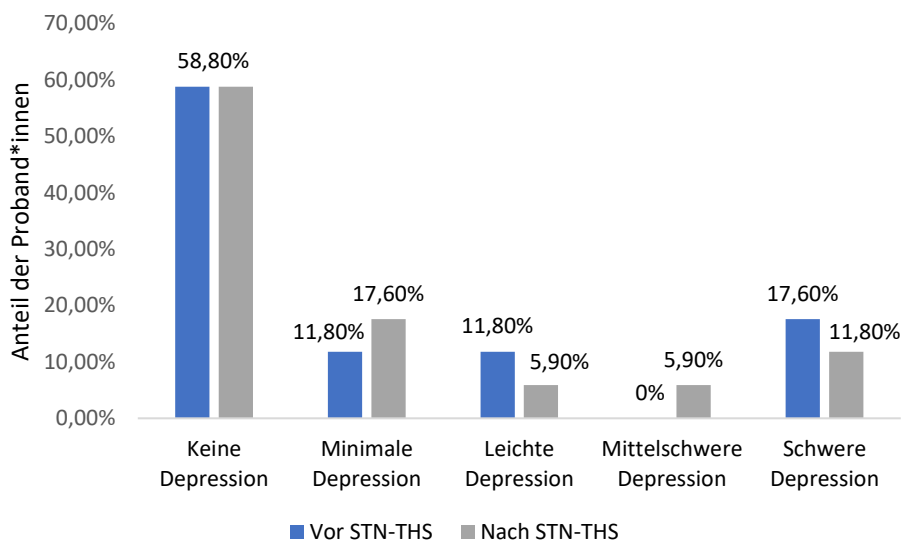
4.1.2 Neurokognition

Zur Testung der kognitiven Funktionen mit Fokus auf eine mögliche Demenz wurden die DRS nach Mattis, der MMST und der PANDA durchgeführt. Weder im MMST ($\Delta M = 0,06$; $p = 0,878$), noch im PANDA ($\Delta M = -0,52$; $p = 0,660$) oder der DRS ($\Delta M = -0,88$; $p = 0,139$) konnte eine Veränderung der durchschnittlichen kognitiven Leistung ausgemacht werden. Somit hat die STN-THS in der vorliegenden Kohorte keinen Einfluss auf die globale kognitive Leistung. Bei Betrachtung der individuellen Ergebnisse kommt es zu geringfügigen ungerichteten nicht-signifikanten Schwankungen, welche sich in einer Vergrößerung der Standardabweichung beim PANDA und in der DRS darstellen.

4.1.3 Affektive Symptomatik: Manie, Depression, Apathie und Lebensqualität

Für die Testung auf Veränderungen im Bereich Manie, Depression, Apathie und Lebensqualität füllten die Patient*innen die entsprechenden Fragebögen MSS, BDI-II, AES und PDQ-39 aus. In der vorliegenden Proband*innenkohorte konnte keine Veränderung im Bereich der Manie ($\Delta M = -0,14$; $p = 0,908$) gesehen werden. Den Cut-Off-Wert von >14 Punkten erzielten zu beiden Testzeitpunkten jeweils ein/e unterschiedliche/r Proband/in. Auch im Bereich der Apathie ($\Delta M = -0,58$; $p = 0,851$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Baseline und 3MFU-Testung. Zum ersten Testzeitpunkt lagen zwei und zum Verlaufszeitpunkt drei Proband*innen über dem Cut-Off-Score von >38 Punkten. Die durchschnittliche Punktzahl des BDI-II deutet eine nicht signifikante Veränderung ($\Delta M = -2,61$; $p = 0,342$) in Richtung einer Verschlechterung der depressiven Symptomatik an. Die gruppierten Ergebnisse nach den Cut-off-Scores zeigen jedoch eine Entwicklung mit deskriptiver, nicht signifikanter (Wilcoxon: $p = 0,887$) Abnahme der Häufigkeit der ausgeprägteren depressiven Symptomatik wie in Abbildung 4 dargestellt. Im Bereich der Lebensqualität ($\Delta M = 4,05$; $p = 0,170$) zeigt sich deskriptiv eine Verbesserung, welche jedoch nicht signifikant messbar war und somit lediglich als Hinweis gedeutet werden kann.

Abbildung 4: Häufigkeiten der Depressionsschweregrade im BDI-II prä- und postoperativ



Anmerkung: STN= Nucleus Subthalamicus, THS= Tiefe Hirnstimulation

4.1.4 Fragebögen zum Risikoverhalten und zur Impulsivität

Das Risikoverhalten und die Impulsivität wurde in den Fragebögen DOSPERT und QUIP-RS abgefragt. Durch die STN-THS ließ sich mit dem ICD-Gesamt-Score des QUIP-RS ($\Delta M = 0,07$; $p = 0,962$) keine Veränderung der Impulsivität nachweisen. Auffällig war, dass bereits zum Baselinezeitpunkt 38,5% der Proband*innen den Cut-Off-Score von ≥ 10 Punkten erreichten. Auch die Ergebnisse des DOSPERT ($\Delta M = -10,61$; $p = 0,328$) ergaben keine signifikante Veränderung, jedoch fiel eine deskriptive Vergrößerung des Mittelwerts in der postoperativen Untersuchung auf. Bei genauerer Betrachtung der individuellen Ergebnisse zeigte sich, dass diese Veränderung durch eine enorme Differenz einer/s einzelnen Probandin/en (Baseline: 56/200, 3MFU: 179/200) bewirkt wurde.

4.2 Untersuchung des Risikoverhalten und der Selbsteinschätzung in einem sozialen Kontext

Die Proband*innen lösten zu beiden Testzeitpunkten Additionsaufgaben in jeweils drei Runden. Die durchschnittliche Anzahl richtiger Ergebnisse ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl der richtig gelösten Additionsaufgaben

	<i>M±SD</i> Baseline	<i>M±SD</i> 3MFU
Runde 1	5,36 ± 4,254	5,86 ± 4,294
Runde 2	6,79 ± 4,458	6,43 ± 4,090
Runde 3	5,00 ± 3,922	4,86 ± 3,592

Anmerkung: M= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Zwischen der ersten und zweiten Runde gab es weder zur Baselinetestung ($\Delta M = -1,43$; $p = 0,085$) noch zum 3MFU ($\Delta M = -0,57$; $p = 0,218$) eine signifikante Zunahme der richtigen Ergebnisse.

4.2.1 Risikoverhalten

Für die Untersuchung des Risikoverhaltens wurden die Entscheidungen der Proband*innen, nach welchem Verfahren sie in der dritten Runde entlohnt werden wollen (tatsächliche Entscheidung), mit der für die/den jeweilige/n Proband/in optimalen Entscheidung verglichen. Die optimale Entscheidung wurde mit Matlab anhand der individuellen Ergebnisse im Vergleich zu allen Proband*innen der STN-THS-Kohorte berechnet, sodass diese unabhängig von der Leistungsstärke der jeweiligen Vierergruppe war. Unter Betrachtung der Frage, ob die Proband*innen die für sich richtige (adaptives Risikoverhalten) oder falsche (nicht adaptives Risikoverhalten) Entscheidung trafen, zeigte sich, dass alle Proband*innen, die sich bereits vor der STN-THS korrekt entschieden hatten, dies auch nach der STN-THS taten. Von den Proband*innen, die sich bei der ersten Testung falsch entschieden, trafen zwei (28,75%) nach der STN-THS die richtige Entscheidung. Bei dem 3MFU trafen somit insgesamt mehr Proband*innen eine richtige Entscheidung. Tabelle 6 zeigt die genauen Häufigkeiten der getroffenen Entscheidungen.

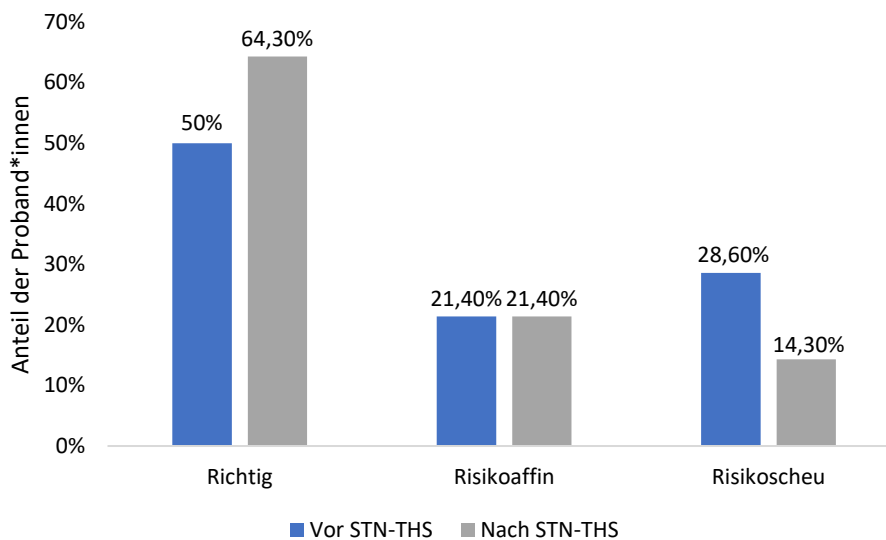
Tabelle 6: Bewertung der Entscheidung vor und nach STN-THS

		Entscheidung nach STN-THS		Gesamt
		adaptives Risikoverhalten	nicht adaptives Risikoverhalten	
Entscheidung vor STN-THS	adaptives Risikoverhalten	7	0	7
	nicht adaptives Risikoverhalten	2	5	7
	Gesamt	9	5	

Anmerkung: STN = Nucleus Subthalamicus, THS = Tiefe Hirnstimulation. Exakte Signifikanz (2-seitig) nach McNemar = 0,500

Zur genaueren Betrachtung des Risikoverhaltens wurde das nicht adaptive Risikoverhalten weiter nach dem Kriterium aufgeschlüsselt, ob die Antwort zu risikoaffin oder zu risikoscheu war. Proband*innen, deren optimale Entscheidung der Stücklohn gewesen wäre, die sich jedoch für die Turnierentlohnung entschieden hatten, wurden als risikoaffin eingestuft. Proband*innen, die den Stücklohn wählten, sich aber besser für die Turnierentlohnung entschieden hätten, wurden als risikoscheu bewertet. Dabei zeigte sich, dass alle Proband*innen, die sich bei der Baselinetestung risikoaffin entschieden hatten, es im 3-Monats-Follow-Up wieder taten, jedoch von den Proband*innen, welche sich zuvor risikoscheu entschieden hatten, die Hälfte zum zweiten Testzeitpunkt richtig entschieden. Wie die Abbildung 5 zeigt, gab es keine Zunahme an risikoaffineren Entscheidungen. Tabelle 7 zeigt das Risikoverhalten der einzelnen Proband*innen zu beiden Zeitpunkten im Detail. Somit liefern die aktuellen Ergebnisse keinen Anhalt für eine Zunahme der Risikobereitschaft nach STN-THS.

Abbildung 5: Häufigkeiten der Entscheidungen



Anmerkung: STN= Nucleus Subthalamicus, THS= Tiefe Hirnstimulation

Tabelle 7: Individuelle Veränderungen des Risikoverhaltens

		Entscheidung nach STN-THS			Gesamt
		adaptives Risikoverhalten	Risikoaffin	Risikoscheu	
Entscheidung vor STN-THS	adaptives Risikoverhalten	7	0	0	7
	Risikoaffin	0	3	0	3
	Risikoscheu	2	0	2	4
	Gesamt	9	3	2	14

Anmerkung: STN = Nucleus Subthalamicus, THS = Tiefe Hirnstimulation. Asymptotische Signifikanz nach McNemar-Bowker = 0,157

Zur Klärung der Frage, ob die Entscheidung für die Turnierentlohnung mit der Performance in der vorherigen Runde zusammenhängt, wurden die Anzahl der richtigen Ergebnisse aus Runde 2 mit der Entscheidung des Entlohnungssystem für Runde 3 korreliert. Wie Tabelle 8 zeigt, konnte nur eine sehr geringe, nicht signifikante Abhängigkeit der Entscheidung von der vorherigen Performance beobachtet werden.

Tabelle 8: Abhängigkeit der Entscheidung für ein Belohnungssystem bezüglich der vorherigen Performance

	Wert der Abhängigkeit ^a	Signifikanz ^b
Baseline	0,379	0,181
3-Monats-Follow-Up	0,335	0,242

Anmerkung: ^a= Eta-Koeffizient, ^b= Signifikanz des Eta-Koeffizienten

Der Gesamtscore der DOSPERT Skala wurde mit dem Risikoverhalten (adaptives Risikoverhalten, risikoaffin, risikoscheu) des Paradigmas korreliert. Dabei zeigte sich eine sehr geringe Abhängigkeit ohne Signifikanz des Risikoverhaltens bezüglich des Scores auf der DOSPERT Skala. Tabelle 9 zeigt die Korrelation für beide Testzeitpunkte.

Tabelle 9: Abhängigkeit des Risikoverhaltens im Paradigma bezüglich des Gesamtscores auf der DOSPERT Skala

	Wert der Abhängigkeit ^a	Signifikanz ^b
Baseline	0,276	0,729
3-Monats-Follow-Up	0,310	0,634

Anmerkung: ^a= Eta-Koeffizient, ^b= Signifikanz des Eta-Koeffizienten

4.2.2 Selbsteinschätzung

Zur Untersuchung der Selbsteinschätzung und der Frage, ob die STN-THS zu einer Selbstüberschätzung führt, wurden die Proband*innen gebeten, sich auf den Rängen 1-4 im Vergleich zu den anderen Teilnehmer*innen der Vierergruppe einzuschätzen. Auch für diese Aufgabe wurde der individuell optimale Rang im Vergleich zu allen Proband*innen ermittelt, sodass der Faktor der Gruppenstärke für eine einzelne Gruppe verworfen werden konnte. Zur weiteren Aufschlüsselung wurde für beide Testzeitpunkte getrennt untersucht, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den geschätzten und optimalen Rängen vorlag. Dies war sowohl zum Zeitpunkt der Baselinetestung (McNemar-Bowker: $p=0,502$) als auch beim 3-Monats-Follow-Up (McNemar-Bowker: $p=0,400$) nicht der Fall.

Im nächsten Schritt wurde die Differenz zwischen dem tatsächlichen und dem optimalen Rang für alle Proband*innen berechnet und diese zu beiden Zeitpunkten verglichen. Anhand der vorliegenden Daten konnte keine signifikante Änderung der Selbsteinschätzung (Asymptotische Signifikanz nach Wilcoxon: $p=0,608$) festgestellt werden. Tabelle 10 zeigt die deskriptive Statistik der Differenz zwischen geschätztem und optimalem Rang. Ein positives Vorzeichen bedeutet hierbei, dass der/die Proband/in sich auf einem höheren Rang eingeschätzt hat, als sie optimalerweise getan hätte, er/sie sich somit selbstüberschätzt hat. Ein negatives Vorzeichen bedeutet eine Selbstunterschätzung.

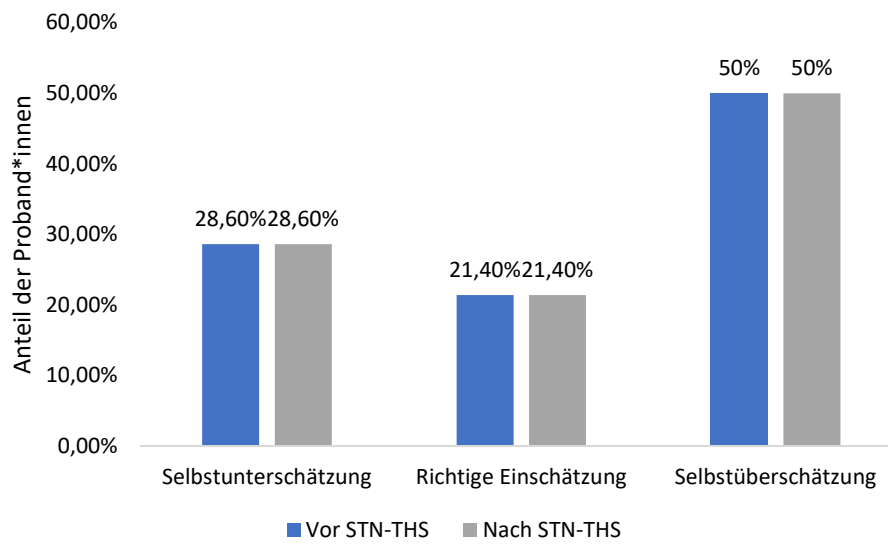
Tabelle 10: Deskriptive Statistik Selbsteinschätzung

	$M \pm SD$	Minimum	Maximum
Baseline Differenz	$0,07 \pm 1,39$	-3	2
3MFU Differenz	$0,21 \pm 1,12$	-2	2

Anmerkung: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, 3MFU = 3-Monats-Follow-Up, Asymptotische Signifikanz nach Wilcoxon $p=0,608$

In Abbildung 6 wurden die Selbsteinschätzungen nach Selbstüberschätzung, Selbstunterschätzung und korrekter Einschätzung gruppiert. Dabei wurde bereits eine Abweichung um einen Rang als nicht korrekt betrachtet. Wie in der Abbildung dargestellt, zeigt sich zu beiden Testzeitpunkten eine gleiche Häufigkeitsverteilung mit einer, unabhängig von der STN-THS, Neigung zur (leichten) Selbstüberschätzung bei der Hälfte der Proband*innen.

Abbildung 6: Gruppierte Darstellung der Häufigkeiten der Selbsteinschätzung



Anmerkung: STN= Nucleus Subthalamicus, THS= Tiefe Hirnstimulation

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung auf Veränderungen im Risikoverhalten bei IPS-Patient*innen vor und nach einer STN-THS, mit der Hypothese der zunehmenden Risikobereitschaft nach der STN-THS. Des Weiteren wurde die Selbsteinschätzung in Bezug auf die eigene Leistung im Vergleich zu anderen Teilnehmer*innen in Erwartung eines selbstüberschätzenden Verhaltens, welche durch die Durchführung einer STN-THS ausgelöst wurde, betrachtet. Diese Aspekte wurden anhand eines Computerparadigmas analysiert. Neben dem Paradigma wurden neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt. Es konnten in allen Aspekten keine Veränderungen aufgezeigt werden. Lediglich die medikamentöse Therapie konnte durch die STN-THS signifikant reduziert werden. Die jeweiligen Ergebnisse der einzelnen Bereiche werden im Folgenden detailliert diskutiert.

5.1.1 Neurokognition, Manie, Depression, Apathie

Zur Proband*innenkollektivbeschreibung wurde das Paradigma um eine neuropsychologische Testbatterie ergänzt. Diese wurde ebenfalls zu beiden Testzeitpunkten angewandt, sodass ein Vergleich vor und nach STN-THS durchgeführt werden konnte. Die Ergebnisse des MMST, PANDA und der DRS nach Mattis boten keinen Anhalt für ein neurokognitives Defizit mit Entwicklung einer Demenz. Auch in den Bereichen Manie und Depression zeigte dieses Proband*innenkollektiv prä- zu postoperative keine Veränderungen. Damit decken sich die vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen früherer Studien ^{2,78,138}. Die aktuelle Studienlage zeigt eine Zunahme der Apathie nach STN-THS ⁸³, welche für diese Proband*innen jedoch nicht bestätigt werden kann. Da es sich bei der Publikation von Zoon et al. (2020)⁸³ um eine Metaanalyse mit insgesamt über 1000 Patient*innen handelt, liegt die wahrscheinlichste Ursache in dieser Diskrepanz in der Größe dieses Proband*innenkollektivs.

5.1.2 Risikoverhalten

Der Aspekt des Risikoverhaltens wurde in dieser Studie anhand eines mathematisch basierten Computerparadigmas in einer sozialen Situation untersucht. Ergänzend füllten die Proband*innen den Fragebogen zur DOSPERT Skala ¹³⁵ aus, der ebenfalls die Neigung zu riskanten Entscheidungen und Verhalten testet. Zunächst wurden Einflussfaktoren auf die Performance der Proband*innen und die Entscheidung für ein Entlohnungssystem analysiert. In der ersten Runde wurden die Proband*innen nach dem Stücklohnprinzip und in der zweiten Runde nach dem Turnierlohnprinzip entlohnt. Der höhere Druck des Turnierprinzips und die bessere Vertrautheit mit der Aufgabe in der zweiten Runde ließen eine durchschnittlich größere Anzahl richtiger Ergebnisse erwarten. Diese Vermutung bestätigte sich jedoch nicht,

die Proband*innen erzielten weder in der Baselinetestung noch im 3MFU in der zweiten Runde signifikant mehr richtige Ergebnisse als in der ersten Runde. Zur Untersuchung des Einflusses der vorherigen Performance auf die Entscheidung für ein Entlohnungssystem wurden die Anzahl der richtigen Ergebnisse mit der Entscheidung für das Turnier- oder Stücklohnentlohnungssystem korreliert. Wie auch bei Florin et al. (2013)⁹⁸ zeigte sich dabei keine Abhängigkeit, sodass nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich Proband*innen mit einer besseren Performance eher für das Turnierentlohnungssystem entscheiden.

In der Untersuchung des Risikoverhaltens wurde erwartet, dass sich nach Durchführung der STN-THS mehr Proband*innen für die Turnierentlohnung entscheiden würden, obwohl ihrer Leistung entsprechend eine Stückentlohnung optimal gewesen wäre. Diese Entscheidungskonstellation wurde als „risikoaffin“ gewertet. In dem vorliegenden Experiment trafen jedoch zu beiden Untersuchungszeitpunkten dieselben drei Proband*innen eine risikoaffine Entscheidung. Es trafen keine weiteren Proband*innen eine risikoaffine Entscheidung, die sich vor der STN-THS anders entschieden hatten. Dies deckt sich insoweit mit den Ergebnissen von Brandt et al. (2015)⁹⁷, dass durch die Stimulation kein risikoaffineres Verhalten bewirkt wird. Als „risikoscheu“ wurden Entscheidungen für die Stückentlohnung, obwohl die Turnierentlohnung optimal wäre, gewertet. Unter Betrachtung der gegenteiligen Hypothese trafen von den ursprünglich vier Proband*innen, welche zum ersten Untersuchungszeitpunkt „risikoscheu“ wählten, nach der STN-THS nur noch zwei Proband*innen eine risikoscheue Entscheidung während die anderen zwei sich korrekt entschieden. Die Ergebnisse des Paradigmas auf den Aspekt des Risikoverhaltens deuten daher eher auf ein besseres Risikoverhalten hin, welches eine positive Nachricht für STN-THS-Patient*innen darstellt, da ein optimaleres Entscheidungsverhalten wünschenswert ist. Auch Boller et al. (2014)⁹⁶ konnten einen positiven Effekt der STN-THS auf das Entscheidungsverhalten unter Risiko feststellen. In einigen Studien wurde ein impulsiveres Entscheidungsverhalten in Form einer vorschnellen und damit öfters inkorrekten Entscheidung nachgewiesen^{3,4,94}. Zwar wurde in der vorliegenden Studie nicht die Zeit zur Entscheidung gemessen, jedoch konnte bei den Proband*innen keine Zunahme des inkorrekten Risikoverhaltens beobachtet werden. Diese Beobachtung bestätigt die Ergebnisse von Seinstra et al. (2016)⁹⁵. Florin et al. (2013)⁹⁸ konnten in ihrer Studie eine signifikant größere Risikobereitschaft bei Patient*innen mit STN-THS im Vergleich zu IPS-Patient*innen ohne STN-THS feststellen. Sie konkludierten daraus, dass die STN-THS die Ursache für die gesteigerte Risikobereitschaft sein müsse. Im prä- und postoperativen Vergleich, wie er dieser Studie zugrunde liegt, wurde diese Hypothese aus der Querschnittsuntersuchung nicht bestätigt. Mit Stichprobengrößen von 29 nicht-STN-THS und 30 STN-THS Patient*innen konnten Florin et al. (2013)⁹⁸ jedoch ein deutlich größeres Proband*innenkollektiv untersuchen und hatte somit mehr statistische Power, um auch kleine bis mittlere Effekte entdecken zu

können, sodass auch dies eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse sein könnte. Florin et al. (2013)⁹⁸ untersuchten zudem ein rein männliches Probandenkollektiv, während diese Studie ein gemischtes Proband*innenkollektiv eingeschlossen hat. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Männer generell zu einem riskanterem Risikoverhalten neigen als Frauen¹²². Da es sich in dieser Studie jedoch um verbundene Stichproben handelt, ist auch der Geschlechteranteil zu beiden Zeitpunkten gleich und hat damit keinen Einfluss auf das Ergebnis. Mehrere Autoren^{42,139–141} beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Dopamindosis und pathologischem Glückspiel beziehungsweise risikoaffinem Verhalten. Während in der Studie von Florin et al. (2013)¹²³ die Stichproben in etwa die gleiche LEDD aufwiesen, nahmen die Proband*innen in dieser Studie zum postoperativen Zeitpunkt eine signifikant niedrigere Dosis ein. Dies ist zwar ein gewünschter Effekt der STN-THS, da Dopamin selbst jedoch auch ein Faktor für risikobereiteres Verhalten sein kann, muss daher in Erwägung gezogen werden, dass sich die Einflussgrößen „LEDD“ und „STN-THS“ ausgleichen und somit ein möglicher Effekt der STN-THS verschleiert wurde.

Auch die Untersuchung mittels der DOSPERT Skala brachte keinen Hinweis auf eine Veränderung des Risikoverhaltens nach STN-THS. Die Korrelation des Gesamtscores der DOSPERT Skala mit dem Risikoverhalten im Paradigma ergab lediglich eine geringe Abhängigkeit. Dies spricht dafür, dass obwohl beide Instrumente das Risikoverhalten untersuchen, dennoch unterschiedliche Aspekte analysiert werden. Dies könnte damit zusammenhängen, dass es sich bei der DOSPERT Skala um einen Fragenbogen handelt und nicht um ein soziales Setting. Zwar spiegeln einige Items soziale Situationen wider, allerdings können deutliche Unterschiede zwischen von Proband*innen in Fragebögen angegebenen Verhalten und tatsächlichem Verhalten liegen¹⁴². Des Weiteren werden in der DOSPERT Skala neben finanziellen Risikoverhalten, wie es das Paradigma untersucht, weitere Domänen wie Gesundheit und ethische Entscheidungen mit einbezogen. Nach bestem Wissen gibt es keine anderen Studien, welche IPS-Patient*innen mit und ohne beziehungsweise vor und nach STN-THS mit der DOSPERT Skala untersuchen, sodass hier keine Einordnung in die Studienlage möglich ist.

Bei der Untersuchung auf ICDs lag ein großer Teil der Kohorte bereits zum präoperativen Zeitpunkt über dem Grenzwert. Dies deckt sich mit der Untersuchung früherer Studien, dass unter IPS-Patient*innen ICDs weit verbreitet sind, häufig als Folge der Dopamintherapie¹⁴³.

5.1.3 Selbsteinschätzung

Neben dem Risikoverhalten wurde die Einschätzung eigener Leistungen im direkten Vergleich zu den anderen Teilnehmern analysiert. Dazu wurden die geschätzten Ränge mit den optimalen Rängen der Proband*innen für beide Testzeitpunkte verglichen. Bei der Baselinetestung konnte dabei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, was sich mit

den Ergebnissen der Nicht-STN-THS-Proband*innen in der Studie von Florin et al. (2013)⁹⁸ deckt. In der vorliegenden Studie wurde erwartet, dass nach Durchführung der STN-THS die Proband*innen ihre Leistungen signifikant überschätzten und sich somit einen höheren Rang zuteilten, als sie es optimalerweise getan hätten. Dies ließ sich für unser Proband*innenkollektiv jedoch nicht bestätigen. Hier zeigt sich eine Diskrepanz zwischen der vorliegenden Arbeit und den Ergebnissen von Florin et al. (2013)⁹⁸, welche in ihrer Gruppe der STN-THS eine signifikante Differenz feststellten und daraus schlussfolgerten, dass die STN-THS zu einem selbstüberschätzenden Verhalten führt. Die Studienlage zur Thematik der Selbsteinschätzung bei IPS-Patient*innen und STN-THS-IPS-Patient*innen ist äußerst schwach, sodass kaum Einflussfaktoren für eine Selbstüberschätzung bekannt sind. Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Arbeit im Vergleich zu der von Florin et al. (2013)⁹⁸ könnten ebenfalls durch eine deutlich kleinere Stichprobengröße dieser Studie begründet sein. Möglicherweise könnte die dopaminerge Therapie ähnlich wie bei dem Risikoverhalten eine Rolle spielen.

Trotz nicht nachweisbarer Signifikanz zeigten sich deskriptive Differenzen zwischen den geschätzten und optimalen Rängen. Zur Betrachtung der Richtung dieser Abweichungen wurden für alle Proband*innen die Differenz der Ränge berechnet. Ein positiver Wert bedeutete, dass sich der/die Proband/in auf einem höheren Rang eingeschätzt hatte, als optimal für ihn berechnet wurde. Diese Konstellation wurde als Selbstüberschätzung bewertet, die Größe des Wertes spiegelte das Ausmaß der Selbstüberschätzung oder -unterschätzung wider. Eine negative Differenz wurde als Selbstunterschätzung bewertet. Dies zeigte, dass sich zu beiden Zeitpunkten die Hälfte der Proband*innen mindestens um einen Rang überschätzten, während sich 28,60% um mindestens einen Rang unterschätzten. Ob es sich hierbei um eine auffällige Tendenz zur Selbstüberschätzung bei IPS-Patient*innen handelt oder eine normale Einschätzungsungenauigkeit, lässt sich ohne den Vergleich mit gesunden Proband*innen nicht sagen. Daher handelt es sich hierbei möglicherweise auch um eine krankheitsbildunabhängige Beobachtung, die auf zu strenge Gruppierungskriterien zurückzuführen ist. Der Vergleich der durchschnittlichen Differenz zwischen Baseline- und 3MFU-Testung zeigte keine signifikante Veränderung. Für unser Proband*innenkollektiv lässt sich somit zumindest für den beobachteten Zeitraum nicht feststellen, dass die STN-THS zu einer gestörten Selbsteinschätzung führt.

5.2 Stärken der Studie

Bei der dieser Dissertation zugrundeliegenden Daten handelt es sich um die erste Studie, welche das Risikoverhalten und Selbsteinschätzung in einem sozialen Setting in einer longitudinalen Studie untersucht. Bereits in früheren Studien wurde das Risikoverhalten im prä/post Vergleich analysiert, jedoch ohne dabei die Proband*innen in einem Setting im

direkten Kontakt mit anderen Proband*innen zu beobachten. Florin et al. (2013)⁹⁸ nutzen zwar dasselbe Paradigma wie diese Studie, führten die Untersuchung jedoch nur als Querschnittstudie durch, sodass keine Kausalität zwischen Veränderungen im Risikoverhalten beziehungsweise der Selbsteinschätzung und der STN-THS dargestellt werden konnte. Somit konnte nicht ausgeschlossen werden, dass sich auch schon präoperative Unterschiede zwischen den Proband*innenkollektiven zeigten. Die Testinstrumente von Florin et al. (2013)⁹⁸ wurden zudem um eine umfangreiche neurokognitive und neuropsychologische Testbatterie ergänzt, welches eine detaillierte Charakterisierung der Stichprobe zuließ. Die Studienlage zum Einfluss der STN-THS auf die Selbsteinschätzung ist äußerst schwach, somit ist die vorliegende Arbeit als Weiterentwicklung der Studie von Florin et al. (2013)⁹⁸ eine der ersten untersuchenden Arbeiten dieser Thematik. Die Stärke dieser Arbeit liegt somit insbesondere in der innovativen Fragestellung und Methodik und kann für zukünftige Studien, welche sich mit der Thematik der Auswirkung der STN-THS auf das Risikoverhalten und die Selbsteinschätzung von IPS-Patient*innen befassen, als Ausgangspunkt zur Weiterentwicklung dienen.

5.3 Limitationen der Studie

Die Forschung zu den neuropsychiatrischen Auswirkungen der STN-THS hat in den letzten Jahrzehnten einige Ergebnisse erbracht, jedoch befindet sich die Betrachtung des Risikoverhaltens oder der Selbsteinschätzung im sozialen Kontext noch in den Anfängen. Somit weist auch die vorliegende Arbeit einige Limitationen auf, die im Folgenden diskutiert werden. Allem voran steht hier die Größe der Stichprobe. Die kleine Anzahl von n=17 ergab sich aus der geringen Menge an verfügbaren Patient*innen. Ursprünglich war ein Untersuchungszeitraum für die Baselinetestung von 12 Monaten mit einem Einschluss von vier STN-THS Proband*innen pro Monat geplant. Trotz der Ausweitung des Untersuchungszeitraums auf über zwei Jahre und die ergänzende Kooperation mit dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie des Universitätsklinikum Düsseldorf wurde dieses Ziel nicht erreicht. Dies ergab sich zum einen aus der geringeren Anzahl der in Frage kommenden Patient*innen mit dem STN als Zielpunkt, da an den beiden Zentren auch THS im GPi durchgeführt werden, als auch an dem kurzen Zeitfenster für die Baselinetestung in den zwei Wochen vor Durchführung der STN-THS. Zu diesem Zeitpunkt waren viele Patient*innen bereits in anderen Studien involviert oder hatten eine weite Anreise, sodass logistisch keine Einbindung möglich war. Durch die kleine Stichprobengröße war das Erreichen von statistischen Signifikanzen deutlich erschwert. Jedoch sind THS-Proband*innen schon immer eine eher schwer zu rekrutierende Population, die nicht mit der Population der nicht-THS-IPS-patient*innen verglichen werden kann und daher ist auch diese Kohorte präsentabel für eine THS Kohorte. Aus der erschwerten Rekrutierung von STN-THS-

Patient*innen ergab sich, dass an dem Paradigma jeweils drei nicht-STN-THS-Patient*innen und ein/e STN-THS-Patient/in teilnahm. Zwar waren die Proband*innen aufgefordert, sich nicht zu unterhalten, jedoch waren insbesondere zum 3MFU-Termin operationsbedingte optische Veränderungen, wie die Rasur des Kopfhaares, nicht immer zu vermeiden, sodass das Wissen um die verschiedenen Therapieformen einen Einfluss auf das Risikoverhalten gehabt haben könnte. Des Weiteren untersuchte das Paradigma das Risikoverhalten und die Selbsteinschätzung mittels mathematischer Aufgaben und einer monetären Belohnung. Die mathematischen Additionsaufgaben waren unabhängig vom Bildungsniveau lösbar, jedoch stellten sie nur eine spezielle Situation dar, in der sich die Proband*innen selbst einschätzen sollten. Daraus ergab sich die Möglichkeit eines Deckeneffekts: Ein/e Proband/in, der/die aufgrund beruflicher oder anderweitiger Erfahrungen wusste, dass er/sie besonders gut im Lösen mathematischer Aufgaben war, konnte sich in diesem Modell gar nicht selbstüberschätzen, da bei tatsächlichem Erreichen des optimalen Rangs 1 keine Steigerung in der Selbsteinschätzung mehr möglich war. Somit besteht die Möglichkeit, dass sich in anderen Bereichen eine gestörte Selbsteinschätzung zeigen würde, jedoch nicht in Bezug auf mathematische Fähigkeiten. Ähnliches gilt für die Untersuchung des Risikoverhaltens: Die Proband*innen erhielten im Stücklohn 0,50€ und in der Turnierentlohnung 2€ pro richtig gelöste Aufgabe (jedoch nur, wenn er/sie der/die Beste aus der Gruppe war). Dies ist ein gängiges Verfahren in der Forschung, theoretische Modelle gehen jedoch davon aus, dass sich Risikoverhalten erst bei größeren Summen verändert ¹⁴⁴. Dies hätte enorme Kosten erzeugt und wäre in der Umsetzung ethisch nur schwer vertretbar gewesen, da es zum Glückspiel verleiten könnte. Hinzu kommt, dass der Wert einer Geldmenge abhängig von dem individuellen Wohlhaben ist und somit auch bei größeren Mengen keinen einheitlichen Wert für alle Proband*innen ergeben hätte. Um das Risikoverhalten auch in anderen Bereichen als finanzielle Entscheidungen zu untersuchen, wurde die DOSPERT Skala mit hinzugezogen. Für diese gibt es keinen Cut-Off-Score, sodass zwar Veränderungen im Risikoverhalten untersucht werden konnten, jedoch keine Grenzwerte für risikoaffines oder risikoscheues Verhalten möglich waren. Dennoch handelt es sich bei der DOSPERT Skala um einen validierten Fragebogen ^{145,146}, sodass er trotz der genannten Einschränkung das Risikoverhalten der Proband*innen gut wiedergibt.

Wie schon in der Diskussion des Risikoverhaltens erwähnt, wurde die LEDD der Stichprobe signifikant zwischen der Baselinetestung und dem 3MFU reduziert. Da es sich hierbei um einen gewünschten Effekt der STN-THS handelt, ließ sich dies nicht vermeiden. Um den Einfluss von L-Dopa beziehungsweise DAs auf das Risikoverhalten auszuschließen, wäre eine Nicht-STN-THS-IPS-Kontrollgruppe notwendig, die ebenfalls eine entsprechende Reduktion der LEDD aufweist. Da es sich bei dem IPS um eine progrediente neurodegenerative

Erkrankung handelt, wäre jedoch die Reduktion der Medikamente ohne alternative Therapie ethisch fragwürdig.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der STN-THS auf das Risikoverhalten und die Selbsteinschätzung drei Monate nach der Operation. Dadurch sind keine Aussagen zu Langzeitfolgen möglich und es ist nicht auszuschließen, dass sich die Proband*innen zu diesem Zeitpunkt noch in der Phase der Eingewöhnung an die neue Situation und möglicherweise auch noch in der Anpassung der Stimulationsparameter befinden. Die Studie, in welche die vorliegende Arbeit eingebettet ist, untersucht neben dem 3MFU auch ein 12-Monats-Follow-Up, welches weitere Auskunft über später auftretende Auswirkungen geben wird. Die Ergebnisse sind noch ausstehend.

5.4 Klinische Implikationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind im klinischen Kontext zunächst erfreulicher Art. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen der STN-THS auf das Risikoverhalten oder die Selbsteinschätzung festgestellt und auch in den Bereichen der dementiellen oder psychiatrischen Symptomatik wurden keine Verschlechterungen nachgewiesen. Somit erzielte die STN-THS in dieser Patient*innengruppe ihre gewünschte Wirkung auf die Kardinalsymptome des IPS ohne dabei gravierende Auswirkungen auf das Sozialverhalten der Patient*innen zu haben. Die Entscheidung für eine Operation am Gehirn ist für die meisten Patient*innen sicherlich mit vielen Ängsten verbunden, sodass die hier gewonnen Erkenntnisse zu der Aufklärung beitragen können. Der Einsatz neurochirurgischer Therapien bietet für viele IPS-Patient*innen Chancen auf eine verbesserte Lebensqualität, wenn die medikamentösen Optionen ausgeschöpft sind. Trotzdem dürfen unerwartete Wirkungen nicht unterschätzt werden und die weitere Beobachtung und Untersuchung dieser sind essenziell für den optimalen Therapieerfolg. Diese Arbeit ist aufgrund ihrer Stichprobengröße und der damit verbundenen geringen Power als Ausgangsstudie für weitere Forschung anzusehen und bietet einen Ansatzpunkt für zukünftige Studien.

5.5 Fazit und Ausblick

Die Fragen nach Auswirkungen der STN-THS auf das Risikoverhalten und die Selbsteinschätzung konnten in der vorliegenden Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Für das untersuchte Proband*innenkollektiv ließen sich keine Auswirkungen in den genannten Bereichen, noch in den Bereichen der Manie, Depression, Demenz oder Apathie feststellen, jedoch konnte die LEDD signifikant reduziert werden. Dies ist eine positive Botschaft für die Patient*innen und gibt Hoffnung, dass mit der tiefen Hirnstimulation eine effektive und nebenwirkungsarme Therapieoption entwickelt wurde. Die Dissertation untersucht eine bisher wenig erforschte Thematik, welche jedoch für die Patient*innen von großer Alltagsrelevanz ist.

Zur Bestätigung der hier gewonnenen Ergebnisse sind weitere Untersuchungen mit einer deutlich größeren Fallzahl erforderlich. Dies wäre insbesondere durch eine multizentrische Studie möglich, da so die notwendige Gruppengröße besser gewährleistet werden kann. Zur Abklärung von erst später auftretenden Folgen ist eine Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraums auf mehrere Monate oder Jahre nach dem Eingriff notwendig. Um auszuschließen, dass dabei auftretende Beobachtungen nicht in der Natur des IPS liegen, sollte neben der STN-THS-Proband*innenkohorte auch eine Kontrollkohorte aus IPS-Patient*innen ohne STN-THS untersucht werden. Idealerweise würde das Paradigma um weitere Instrumente ergänzt, die das Risikoverhalten und die Selbsteinschätzung in verschiedenen Lebensbereichen weiter untersuchen. Diese Untersuchungen sind allerdings aufwendig und ohne eine entsprechende personelle und finanzielle Unterstützung kaum zu leisten. Dennoch ist eine weitere Forschung auf diesem Gebiet für die Begleitung und Aufklärung von Patient*innen und Angehörigen unabdingbar.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 67–81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70291-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70291-6).
- 2 Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2006; **5**: 578–88. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70475-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70475-6).
- 3 Cavanagh JF, Wiecki TV, Cohen MX, et al. Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nat Neurosci* 2011; **14**: 1462–67. <https://doi.org/10.1038/nn.2925>.
- 4 Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 2007; **318**: 1309–12. <https://doi.org/10.1126/science.1146157>.
- 5 Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones, 1817.
- 6 Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, Rougemont J de. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987; **50**: 344–46. <https://doi.org/10.1159/000100803>.
- 7 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. (Kurzfassung), 2016.
- 8 Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; **113**: 61–69. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0061>.
- 9 Christine CW, Aminoff MJ. Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: Prognostic and therapeutic relevance. *The American Journal of Medicine* 2004; **117**: 412–19. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.03.032>.
- 10 Nerius M, Fink A, Doblhammer G. Parkinson's disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. *Acta Neurol Scand* 2017; **136**: 386–92. <https://doi.org/10.1111/ane.12694>.
- 11 Campenhausen S von, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 2005; **15**: 473–90. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>.
- 12 Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2019; **18**: 459–80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X).

- 13 Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; **68**: 384–86. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>.
- 14 Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *Journal of Clinical Epidemiology* 2002; **55**: 25–31. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00425-5](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00425-5).
- 15 Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016; **139** **Suppl 1**: 318–24. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>.
- 16 Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; **52**: 63–66. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.1.63>.
- 17 Stamey W, Jankovic J. Shoulder pain in Parkinson's disease. *Age (years)* 2007; **64**: 41–83.
- 18 Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 57–64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X).
- 19 Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. United States, 2011 Nov.
- 20 Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol* 2013; **7**: 193–224. <https://doi.org/10.1111/jnp.12028>.
- 21 Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; **24**: 2175–86. <https://doi.org/10.1002/mds.22589>.
- 22 Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2008; **23**: 1889–96. <https://doi.org/10.1002/mds.22246>.
- 23 Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **67**: 492–96. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.4.492>.
- 24 Siddiqui M, Rast S, Lynn M, Auchus A, Pfeiffer R. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a comprehensive symptom survey. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; **8**: 277–84. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(01\)00052-9](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(01)00052-9).
- 25 Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007; **69**: 333–41. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000266593.50534.e8>.
- 26 Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 181–84.

- 27 Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; **56**: 33–39. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.1.33>.
- 28 Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2000; **247**: 113–110. <https://doi.org/10.1007/PL00007758>.
- 29 Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; **17**: 427–42.
- 30 Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease. 2nd edn Macmillan Health Care Information, Florham Park, NJ* 1987: 153–163, 293–304.
- 31 Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; **23**: 2129–70. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>.
- 32 Oertel WH, Deuschl G, Poewe W. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Thieme Stuttgart, 2012.
- 33 Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 1998; **86**: 353–87. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00004-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00004-9).
- 34 Heimer L. *The Human Brain and Spinal Cord. Functional Neuroanatomy and Dissection Guide*. New York, NY: Springer New York, 1983.
- 35 Groenewegen HJ. The Basal Ganglia and Motor Control. *Neural Plasticity* 2003; **10**: 108384. <https://doi.org/10.1155/NP.2003.107>.
- 36 Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology* 2000; **62**. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(99\)00067-2](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00067-2).
- 37 Agid Y. Parkinson's disease: pathophysiology. *The Lancet* 1991; **337**: 1321–24. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92989-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92989-F).
- 38 Kalia LV, Lang AE. 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).
- 39 Dickson DW. Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2012; **2**. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009258>.
- 40 Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; **16**: 448–58. <https://doi.org/10.1002/mds.1090>.
- 41 Nutt JG, Woodward WR, Carter JH, Gancher ST. Effect of long-term therapy on the pharmacodynamics of levodopa. Relation to on-off phenomenon. *Arch Neurol* 1992; **49**: 1123–30. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530350037016>.

- 42 Dagher A, Robbins TW. Personality, Addiction, Dopamine: Insights from Parkinson's Disease. *Neuron* 2009; **61**: 502–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.031>.
- 43 Lewitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2468–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMct0800326>.
- 44 Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen ; 47 Tabellen. Stuttgart: Thieme, 2003.
- 45 Karow T. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2021. Köln: Verlag Thomas Karow, 2020.
- 46 Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; **355**: 896–908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060281>.
- 47 Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; **11**: 140–49. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70308-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70308-8).
- 48 Schupbach WMM, Maltete D, Houeto JL, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007; **68**: 267–71. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250253.03919.fb>.
- 49 Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; **301**: 63–73. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.929>.
- 50 Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 581–91. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70093-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70093-4).
- 51 Krack P, Benazzouz A, Pollak P, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 1998; **13**: 907–14. <https://doi.org/10.1002/mds.870130608>.
- 52 Odekerken VJJ, Boel JA, Schmand BA, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology* 2016; **86**: 755–61. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002401>.
- 53 Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol* 2003; **13**: 696–706. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2003.11.001>.
- 54 Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; **35**: 1126-9; discussion 1129-30. <https://doi.org/10.1227/00006123-199412000-00016>.

- 55 Benabid AL, Pollak P, Gao D, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; **84**: 203–14. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.2.0203>.
- 56 Kumar R, Lozano AM, Sime E, Halket E, Lang AE. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 1999; **53**: 561–66. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.3.561>.
- 57 Schmid F. Hirnschrittmachersysteme - aktueller Stand und Zukunft. Offenburg: Hochsch, 2012.
- 58 Benazzouz A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology* 2000; **55**: S13-6.
- 59 Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch. München: Elsevier Urban & Fischer, 2012.
- 60 Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus Lernatlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart: Thieme, 2015.
- 61 Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 2004; **127**: 4–20. <https://doi.org/10.1093/brain/awh029>.
- 62 Temel Y, Blokland A, Steinbusch HWM, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in neurobiology* 2005; **76**: 393–413. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.09.005>.
- 63 Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; **9**: 357–81. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>.
- 64 Le Jeune F, Péron J, Grandjean D, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative circuits: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; **37**: 1512–20. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1436-y>.
- 65 Knoch D, Gianotti LRR, Pascual-Leone A, et al. Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior. *J Neurosci* 2006; **26**: 6469–72. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0804-06.2006>.
- 66 Mohr PNC, Biele G, Heekeren HR. Neural processing of risk. *J Neurosci* 2010; **30**: 6613–19. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0003-10.2010>.
- 67 Kuhnen CM, Knutson B. The neural basis of financial risk taking. *Neuron* 2005; **47**: 763–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.08.008>.
- 68 Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; **24**: 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>.

- 69 Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; **21 Suppl 14**: S290-304. <https://doi.org/10.1002/mds.20962>.
- 70 Allert N, Volkmann J, Dotse S, Heffer H, Sturm V, Freund HJ. Effects of bilateral pallidal or subthalamic stimulation on gait in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; **16**: 1076–85. <https://doi.org/10.1002/mds.1222>.
- 71 Faist M, Xie J, Kurz D, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain* 2001; **124**: 1590–600. <https://doi.org/10.1093/brain/124.8.1590>.
- 72 Volkmann J. Deep Brain Stimulation for the Treatment of Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2004; **21**: 6–17.
- 73 Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; **34**: 353–65. <https://doi.org/10.1002/mds.27626>.
- 74 Mylene M, Sebastien M, Sophie C-C, et al. Neurosurgery in Parkinson's disease: Social adjustment, quality of life and coping strategies. *Neural Regen Res* 2013; **8**: 2856–67. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.30.008>.
- 75 Herzog J, Reiff J, Krack P, et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; **18**: 1382–84. <https://doi.org/10.1002/mds.10530>.
- 76 Kulisevsky J, Berthier ML, Gironell A, Pascual-Sedano B, Molet J, Parés P. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 2002; **59**: 1421–24. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.9.1421>.
- 77 Romito LM, Raja M, Daniele A, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; **17**: 1371–74. <https://doi.org/10.1002/mds.10265>.
- 78 Voon V, Moro E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Psychiatric symptoms following surgery for Parkinson's disease with an emphasis on subthalamic stimulation. *Adv Neurol* 2005; **96**: 130–47.
- 79 Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol* 2009; **65**: 586–95. <https://doi.org/10.1002/ana.21596>.
- 80 Ardouin C, Pilon 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).

- 81 Combs HL, Folley BS, Berry DTR, et al. Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* 2015; **25**: 439–54. <https://doi.org/10.1007/s11065-015-9302-0>.
- 82 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>.
- 83 Zoon TJC, van Rooijen G, Balm GMFC, et al. Apathy Induced by Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Mov Disord* 2020. <https://doi.org/10.1002/mds.28390>.
- 84 Bogacz R, Brown E, Moehlis J, Holmes P, Cohen JD. The physics of optimal decision making: a formal analysis of models of performance in two-alternative forced-choice tasks. *Psychol Rev* 2006; **113**: 700–65. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.113.4.700>.
- 85 Khodadadi A, Fakhari P, Busemeyer JR. Learning to allocate limited time to decisions with different expected outcomes. *Cognitive Psychology* 2017; **95**: 17–49. <https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2017.03.002>.
- 86 Malhotra G, Leslie DS, Ludwig CJH, Bogacz R. Overcoming indecision by changing the decision boundary. *J Exp Psychol Gen* 2017; **146**: 776–805. <https://doi.org/10.1037/xge0000286>.
- 87 Herz DM, Little S, Pedrosa DJ, et al. Mechanisms Underlying Decision-Making as Revealed by Deep-Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease. *Curr Biol* 2018; **28**: 1169–1178.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.02.057>.
- 88 Bogacz R, Wagenmakers E-J, Forstmann BU, Nieuwenhuis S. The neural basis of the speed-accuracy tradeoff. *Trends Neurosci* 2010; **33**: 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.09.002>.
- 89 Herz DM, Tan H, Brittain J-S, et al. Distinct mechanisms mediate speed-accuracy adjustments in cortico-subthalamic networks. *Elife* 2017; **6**. <https://doi.org/10.7554/eLife.21481>.
- 90 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>.
- 91 Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol* 2009; **66**: 817–24. <https://doi.org/10.1002/ana.21795>.
- 92 Wylie SA, Ridderinkhof KR, Elias WJ, et al. Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain* 2010; **133**: 3611–24. <https://doi.org/10.1093/brain/awq239>.

- 93 Green N, Bogacz R, Huebl J, Beyer A-K, Kühn AA, Heekeren HR. Reduction of influence of task difficulty on perceptual decision making by STN deep brain stimulation. *Curr Biol* 2013; **23**: 1681–84. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.001>.
- 94 Coulthard EJ, Bogacz R, Javed S, et al. Distinct roles of dopamine and subthalamic nucleus in learning and probabilistic decision making. *Brain* 2012; **135**: 3721–34. <https://doi.org/10.1093/brain/aws273>.
- 95 Seinstra M, Wojtecki L, Storzer L, Schnitzler A, Kalenscher T. No Effect of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Intertemporal Decision-Making in Parkinson Patients. *eNeuro* 2016; **3**. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0019-16.2016>.
- 96 Boller JK, Barbe MT, Pauls KAM, et al. Decision-making under risk is improved by both dopaminergic medication and subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2014; **254**: 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.01.005>.
- 97 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>.
- 98 Florin E, Muller 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>.
- 99 Dudenredaktion. Die deutsche Rechtschreibung. Berlin: Dudenverlag, 2020.
- 100 Moore DA, Healy PJ. The trouble with overconfidence. *Psychol Rev* 2008; **115**: 502–17. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.115.2.502>.
- 101 Tenney E, Meikle N, Hunsaker D, Moore D, Anderson C. Is Overconfidence a Social Liability? The Effect of Verbal Versus Nonverbal Expressions of Confidence. *J Pers Soc Psychol* 2019; **116**: 396–415. <https://doi.org/10.1037/pspi0000150>.
- 102 Anderson C, Brion S, Moore DA, Kennedy JA. A status-enhancement account of overconfidence. *J Pers Soc Psychol* 2012; **103**: 718–35. <https://doi.org/10.1037/a0029395>.
- 103 Kennedy JA, Anderson C, Moore DA. When overconfidence is revealed to others: Testing the status-enhancement theory of overconfidence. *Organizational Behavior and Human Decision Processes* 2013; **122**: 266–79. <https://doi.org/10.1016/j.obhdp.2013.08.005>.
- 104 Svenson O. Are we all less risky and more skillful than our fellow drivers? *Acta Psychologica* 1981; **47**: 143–48. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(81\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0001-6918(81)90005-6).
- 105 Baumann AO, Deber RB, Thompson GG. Overconfidence among physicians and nurses: The 'micro-certainty, macro-uncertainty' phenomenon. *Social Science & Medicine* 1991; **32**: 167–74. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(91\)90057-J](https://doi.org/10.1016/0277-9536(91)90057-J).
- 106 Kam CD. Risk Attitudes and Political Participation. *American Journal of Political Science* 2012; **56**: 817–36. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5907.2012.00605.x>.

- 107 Fishburn PC. Normative Theories of Decision Making under Risk and under Uncertainty. In: Kacprzyk J, Roubens M, eds. Non-conventional preference relations in decision making, vol 301. Berlin: Springer, 1988: 1–21.
- 108 Jovanović P. Application of sensitivity analysis in investment project evaluation under uncertainty and risk. *International Journal of Project Management* 1999; **17**: 217–22. [https://doi.org/10.1016/S0263-7863\(98\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S0263-7863(98)00035-0).
- 109 Delazer M, Sinz H, Zamarian L, et al. Decision making under risk and under ambiguity in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009; **47**: 1901–08. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.034>.
- 110 Busemeyer JR, Stout JC. A contribution of cognitive decision models to clinical assessment: Decomposing performance on the Bechara gambling task. *Psychological Assessment* 2002; **14**: 253–62. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.14.3.253>.
- 111 Czernecki V. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia* 2002; **40**: 2257–67. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00108-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00108-2).
- 112 Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, Kawamura M. Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. *Movement Disorders* 2008; **23**: 547–52. <https://doi.org/10.1002/mds.21865>.
- 113 Brand M, Labudda K, Kalbe E, et al. Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2004; **15**: 77–85.
- 114 Pagonabarraga J, García-Sánchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; **22**: 1430–35. <https://doi.org/10.1002/mds.21457>.
- 115 MacCrimmon KR, Wehrung DA. Characteristics of Risk Taking Executives. *Management Science* 1990; **36**: 422–35. <https://doi.org/10.1287/mnsc.36.4.422>.
- 116 Zaleskiewicz T. Beyond risk seeking and risk aversion: personality and the dual nature of economic risk taking. *Eur J Pers* 2001; **15**: S105-S122. <https://doi.org/10.1002/per.426>.
- 117 GIBBONS FX, LANE DJ, GERRARD ME, POMERY EA, LAUTRUP CL. Drinking and driving: a prospective assessment of the relation between risk cognitions and risk behavior. *Risk Decision and Policy* 2002; **7**: 267–83. <https://doi.org/10.1017/S1357530902000601>.
- 118 Powell J, Hardoon K, Derevensky JL, Gupta R. Gambling and risk-taking behavior among university students. *Subst Use Misuse* 1999; **34**: 1167–84. <https://doi.org/10.3109/10826089909039402>.
- 119 van Hamel A, Derevensky J, Takane Y, Dickson L, Gupta R. Adolescent gambling and coping within a generalized high-risk behavior framework. *J Gambli Stud* 2007; **23**: 377–93. <https://doi.org/10.1007/s10899-007-9066-4>.

- 120 Powell M, Ansic D. Gender differences in risk behaviour in financial decision-making: An experimental analysis. *Journal of Economic Psychology* 1997; **18**: 605–28. [https://doi.org/10.1016/S0167-4870\(97\)00026-3](https://doi.org/10.1016/S0167-4870(97)00026-3).
- 121 Lemaster P, Strough J. Beyond Mars and Venus: Understanding gender differences in financial risk tolerance. *Journal of Economic Psychology* 2014; **42**: 148–60. <https://doi.org/10.1016/j.joep.2013.11.001>.
- 122 Niederle M, Vesterlund L. Do women shy away from competition? Do men compete too much? *The quarterly journal of economics Bd. CXXII.2007, 3 (Aug.)=Nr.490, S. 1067-1101* 2007.
- 123 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189–98.
- 124 Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; **14**: 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.008>.
- 125 Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; **23**: 1546–50. <https://doi.org/10.1002/mds.22173>.
- 126 Mattis S. Dementia Rating Scale (DRS). *Odessa, FL: Psychological Assessment Resources* 1988.
- 127 Krüger S, Bräunig P, Shugar G. Manie-Selbstbeurteilungsskala MSS ; deutsche Bearbeitung des Self-report manic inventory (SRMI) ; Manual, 1997.
- 128 Beck AT, Steer RA, Brown G. K., & Gishi M. BDI-2: Beck Depression Inventory-2.: manuale. OS, Organizzazioni speciali, 2006.
- 129 Deutsche Gesellschaft Für Psychiatrie, Psychotherapie Und Nervenheilkunde, Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2015.
- 130 Santangelo G, Barone P, Cuoco S, et al. Apathy in untreated, de novo patients with Parkinson's disease: validation study of Apathy Evaluation Scale. *Journal of Neurology* 2014; **261**: 2319–28. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7498-1>.
- 131 Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991; **38**: 143–62.

- 132 Weintraub D, Hoops S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; **24**: 1461–67. <https://doi.org/10.1002/mds.22571>.
- 133 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>.
- 134 Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997; **26**: 353–57.
- 135 Weber EU, Blais A-R, Betz NE. A domain-specific risk-attitude scale: measuring risk perceptions and risk behaviors. *J. Behav. Decis. Making* 2002; **15**: 263–90. <https://doi.org/10.1002/bdm.414>.
- 136 Fischbacher U. z-Tree: Zurich toolbox for ready-made economic experiments. *Experimental Economics* 2007; **10**: 171–78. <https://doi.org/10.1007/s10683-006-9159-4>.
- 137 Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; **25**: 2649–53. <https://doi.org/10.1002/mds.23429>.
- 138 Heo J-H, Lee K-M, Paek SH, et al. The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2008; **273**: 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.06.010>.
- 139 Clark CA, Dagher A. The role of dopamine in risk taking: a specific look at Parkinson's disease and gambling. *Front Behav Neurosci* 2014; **8**: 196. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00196>.
- 140 Molina JA, Sinz-Artiga MJ, Fraile A, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: A behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Movement Disorders* 2000; **15**: 869–72. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200009\)15:5<869::AID-MDS1016>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200009)15:5<869::AID-MDS1016>3.0.CO;2-I).
- 141 Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; **62**: 1377–81. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.9.noc50009>.
- 142 Choi BCK, Pak AWP. A catalog of biases in questionnaires. *Prev Chronic Dis* 2005; **2**: A13.
- 143 Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: A Cross-Sectional Study of 3090 Patients. *Arch Neurol* 2010; **67**: 589–95. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.65>.
- 144 Rabin M. Risk aversion and expected-utility theory: A calibration theorem. In: MacLean LC, Ziemba WT, eds. *Handbook of the fundamentals of financial decision making*, 4, [1-2]. Hackensack, NJ: World Scientific Pub, 2013: 241–52.

- 145 Hu X, Xie X. Validation of the Domain-Specific Risk-Taking Scale in Chinese college students. *Judgment & Decision Making* 2012; **7**.
- 146 Shou Y, Olney J. Assessing a domain-specific risk-taking construct: A meta-analysis of reliability of the DOSPERT scale. *Judgment & Decision Making* 2020.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: James Parkinson – An Essay on the Shaking Palsy	11
Abbildung 2: Motorische Basalganglienschleife – Physiologie und Pathophysiologie beim IPS	15
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Paradigmas.....	29
Abbildung 4: Häufigkeiten der Depressionsschweregrade im BDI-II prä- und postoperativ...33	
Abbildung 5: Häufigkeiten der Entscheidungen	35
Abbildung 6: Gruppierte Darstellung der Häufigkeiten der Selbsteinschätzung	38

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für das idiopathische Parkinsonsyndrom	14
Tabelle 2: Auswertung BDI-II nach Cut-off-Scores	25
Tabelle 3: Testung auf Normalverteilung	30
Tabelle 4: Stichprobencharakterisierung.....	31
Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl der richtig gelösten Additionsaufgaben.....	34
Tabelle 6: Bewertung der Entscheidung vor und nach STN-THS	34
Tabelle 7: Individuelle Veränderungen des Risikoverhaltens	36
Tabelle 8: Abhängigkeit der Entscheidung für ein Belohnungssystem bezüglich der vorherigen Performance.....	36
Tabelle 9: Abhängigkeit des Risikoverhaltens im Paradigma bezüglich des Gesamtscores auf der DOSPERT Skala	36
Tabelle 10: Deskriptive Statistik Selbsteinschätzung	37