

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

# **Entwicklung eines Screening-Fragebogens für die Erfassung des affektiv-behavioralen Status bei Patient:innen mit Morbus Parkinson**

-

## **Assessment of Affective-Behavioral States in Parkinson's Disease Patients: Towards a New Screening Tool**

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

vorgelegt von  
Charlotte Schedlich-Teufer  
aus Köln

promoviert am 27. Oktober 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2023



Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 24.02.2023

Unterschrift: ..... *C. Schredlich-Teufel* .....

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen großen Dank an alle beteiligten Personen richten, die mich während meiner Promotion unterstützt haben und ohne deren Hilfe diese Arbeit so nie möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. Michael Barbe, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Dissertation anzufertigen und mich während des gesamten Zeitraums begleitet und tatkräftig unterstützt hat. Jederzeit konnte ich mich auf seine Expertise, Hilfsbereitschaft, Zuverlässigkeit und sein Engagement verlassen. Seine konstruktive Kritik und Anregungen haben maßgeblich zu der Arbeit beigetragen.

Zudem gilt mein ausgesprochener Dank den Koautorinnen und Koautoren der dieser Arbeit zugrundeliegenden Publikation. Nur durch ihre stetigen Anregungen, wertvollen Ideen und einzigartige Zusammenarbeit war die Publikation und damit die Dissertation in diesem Ausmaß möglich.

Ich danke Frau PD Dr. Theresa Lichtenstein und Herrn PD Dr. Stefan Brodoehl für die Übernahme der Zweit- und Drittbegutachtung und ihre mühevollen und gründlichen Auseinandersetzungen mit der Dissertation.

Einen weiteren Dank möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe für Bewegungsstörungen und Tiefe Hirnstimulation für den stetigen wertvollen Austausch, die Hilfsbereitschaft und die wundervolle Zusammenarbeit aussprechen.

Meiner Kollegin und Freundin Frau Dr. Stefanie Jost möchte ich ganz herzlich für all die Hilfe, Unterstützung und Begleitung danken, die weit über die Promotion hinausgeht.

Zudem möchte ich mich bei der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln für die finanzielle Unterstützung während der Promotion im Rahmen des „Köln Fortune Programms“ bedanken.

Meine uneingeschränkte Dankbarkeit gilt meiner Familie und meinen Freundinnen und Freunden, welche durch ihren Rückhalt, ihr Vertrauen in mich, die Geduld und Ermutigungen und die stetige liebevolle Begleitung entscheidend zu der Durchführung und dem Erfolg meiner Promotion beigetragen haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom</b>	<b>9</b>
<b>2.1.1 Motorische Symptome und Diagnosestellung</b>	<b>9</b>
<b>2.1.2 Nicht-motorische Symptome</b>	<b>10</b>
<b>2.1.2.1 Depression</b>	<b>11</b>
<b>2.1.2.2 Angst</b>	<b>12</b>
<b>2.1.2.3 Apathie</b>	<b>12</b>
<b>2.1.2.4 Hypomanie und Manie</b>	<b>12</b>
<b>2.1.2.5 Impulsiv-zwanghaftes Verhalten</b>	<b>13</b>
<b>2.1.3 Motorische Subtypen, Krankheitsverlauf und Stadieneinteilung</b>	<b>13</b>
<b>2.1.4 Pathophysiologie</b>	<b>14</b>
<b>2.1.5 Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms</b>	<b>15</b>
<b>2.1.5.1 Medikamentöse Therapie</b>	<b>16</b>
<b>2.1.5.2 Tiefe Hirnstimulation</b>	<b>18</b>
<b>2.1.5.2.1 Wirkungen und Nebenwirkungen der THS</b>	<b>19</b>
<b>2.1.5.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der THS</b>	<b>20</b>
<b>2.2 Fragebögen zur Erfassung der neuropsychiatrischen Symptome</b>	<b>21</b>
<b>2.2.1 Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II)</b>	<b>21</b>
<b>2.2.2 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</b>	<b>22</b>
<b>2.2.3 Apathie-Evaluationsskala (AES)</b>	<b>22</b>
<b>2.2.4 Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS)</b>	<b>22</b>
<b>2.2.5 Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS)</b>	<b>23</b>
<b>2.3 Fragestellung und Hypothesen</b>	<b>23</b>
<b>3. PUBLIKATION</b>	<b>26</b>

<b>4. DISKUSSION</b>	<b>46</b>
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	46
4.1.1 Überprüfung der Hypothesen	47
4.2 Diskussion der Ergebnisse	48
4.2.1 Vorteile eines Screening-Fragebogens	48
4.2.2 Klinische Einschränkungen eines kurzen Screening-Fragebogens	50
4.3 Diskussion des Studiendesigns	51
4.3.1 Statistische Itemreduktion	52
4.3.2 Konfirmatorische Faktorenanalyse	54
4.3.3 Expertenrating	54
4.3.4 Interne Konsistenz und Vergleich zwischen der Lang- und Kurzversion	56
4.3.5 Korrelationen zwischen den Subskalen	57
4.3.6 Cutoff-Werte	57
4.4 Limitationen	58
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick	59
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>61</b>
<b>6. ANHANG</b>	<b>72</b>
6.1 Abbildungsverzeichnis	72
6.2 Tabellenverzeichnis	72

## Abkürzungsverzeichnis

AES	Apathie-Evaluationsskala
AUC	Area under the curve
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar-II
COMT	Catechol-o-Methyltransferase
DA	Dopaminagonisten
DDS	Dopamin-Dysregulations-Syndrom
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
GPi	Globus pallidus internus
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HY	Hoehn und Yahr
IKS	Impulskontrollstörungen
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
L-Dopa	Levodopa
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MDS-NMS	Movement Disorder Society-Non-Motor Rating-Scale
(MDS-) UPDRS	(Movement Disorder Society-) Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MSS	Manie Selbstbeurteilungsskala
NMS	Nicht-motorische Symptome
NMSQ	Non-Motor Symptom Questionnaire
NMSS	Non-Motor Symptom Scale
PAS	Parkinson Anxiety Scale
PS	Parkinson-Syndrome
QUIP-RS	Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale
REM	Rapid Eye Movement
RLS	Restless Legs Syndrome
ROC	Receiver Operating Characteristics
SRMI	Self-Report Manic Inventory
SSRI	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
VIM	Nucleus ventralis intermedius

## 1. Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist ein anerkanntes Verfahren für die Therapie des fortgeschrittenen idiopathischen Parkinson-Syndroms.<sup>1</sup> Klinisch relevante psychiatrische Komorbiditäten, wie Depression, Angst, Apathie, Manie und Impulskontrollstörungen haben einen großen Einfluss auf das Outcome der THS und stellen relative Kontraindikationen dar.<sup>2,3</sup> Die THS kann sich jedoch auch positiv auf psychiatrische Symptome, insbesondere auf Angst<sup>4</sup> und Impulskontrollstörungen<sup>5</sup> auswirken.<sup>6</sup> Eine sorgfältige präoperative Evaluation psychiatrischer Komorbiditäten ist sowohl für die Überprüfung der Kontraindikationen als auch der Indikationen essenziell.

Das Ziel dieser Dissertation war die Entwicklung einer reduzierten Itembattery als Grundlage für einen Screening-Fragebogen zur Optimierung der Erfassung des affektiv-behavioralen Status bei Parkinsonpatient:innen im Rahmen der Indikationsprüfung für eine THS.

Als Basis für diese Itembattery dienten die Daten von fünf etablierten Selbstbeurteilungsfragebögen (Beck-Depressions-Inventar-II,<sup>7,8</sup> Hospital Anxiety and Depression Scale,<sup>9,10</sup> Apathie-Evaluationsskala,<sup>11,12</sup> Manie Selbstbeurteilungsskala,<sup>13,14</sup> Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale<sup>15</sup>), die im Rahmen des Klinikstandards an der Uniklinik Köln in der Diagnostik psychischer Komorbiditäten bei Parkinsonpatient:innen seit einigen Jahren verwendet werden. Für die Entwicklung des reduzierten Itempools wurden die im Rahmen der Indikationsprüfung erhobenen Daten von 297 Parkinsonpatient:innen retrospektiv analysiert. In einem zweistufigen Prozess, bestehend aus einer statistischen Itemreduktion und einem Expertenrating wurden aus den fünf bestehenden Fragebögen die für Parkinsonpatient:innen relevanten Items herausgearbeitet. Die finale Auswahl aus den initial 129 Items ergab 38 Items, wobei acht Items Depression erfassen, fünf Items Angst, acht Items Apathie, zehn Items Manie, sechs Items Impulskontrollstörungen und ein Item Halluzinationen. Cutoff-Werte mit der jeweiligen Area under the curve, Sensitivität und Spezifität wurden für die einzelnen Subskalen ermittelt. Die Itemauswahl wurde anhand mehrerer statistischer Methoden (exploratorische und konfirmatorische Faktorenanalyse, Cronbach's alpha, Korrelationen zwischen der Kurz- und Langversion und zwischen den Subskalen) analysiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass die reduzierte Itembattery eine reliable, valide und effiziente Alternative zu den originalen Fragebögen für die Erfassung des affektiv-behavioralen Status bei Parkinsonpatient:innen darstellt.

## 2. Einleitung

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Optimierung der Erhebung des affektiv-behavioralen Status bei Parkinsonpatient:innen im Rahmen der Indikationsprüfung für eine Tiefe Hirnstimulation (THS). Affektiv-behaviorale Beeinträchtigungen werden an der Uniklinik Köln bis dato neben der klinischen Exploration durch eine:n Psychiater:in über mehrere, umfangreiche Fragebögen zu unterschiedlichen psychopathologischen Syndromen erhoben. Der Zeitaufwand für die Erhebung und Auswertung ist erheblich und für die Patient:innen belastend. Das Kernelement dieser Arbeit ist die Entwicklung der Item-Grundlage für einen kurzen Screening-Fragebogen, welcher geeignet ist, die Symptome der Depression, Angst, Apathie, Manie und Impulskontrollstörungen bei Parkinsonpatient:innen valide zu erfassen. Nach einer Einleitung in das idiopathische Parkinson-Syndrom mit Fokus auf die neuropsychiatrischen Symptome und die THS werden die etablierten Fragebögen beschrieben, welche bis dato für die Diagnostik verwendet werden und die Grundlage für die Entwicklung eines reduzierten Item-Pools darstellen. Anschließend folgt eine Erläuterung der Fragestellung mit Hinleitung zu den Hypothesen der Dissertation.

### 2.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), auch Morbus Parkinson genannt, ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung.<sup>16</sup> Es wird zu den hypokinetischen Bewegungsstörungen gezählt.<sup>17</sup> Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung 1817 von dem Londoner Apotheker und Chirurgen James Parkinson in seinem Aufsatz „An Essay on the Shaking Palsy“ als die sogenannte „Schüttellähmung“ (Englisch: Shaking Palsy).<sup>18,19</sup> Im Jahr 1872 gab der französische Neurologe und Pathologe Jean-Martin Charcot der Krankheit den Namen „Parkinson-Krankheit“ (Original: Maladie de Parkinson).<sup>20</sup> Das IPS stellt mit 75 % das häufigste aller Parkinson-Syndrome (PS) dar. Zu den PS gehören genetische Formen, PS im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische PS) sowie sekundäre (symptomatische) PS, beispielsweise im Rahmen von medikamentösen Nebenwirkungen, Tumorerkrankungen oder vaskulären Komplikationen.<sup>16,21</sup> Weltweit sind über sechs Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen.<sup>22</sup> Die Gesamtprävalenz liegt bei 0,1–0,2 % der Bevölkerung,<sup>16</sup> wobei nur 4 % der Inzidenzfälle im Alter von unter 50 Jahren auftreten.<sup>23</sup> Männer sind um den Faktor 1,46 häufiger betroffen als Frauen.<sup>16</sup>

#### 2.1.1 Motorische Symptome und Diagnosestellung

Patient:innen mit einem IPS fallen häufig durch ein kleinschrittiges Gangbild, vermindertes Mitschwingen der Arme und eine Hypomimie auf.<sup>17</sup> Basierend auf den motorischen Symptomen erfolgt eine klinische Diagnosestellung. Die „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria“<sup>24</sup> galten lange als diagnostischer Goldstandard.<sup>16,25</sup> Aktualisiert wurden die Diagnosekriterien 2015 von Postuma et al. im Rahmen der „Movement Disorder

Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease".<sup>26</sup> Voraussetzung für die Diagnosestellung anhand dieser Kriterien ist der Parkinsonismus mit dem Kardinalsymptom Bradykinese mit mindestens einem der beiden weiteren Symptome Rigor und Ruhetremor. Zusätzlich werden mindestens zwei weitere unterstützende Kriterien vorausgesetzt und es dürfen weder „Red Flags“, noch absolute Ausschlusskriterien vorliegen.<sup>26</sup> Zu den unterstützenden Kriterien gehören unter anderem das stark positive Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie sowie das Auftreten von Levodopa-induzierten Dyskinesien. „Red Flags“ stellen beispielsweise eine rapide Verschlechterung des Gangbildes mit Notwendigkeit eines Rollstuhls innerhalb der ersten fünf Jahre oder eine symmetrische Symptomatik ohne Seitenbetonung dar. Die absoluten Ausschlusskriterien beinhalten Hinweise für ein symptomatisches oder atypisches PS.<sup>26</sup> Bei unklaren Fällen kann ergänzend eine präsynaptische Dopamin-Transporter-Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (DAT-SPECT) oder eine Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) durchgeführt werden.<sup>16</sup>

### 2.1.2 Nicht-motorische Symptome

Nicht-motorische Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms	
<p><b>Neuropsychiatrische Symptome</b>            Depression            Angst            Apathie            Aufmerksamkeitsstörungen            Verwirrtheit*            Demenz            Halluzinationen, Illusionen, Delusionen*            Impulskontrollstörungen und repetitives Verhalten*            Hypomanie/Manie*</p> <p><b>Sensorische Symptome</b>            Schmerzen            Parästhesien            Hyposmie</p> <p><b>Gastrointestinale Symptome</b>            Hypersalivation            Dysphagie            Übelkeit*            Obstipation</p>	<p><b>Autonome Dysfunktionen</b>            Miktionsstörungen            Hyperhidrose            Orthostatische Dysregulation            Herzrhythmusstörungen            Erektile Dysfunktion            Libidoverlust            Hypersexualität*</p> <p><b>Schlafstörungen</b>            Restless-Legs-Syndrom            REM-Schlaf-Verhaltensstörungen            Tagesmüdigkeit            Schlafattacken            Insomnie</p> <p><b>Weitere Symptome</b>            Fatigue            Doppelbilder, Verschwommensehen            Seborrhoe            Dysarthrie, Hypophonie</p>

**Table 1.** Nicht-motorische Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Die mit \* markierten Symptome können medikamentenassoziiert auftreten. Abkürzung: REM = Rapid-eye-movement. Modifiziert nach Schapira et al. 2009<sup>27</sup> & 2017<sup>28</sup> und Maier et al. 2014.<sup>29</sup>

Lange Zeit lag der Fokus in der Diagnostik und Therapie des IPS auf den motorischen Symptomen. Diese werden auch nach wie vor zur Diagnosestellung herangezogen. Im Laufe der letzten Jahre rückten allerdings zunehmend die zahlreichen nicht-motorischen Symptome

(NMS), unter denen Parkinsonpatient:innen leiden, in den Vordergrund, da diese zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen.<sup>30</sup> Ein Überblick über die häufigsten NMS des IPS ist in Tabelle 1 dargestellt. NMS nehmen im Verlauf der Erkrankung einen immer größer werdenden Stellenwert ein und können teilweise den motorischen Symptomen um Jahre vorausgehen. Dies betrifft insbesondere die Hyposmie,<sup>31</sup> REM-Schlaf-Verhaltensstörungen,<sup>32,33</sup> Tagesmüdigkeit,<sup>34</sup> Depressionen,<sup>35-38</sup> orthostatische Dysregulation und autonome Dysfunktionen wie Obstipation.<sup>28,39-42</sup> Im Folgenden wird auf die für diese Arbeit relevanten neuropsychiatrischen Symptome und Syndrome eingegangen.

### 2.1.2.1 Depression

Eine Metaanalyse über 36 systematisch ausgewählte Studien von Reijnders et al. zeigt, dass klinisch relevante depressive Symptome im Mittel bei 35 % der Parkinsonpatient:innen auftreten, wobei 17 % an einer Major Depression, 22 % an einer Minor Depression und 13 % an einer Dysthymie leiden.<sup>43</sup> Ähnliche Prävalenzen werden in weiteren Studien genannt.<sup>44,45</sup> Depressionen gehen beim IPS mit einer Verschlechterung sowohl der motorischen Symptomatik als auch der Lebensqualität einher.<sup>46,47</sup> Die zentralen depressiven Symptome bei Parkinsonpatient:innen umfassen Anhedonie und Interessensverlust.<sup>48</sup> Die Diagnosekriterien für eine Major Depression anhand der fünften Auflage des „Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen“ (DSM-V)<sup>49</sup> sind in Tabelle 2 dargestellt.

Diagnosekriterien für eine Major Depression	
A	Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen über mindestens zwei Wochen, ein Symptom davon ist entweder (1) depressive Verstimmung oder (2) Verlust an Interesse oder Freude: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Depressive Verstimmung</li> <li>2) Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an (fast) allen Aktivitäten</li> <li>3) Deutlicher Gewichts-/Appetitverlust oder Gewichts-/Appetitzunahme</li> <li>4) Insomnie/Hypersomnie</li> <li>5) Psychomotorische Unruhe/Verlangsamung</li> <li>6) Müdigkeit/Energieverlust</li> <li>7) Gefühle von Wertlosigkeit/übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle</li> <li>8) Konzentrationsschwierigkeiten/Entscheidungsunfähigkeit</li> <li>9) Wiederkehrende Gedanken an den Tod/Suizidvorstellungen/Suizidversuch/Suizidplan</li> </ol>
B	Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen.
C	Die Symptome sind nicht Folge der physiologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors.
D	Das Auftreten einer Major Depression kann nicht besser durch eine Schizoaffective Störung, Schizophrenie, Schizophreniforme Störung, Wahnhafte Störung oder andere Störungen aus dem Schizophrenie-Spektrum oder andere Psychotische Störungen erklärt werden.
E	Es bestand niemals eine manische oder hypomane Episode.

**Tabelle 2.** Auszüge aus den DSM-V-Kriterien für eine Major Depression.<sup>49</sup>

### **2.1.2.2 Angst**

Broen et al. untersuchten 2016 in einem systematischen Review die Prävalenz von Angsterkrankungen beim IPS.<sup>50</sup> Die durchschnittliche Punktprävalenz beträgt demnach 31 %, während die am häufigsten auftretende Angsterkrankung die generalisierte Angststörung (14,1 %) ist, gefolgt von sozialer Phobie (13,8 %), nicht weiter klassifizierten Angststörungen (13,3 %), spezifischen Phobien (13,0 %) und der Agoraphobie (8,6 %). Eine Panikstörung wird in 6,8 % der Fälle beobachtet. 31,1 % dieser Patient:innen wiesen zwei oder mehr komorbide Angststörungen auf.<sup>50</sup> Risikofaktoren für die Komorbidität einer Angststörung im Rahmen eines IPS sind ein junges Erkrankungsalter, eine starke Beeinträchtigung durch die Krankheit und das Auftreten von Dyskinesien und Gangstörungen.<sup>51</sup> Häufig leiden die Patient:innen zusätzlich unter depressiven Verstimmungen.<sup>52,53</sup> Eine Zunahme der Angst wird bei erhöhten motorischen Fluktuationen mit niedrigem Dopamin-Level beobachtet.<sup>54</sup> Umgekehrt dazu verbessert sich die ängstliche Symptomatik unter dopaminergem Therapie und THS.<sup>4</sup>

### **2.1.2.3 Apathie**

Apathie ist ebenfalls ein beim IPS häufig beobachtetes Phänomen. Bei Apathie handelt es sich um eine verminderte Motivation mit quantitativer Reduktion des freiwilligen, zielgerichteten Verhaltens, der Kognition und des emotionalen Ausdrucksvermögens.<sup>55,56</sup> Dabei ist das Auftreten von Apathie beim IPS mit einem hohen Alter, niedrigen kognitiven Fähigkeiten, einem niedrigen Bildungsstatus und einer schlechten motorischen Fähigkeit assoziiert.<sup>57,58</sup> In einem systematischen Review von den Brok et al. wird eine gepoolte Prävalenz von Apathie beim IPS mit 39,8 % angegeben.<sup>58</sup> Etwa die Hälfte der Parkinsonpatient:innen mit Apathie leiden zusätzlich unter Depressionen.<sup>58,59</sup>

### **2.1.2.4 Hypomanie und Manie**

Bei der Hypomanie und Manie handelt es sich um weitere neuropsychiatrische Störungsbilder, welche im Rahmen eines IPS auftreten können. Sie werden zu den affektiven Störungen gezählt und treten episodisch auf, sowohl im Rahmen von bipolaren Störungen als auch isoliert.<sup>49</sup> Die Diagnosekriterien für eine manische Episode anhand des DSM-V<sup>49</sup> sind in Tabelle 3 dargestellt. Im Gegensatz zu einer manischen Episode kann eine hypomane Episode bereits ab einer Dauer von „4 aufeinanderfolgenden Tagen“ (Kriterium A) diagnostiziert werden.<sup>49</sup> Es dürfen dann keine sozialen oder beruflichen Funktionsbeeinträchtigungen vorliegen, eine Hospitalisierung darf nicht notwendig sein, und es dürfen keine psychotischen Symptome bestehen (Kriterium C).<sup>49</sup> Beim IPS wurde ein Zusammenhang manischer Episoden mit Erhöhung der dopaminergen Medikation festgestellt.<sup>29,60</sup> In einer Studie von Maier et al. wurde eine medikamentös assoziierte Hypomanie in 11,1 % der Parkinsonpatient:innen beobachtet, wobei eine manifeste Manie mit 5,6 % seltener auftrat.<sup>29</sup>

### Diagnosekriterien für eine Manische Episode

- A Abgegrenzte Periode von abnorm und anhaltend gehobener Stimmung, expansiver oder reizbarer Stimmung und abnorm und anhaltend gesteigerter zielgerichteter Aktivität oder Energie von mindestens einer Woche Dauer.
- B Während der Periode bestehen mindestens drei (bei nur reizbarer Verstimmung mindestens vier) der folgenden Symptome in deutlichem Ausmaß:
  - 1) Übersteigertes Selbstwertgefühl/Größenideen
  - 2) Vermindertes Schlafbedürfnis
  - 3) Vermehrte Gesprächigkeit/Rededrang
  - 4) Ideenflucht/subjektives Gefühl des Gedankenrasens
  - 5) Erhöhte Ablenkbarkeit
  - 6) Zunahme zielgerichteter Aktivität/psychomotorische Unruhe
  - 7) Übermäßige Beschäftigung mit Aktivitäten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit unangenehme Konsequenzen nach sich ziehen
- C Deutliche soziale oder berufliche Funktionsbeeinträchtigungen, Notwendigkeit einer Hospitalisierung zur Abwendung einer Selbst- oder Fremdgefährdung oder psychotische Symptome.
- D Die Episode ist nicht Folge der physiologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors.

**Tabelle 3.** Auszüge aus den DSM-V-Kriterien für eine Manische Episode.<sup>49</sup>

#### 2.1.2.5 Impulsiv-zwanghaftes Verhalten

Impulsiv-zwanghaftes Verhalten wird bei Parkinsonpatient:innen in erster Linie in Kombination mit einer dopaminergen Therapie beobachtet.<sup>61</sup> Dazu zählen Impulskontrollstörungen (IKS) wie Spielsucht, Esssucht, Kaufsucht und Hypersexualität, das Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS: zwanghafter Missbrauch der Parkinson-Medikation), Hobbyismus und Punding (repetitives Durchführen einfacher Aktivitäten).<sup>62</sup> Eine IKS liegt bei 13,6 % der Patient:innen vor, während 3,9 % zwei oder mehr IKS aufweisen. Eine Spielsucht wird dabei in 5 %, eine Esssucht in 4,3 %, eine Kaufsucht in 5,7 % und Hypersexualität in 3,5 % der Fälle beobachtet.<sup>63</sup> Hypersexualität und Spielsucht treten häufiger bei Männern auf, während eine Ess- oder Kaufsucht häufiger Frauen betrifft.<sup>62-64</sup> Insbesondere der Gebrauch von oralen, nicht-ergolinen Dopaminagonisten stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer IKS dar.<sup>61</sup> Weitere Risikofaktoren sind ein junges Alter, Zigarettenrauchen und eine positive Familienanamnese für Spielsucht.<sup>62</sup>

#### 2.1.3 Motorische Subtypen, Krankheitsverlauf und Stadieneinteilung

Anhand der motorischen Symptomausprägungen lässt sich das IPS in drei Subtypen einteilen: akinetisch-rigider Typ, tremor-dominanter Typ und Äquivalenztyp.<sup>16,65</sup> Abhängig vom Subtyp werden unterschiedliche Krankheitsverläufe beobachtet. Der tremor-dominante Subtyp weist eine verhältnismäßig langsame Progression gegenüber den anderen Subtypen auf.<sup>66,67</sup> Das Vorhandensein einer posturalen Instabilität mit Gangunsicherheiten ist hingegen mit stärkeren kognitiven Einschränkungen vergesellschaftet<sup>68</sup> und weist auf einen schweren Krankheitsverlauf hin.<sup>67,69</sup> Trotz der beobachteten Unterschiede zwischen den Subtypen können keinesfalls

sichere prognostische Schlüsse gezogen werden, da individuell sehr unterschiedliche Verläufe zu beobachten sind.<sup>70</sup> Prognostische Aussagen anhand des motorischen Subtyps werden ebenfalls dadurch erschwert, dass sich dieser während des Krankheitsverlaufs ändern kann.<sup>71</sup> Unabhängig von den individuell unterschiedlichen Krankheitsverläufen handelt es sich bei dem IPS um eine stadienhaft verlaufende, chronisch-progrediente Erkrankung, für die aktuell keine kausale Therapie existiert.<sup>16</sup> Bereits Jahre vor Auftreten der typischen motorischen Symptome können Anzeichen für die Erkrankung bestehen (siehe Kapitel 2.1.2 Nicht-motorische Symptome). Im Verlauf folgen die IPS-definierenden motorischen Symptome sowie weitere NMS. In späten Stadien leiden die Patient:innen vermehrt unter Komplikationen wie Dyskinesien, Wirkfluktuationen und Psychosen.<sup>35</sup>

Das Krankheitsstadium wird häufig anhand der Hoehn und Yahr Skala aus dem Jahr 1967 in fünf Stufen (1–5) eingeteilt.<sup>72</sup> 2004 entwickelte die Movement Disorder Society Task Force eine modifizierte Hoehn und Yahr Skala, wodurch eine Einteilung der Stadien in sieben Stufen zwischen 1,0 und 5,0 (zusätzlich 1,5 und 2,5) möglich ist.<sup>73</sup>

Zur Beurteilung des Krankheitsprogresses wird die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) aus dem Jahre 1987 von Fahn et al.,<sup>74</sup> bzw. die revidierte Version der Movement Disorder Society (MDS-UPDRS) aus dem Jahr 2008 verwendet.<sup>75</sup> Shulman et al. zeigten, dass bei einem UPDRS-Wert < 20 und HY Stadium 1–2 Schwierigkeiten des täglichen Lebens ohne einen Verlust der Unabhängigkeit auftreten. Bei einem UPDRS-Wert von 30–40 und HY Stadium 2–3 berichten die Patient:innen von starken Einschränkungen mit Verlust der Unabhängigkeit.<sup>76</sup>

Zahlreiche Studien zeigen, dass Parkinsonpatient:innen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eine geringfügig niedrigere Lebenserwartung haben.<sup>77-79</sup> Die Todesursache ist in vielen Fällen nicht eindeutig zu stellen, jedoch werden Pneumonien, zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse als die häufigsten nachweisbaren Ursachen angegeben.<sup>80,81</sup>

#### **2.1.4 Pathophysiologie**

Lange wurde davon ausgegangen, dass die Pathophysiologie des IPS rein auf dem Verlust dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc) mit konsekutiver dopaminerger Denervierung der Basalganglien beruht.<sup>27,48</sup> Im Vergleich zur gesunden Population konnte bei Parkinsonpatient:innen eine Verminderung um 66 % der 550.000 pigmentierten Neuronen in der Substantia nigra nachgewiesen werden, wobei die nicht-pigmentierten Neuronen um 24 % reduziert waren.<sup>82</sup> Auf die Pathophysiologie der Basalganglienschleife durch den bestehenden Dopaminmangel und die Entstehung der motorischen Symptome wird näher in Kapitel 2.1.5.1 im Rahmen der medikamentösen Therapie eingegangen. Neuere Forschungsansätze zeigen, dass die Pathophysiologie des IPS jedoch weitaus komplexer ist. Im Rahmen der Erkrankung kommt es zu einer Degeneration multipler Neurotransmittersysteme (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Acetylcholin, Serotonin und Gamma-Aminobuttersäure),<sup>48</sup>

basierend auf der Aggregation von alpha-Synuclein zu Lewy-Körperchen.<sup>83</sup> Gemäß der Stadieneinteilung nach Braak et al. beginnt diese in dorsalen Kerngebieten des Nervus vagus, des Nervus glossopharyngeus und im Bulbus olfactorius und breitet sich von dort auf den Locus coeruleus, die Substantia nigra, den Hypothalamus und den zerebralen Kortex von kaudal nach kranial aus.<sup>84</sup> Lewy-Körperchen lassen sich ebenfalls im Rückenmark sowie dem peripheren und enterischen Nervensystem finden.<sup>85</sup> Dies unterstreicht die durch neuere Erkenntnisse gestützte Theorie, dass die Entstehung des IPS im gastrointestinalen System beginnt und sich von dort aus über den Nervus vagus auf die anderen Regionen prionenartig ausbreitet.<sup>86,87</sup> Die Betroffenen leiden häufig bereits Jahre vor dem Auftreten erster motorischer Symptome unter gastrointestinalen Beschwerden wie Obstipation, welche mit Fortschreiten der Krankheit zunehmen.<sup>88</sup> Auch wurde beobachtet, dass Personen, die eine Vagotomie erhielten, seltener ein IPS entwickeln.<sup>89</sup>

Borghammer und Van Den Berge stellten 2019 die Theorie „brain first – body first“ auf, die besagt, dass es zwei Entstehungsorte des IPS gibt, welche mit unterschiedlichen IPS-Typen einhergehen. Der im peripheren Nervensystem beginnende Typ geht mit einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung in der Prodromalphase einher und ist gekennzeichnet durch eine Beteiligung des autonomen Nervensystems vor Schädigung des dopaminergen Systems. Der zentral beginnende Typ weist hingegen keine REM-Schlaf-Verhaltensstörung in der Prodromalphase auf und das autonome Nervensystem ist erst im Verlauf nach dem dopaminergen System betroffen.<sup>90</sup> Unterstützt wird diese Theorie durch neuropathologische<sup>91,92</sup> und bildgebungsbasierte<sup>93,94</sup> Studien.

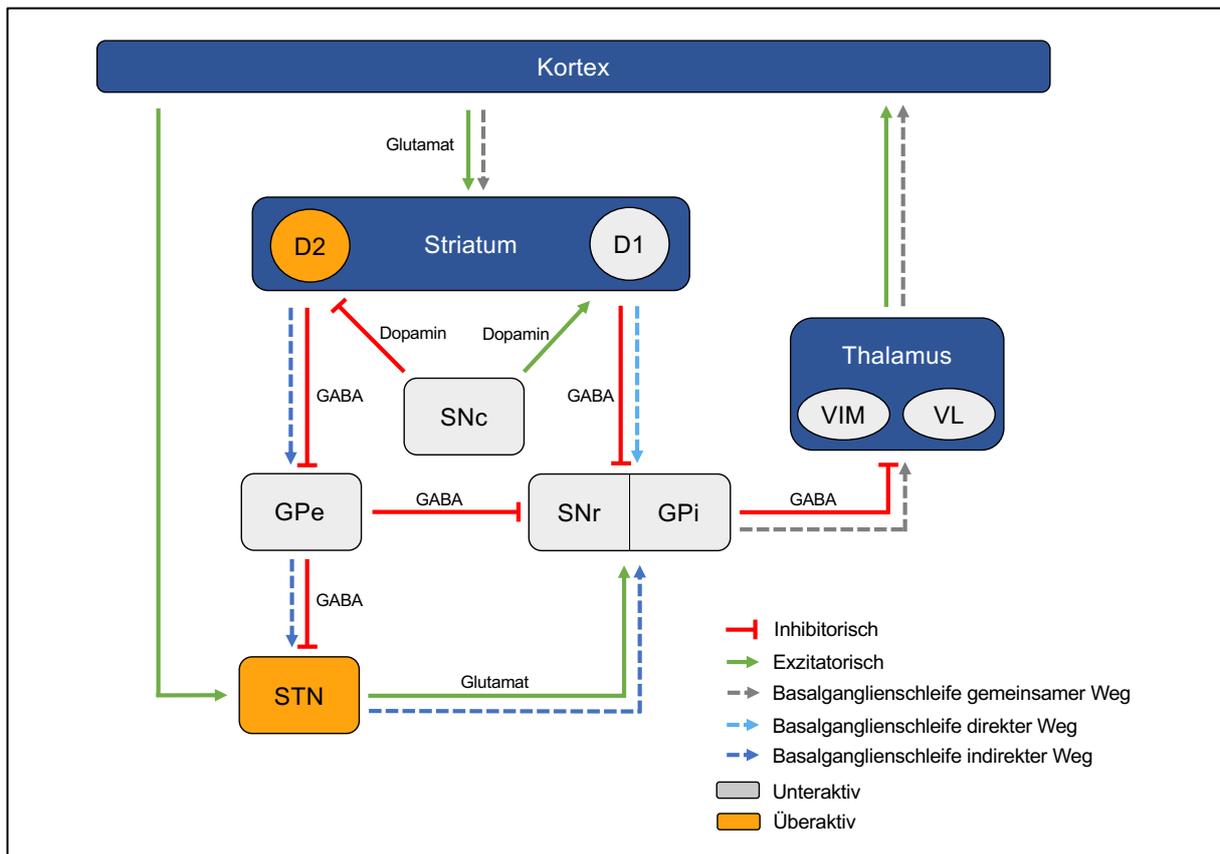
Die komplexe Pathophysiologie des Morbus Parkinson führt zum einen zu einer Störung der Bewegungsabläufe und der Beweglichkeit mit den Kardinalsymptomen Akinese, (Ruhe-)Tremor und Rigor, zum anderen zu vielfältigen bereits in Kapitel 2.1.2 genannten NMS.

### **2.1.5 Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms**

Da die Therapie des IPS bisher keinen kurativen Ansatz beinhaltet, liegt der Schwerpunkt auf der symptomatischen Therapie mit dem Ziel, eine möglichst hohe Lebensqualität für die Patient:innen zu erhalten. Im Folgenden wird auf die medikamentöse und chirurgische Therapie der motorischen sowie nicht-motorischen Symptome eingegangen. Neben diesen Verfahren spielen auch Physiotherapie, Logopädie und diätetische Maßnahmen eine Rolle in der Therapie.<sup>48</sup> Auf diese wird im Folgenden jedoch nicht weiter eingegangen, da sie für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit keine Relevanz haben.

### 2.1.5.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der motorischen Symptome bezieht sich in erster Linie auf die Substitution des striatalen Dopaminmangels, welcher für die Entstehung der motorischen Symptome verantwortlich gemacht wird (siehe Kapitel 2.1.4 Pathophysiologie).<sup>48</sup> Für das Verständnis der medikamentösen Therapie ist die Wirkungsweise des Dopamins im Striatum und das Verständnis der motorischen Basalganglienschleife essenziell. Dopamin wirkt insbesondere postsynaptisch über D1- und D2-Rezeptoren. Über den Dopamin-Transporter wird Dopamin in die präsynaptische Nervenendigung aufgenommen und anschließend über die Monoaminoxidase-B (MAO-B, hauptsächlich in Gliazellen) und Catechol-o-Methyltransferase (COMT) abgebaut.<sup>48</sup> Die Basalganglienschleife ist zur Veranschaulichung der Pathophysiologie mit den Zielstrukturen der medikamentösen, aber auch der chirurgischen Therapie in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1.** Basalganglienschleife mit Darstellung des direkten (Motorik fördernden) und indirekten (Motorik hemmenden) Wegs für die Veranschaulichung der Entstehung der motorischen Symptome beim IPS. Die Abbildung dient auch der Darstellung des Zusammenhangs der für die medikamentöse und chirurgische Therapie relevanten anatomischen Strukturen. Das IPS beruht auf einer relativen Überaktivierung des Motorik-hemmenden, indirekten Wegs mit Resultieren der hypokinetischen Bewegungsstörung.<sup>48</sup> Abkürzungen: D1/-2 = Dopamin-Rezeptor-1/-2, GABA = Gamma-Aminobuttersäure, GPe = Globus pallidus externus, GPi = Globus pallidus internus, SNc = Substantia nigra pars compacta, SNr = Substantia nigra pars reticularis, STN = Nucleus subthalamicus, VIM = Nucleus ventralis intermedialis, VL = Nucleus ventrolateralis. Eigene Darstellung modifiziert nach Oertel et al. 2012.<sup>48</sup>

In frühen Stadien empfiehlt die S3-Leitlinie zum Idiopathischen Parkinson-Syndrom den Einsatz von Levodopa (L-Dopa), nicht-ergolinen Dopaminagonisten (DA) und MAO-B-Hemmern.<sup>16</sup> L-Dopa als Vorstufe des Dopamins eignet sich sowohl zur Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Präparaten.<sup>16,48</sup> Insbesondere die motorischen Symptome können durch L-Dopa erfolgreich behandelt werden, wobei es den beiden anderen Substanzklassen überlegen ist.<sup>95</sup> Unter der Therapie mit L-Dopa kommt es im Vergleich zu DA dosisabhängig häufiger zu Dyskinesien,<sup>96</sup> während L-Dopa in Bezug auf die Lebensqualität gegenüber den DA führend ist.<sup>95</sup> In der Regel wird L-Dopa in Kombinationspräparaten mit einem Decarboxylasehemmer, wie beispielsweise Carbidopa oder Benserazid, verabreicht.<sup>16</sup>

DA werden zur Dosisersparung von L-Dopa und zur Verringerung von Wirkungsfluktuationen eingesetzt.<sup>97</sup> Sie wirken über Stimulation der striatalen D2- und D3-Rezeptoren. Da diese direkt verfügbar sind, haben DA jedoch durch Stimulation peripherer Rezeptoren ein größeres Nebenwirkungsprofil und führen unter anderem zu Übelkeit, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall, Benommenheit und Müdigkeit.<sup>16,48</sup> Insbesondere orale nicht-ergoline DA lösen bei bis zu 40 % der Patient:innen IKS aus.<sup>61</sup> Psychosen treten ebenfalls gehäuft auf.<sup>98</sup>

MAO-B-Hemmer reduzieren den Abbau von Dopamin und bewirken dadurch eine höhere endogene Dopaminkonzentration im Striatum.<sup>48</sup> Alternativ können COMT-Hemmer eingesetzt werden. In Kombination mit L-Dopa bewirken diese bei motorischen Fluktuationen eine Verkürzung der OFF-Phasen und werden so häufig in späteren Krankheitsstadien eingesetzt.<sup>16</sup>

Auch die Modulation anderer Neurotransmittersysteme durch Glutamat (NMDA)-Rezeptor-Antagonisten, Anticholinergika sowie Betablocker sind Bestandteil der Therapie des IPS.<sup>16,48,97</sup>

Da die NMS, wie oben beschrieben, zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen, ist eine sorgfältige Therapie dieser Symptome von großer Relevanz. Im Folgenden wird auf die Therapie der für diese Arbeit relevanten neuropsychiatrischen Symptome eingegangen: Trizyklische Antidepressiva oder Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) werden in der Therapie von *Depressionen und Apathie* beim IPS eingesetzt.<sup>27</sup> Pramipexol (DA) hat ebenfalls, unabhängig von seiner Wirkung auf motorische Symptome, eine antidepressive Wirkung.<sup>99</sup> Für die Therapie einer *isoliert auftretenden Apathie* können DA, wie Ropinirol, zu einer Verbesserung der Symptomatik führen.<sup>100</sup> Da eine *ängstliche Symptomatik* häufig in Kombination mit motorischen Komplikationen auftritt, steht die Therapie dieser Komplikationen im Vordergrund. Ist dies nicht ausreichend, kann jedoch eine ergänzende anxiolytische Therapie erforderlich sein.<sup>27</sup> *Manische Episoden* treten insbesondere mit Erhöhung der dopaminergen Medikation auf, weshalb diesbezüglich eine Anpassung der Medikation erfolgen sollte.<sup>29,60</sup> Die Therapie von *IKS* wird kontrovers diskutiert. Häufig wird eine Reduktion der DA empfohlen, da diese die Entwicklung einer IKS begünstigen.<sup>62,101</sup> Eine Studie von Papay et al. untersuchte die Wirkung von Naltrexon auf IKS, welche zwar nicht eindeutig belegt werden konnte, eine Reduktion der Symptomatik jedoch vermuten lässt.<sup>102</sup> Der Einsatz von SSRI

wird ebenfalls diskutiert, jedoch konnte bisher keine Studie einen eindeutigen positiven Effekt zeigen.<sup>48,63,101</sup> Da *Halluzinationen* häufig medikamentös durch DA, Amantadin, Anticholinergika, aber auch COMT-Hemmer bedingt sind, kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.<sup>97</sup> Ergänzend können Clozapin und andere atypische Neuroleptika wie Quetiapin eingesetzt werden.<sup>27</sup>

In späten Krankheitsstadien können die motorischen und nicht-motorischen Symptome der Patient:innen häufig nicht mehr ausreichend durch medikamentöse und weitere nicht-invasive Therapieverfahren kontrolliert werden. Zudem übersteigen die Nebenwirkungen durch notwendige Dosiserhöhungen den Nutzen. In diesen Fällen kann eine THS erwogen werden.<sup>16,103,104</sup>

### **2.1.5.2 Tiefe Hirnstimulation**

Die THS ist das gängigste operative Verfahren beim IPS. Am häufigsten wird in Europa die bilaterale stereotaktische Implantation von Elektroden in den Nucleus subthalamicus (STN) vorgenommen. Seltener dienen als Zielpunkte der Globus pallidus internus (GPi) und der Nucleus ventralis intermedius (VIM) des Thalamus.<sup>16</sup> Der GPi kann alternativ zum STN als Zielpunkt verwendet werden, wobei vergleichbare Ergebnisse bezüglich des motorischen Outcomes und den „Aktivitäten des täglichen Lebens“ erzielt werden.<sup>105</sup> Der STN ist gegenüber dem GPi in Bezug auf die Reduktion der dopaminergen Medikation überlegen, wobei der GPi bessere Effekte bezüglich einer depressiven Symptomatik aufweist.<sup>105,106</sup> Der VIM wird hingegen nur sehr selten bei einem überwiegenen Tremor und Kontraindikationen gegen eine STN-THS als Zielpunkt eingesetzt, da ausschließlich der Tremor, jedoch nicht die anderen motorischen Symptome positiv beeinflusst werden.<sup>107,108</sup> Bei Patient:innen mit einer stark asymmetrischen Symptomatik kann eine unilaterale Elektrodenimplantation erwogen werden.<sup>109</sup>

Die Stimulation durch die stereotaktisch implantierten Elektroden erfolgt durch eine kontinuierliche Abgabe von hochfrequenten Stromimpulsen an das umliegende Gewebe.<sup>110</sup> Der Wirkmechanismus der THS ist noch nicht vollständig geklärt. Viele Studien fokussierten auf den läsionsartigen Effekt des applizierten Stroms, welcher eine Unterbrechung der pathologischen Basalganglienschleife nach sich zieht.<sup>27,111,112</sup> Neuere Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Mechanismen weitaus komplexer sind.<sup>113-115</sup> Diese umfassen die elektrische Beeinflussung von einzelnen Neuronen und neuronalen Netzwerken, die Veränderung von Neurotransmitterkonzentrationen und deren Dynamik sowie eine Veränderung des Mikromilieus, bestehend aus Astrozyten, Mikroglia und Endothelzellen.<sup>116,117</sup>

### 2.1.5.2.1 Wirkungen und Nebenwirkungen der THS

Die Wirkungen der bilateralen THS sind im Vergleich zur bestmöglichen medikamentösen Therapie wie folgt: Der Grad der motorischen Einschränkung und das Auftreten von Dyskinesien und motorischen Fluktuationen sind in der THS-Gruppe geringer. Insbesondere die Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor sprechen langfristig gut auf die THS an.<sup>118,119</sup> Axiale Symptome (posturale Instabilität und Freezing of gait) sprechen initial ebenfalls gut auf die THS an,<sup>120,121</sup> wobei der positive Effekt jedoch weniger lange persistiert.<sup>119</sup> Die benötigte Medikamentendosis kann nach einer THS reduziert werden, wodurch in der THS-Gruppe weniger medikamenteninduzierte Komplikationen auftreten.<sup>122</sup> Diese Effekte halten bis zu zehn Jahre postoperativ an.<sup>119</sup>

Der Einfluss der STN-THS auf die neuropsychiatrischen Symptome wird kontrovers diskutiert. Die Lebensqualität nimmt im Vergleich zur ausschließlich medikamentösen Therapie postoperativ zu<sup>1,103,104,123</sup> und stellt gleichzeitig einen prognostisch relevanten Faktor für das Outcome der THS dar.<sup>124</sup> Präoperativ bestehende Depressionen können durch die THS positiv beeinflusst werden,<sup>125,126</sup> jedoch wird auch das Auftreten einer Depression nach THS in bis zu 4 % der Fälle beschrieben.<sup>127</sup> Zudem werden nach THS vermehrt Suizidversuche (0,9 %) und vollzogene Suizide (0,45 %) beobachtet, insbesondere im ersten postoperativen Jahr. Risikofaktoren stellen unter anderem präoperativ bestehende Depressionen und vorangegangene Suizidversuche dar.<sup>128</sup> Die ängstliche Symptomatik der Patient:innen bessert sich häufig durch die THS,<sup>4,126,129</sup> jedoch wird eine postoperative Verschlechterung ebenfalls beobachtet.<sup>130,131</sup> Apathie tritt nach THS häufig zusammen mit Depression und Angst auf und wird in erster Linie mit der Reduktion der dopaminergen Medikation in Verbindung gebracht.<sup>107,130</sup> Hypomanie und Manie können ebenfalls therapiebedingt durch die THS im STN auftreten.<sup>127,132-134</sup> Hypomanie wird in bis zu 15 % der Fälle beschrieben,<sup>135</sup> während das Auftreten von Manie seltener ist (0,9–1,7 %).<sup>127</sup> Besonders bei Stimulation im anteromedialen limbischen Anteil des STN sowie bei einer hochfrequenten Stimulation (> 100 Hz) wird das Auftreten von Manie/Hypomanie berichtet.<sup>2,133,136,137</sup> Der Einfluss der THS auf impulsiv-zwanghaftes Verhalten wird kontrovers diskutiert.<sup>62,138,139</sup> Einige Studien konnten einen positiven Effekt der THS nachweisen, wobei erneut ein Zusammenhang mit der Reduktion der dopaminergen (insbesondere der dopaminagonistischen) Medikation vermutet wird.<sup>140,141</sup> Demgegenüber steht eine Studie von Hälbig et al., die ein vermehrtes Auftreten von IKS bei THS-Patient:innen im Vergleich zu medikamentös behandelten Patient:innen feststellte.<sup>142</sup>

Grundsätzlich muss berücksichtigt werden, dass in bis zu 4,9 % schwere, nicht-reversible Komplikationen durch die Intervention auftreten.<sup>143</sup> Diese umfassen sowohl operative als auch technische und stimulationsbedingte Komplikationen.<sup>110</sup> Die Mortalität liegt zwischen 0,14 %<sup>144</sup> und 0,4 %<sup>145</sup> und ist am häufigsten durch intrakranielle Blutungen und Suizide bedingt.<sup>122</sup> Um

Komplikationen zu vermeiden, muss eine sorgfältige multidisziplinäre Indikationsprüfung mit Fokus auf das individuelle Risikoprofil des/der Patient:in erfolgen.

Es müssen die Patient:innen identifiziert werden, bei denen aufgrund des Risikoprofils von einer Verschlechterung des (neuropsychiatrischen) Zustands ausgegangen werden kann. Gegebenenfalls kann nach spezifischer Behandlung und Minimierung von Risikofaktoren eine Re-Evaluation mit erneuter Indikationsprüfung erwogen werden.<sup>146</sup>

### 2.1.5.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der THS

Die Kriterien der S3-Leitlinie zum IPS der Deutschen Gesellschaft für Neurologie,<sup>16</sup> die erfüllt sein müssen, damit von einem Vorteil der STN-THS im Vergleich zur medikamentösen Therapie für die Patient:innen ausgegangen werden kann, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Voraussetzungen für eine bilaterale STN-THS
<p>1. Patient:innen mit einem nachgewiesenen IPS und einer der folgenden Krankheitsausprägungen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• medikamentös nicht behandelbare motorische Fluktuationen und Dyskinesien <u>oder</u></li><li>• ein medikamentös nicht kontrollierbarer Tremor</li></ul> <p><u>und</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Symptome sprechen auf L-Dopa an (&gt; 33 % Verbesserung im UPDRS-III, Tremor muss nicht ansprechen)</li><li>• keine Frühsymptome einer Demenz (Mattis Score &gt; 130)</li><li>• keine signifikante psychische oder somatische Komorbidität</li><li>• keine neurochirurgischen Kontraindikationen</li></ul>
<p>2. Patient:innen mit nachgewiesenem IPS ≤ 60 Jahre, innerhalb der ersten drei Jahre nach Beginn von Fluktuationen oder Dyskinesien</p> <p><u>und</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Symptome sprechen auf L-Dopa an (&gt; 50 % Verbesserung im UPDRS-III, Tremor muss nicht ansprechen)</li><li>• keine Frühsymptome einer Demenz (Mattis Score &gt; 130)</li><li>• keine signifikante psychische oder somatische Komorbidität</li><li>• keine neurochirurgischen Kontraindikationen</li></ul>

**Tabelle 4.** Voraussetzungen für eine bilaterale STN-THS. Abkürzungen: IPS = Idiopathisches Parkinson-Syndrom, L-Dopa = Levodopa, UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Teil III (motorischer Teil). Modifiziert nach der S3-Leitlinie zum Idiopathischen Parkinson-Syndrom der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.<sup>16</sup>

Die optimale Symptomkontrolle bei den Patient:innen durch eine THS ist in der Regel nicht besser als der beste medikamentöse ON-Zustand der Patient:innen. Motorische Symptome, die nicht gut auf eine medikamentöse Therapie ansprechen (posturale Instabilität und freezing of gait) stellen somit keine Operationsindikation dar.<sup>110</sup> Davon ausgenommen ist das Ansprechen der THS auf einen Tremor, welcher sich teilweise durch die THS im Vergleich zu L-Dopa deutlich verbessert.<sup>110</sup> Bezüglich der psychischen Komorbiditäten sehen Krauss et al. vor, dass sowohl eine manifeste paranoide Psychose, schwere Affektstörungen wie eine Major

Depression oder Manie, als auch schwere Persönlichkeits- oder Verhaltensstörungen Ausschlusskriterien für eine THS darstellen.<sup>110</sup> Diese Störungen sind zudem die bedeutsamsten prädisponierenden Faktoren für das Auftreten von affektiven Nebenwirkungen nach THS.<sup>3,110</sup> Eine sorgfältige und ausführliche interdisziplinäre Indikationsprüfung mit Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren ist demnach essenziell, um geeigneten Patient:innen eine THS anbieten zu können, aber auch um Patient:innen mit einem hohen Risikoprofil von einer THS auszuschließen. Insbesondere psychische Störungen sind wesentliche Ausschlusskriterien für eine THS, weshalb im Rahmen der Indikationsprüfung eine sorgfältige Diagnostik des neuropsychiatrischen Status der Patient:innen mit IPS vorgenommen werden muss. Darauf wird im Folgenden eingegangen.

## **2.2 Fragebögen zur Erfassung der neuropsychiatrischen Symptome**

Im Rahmen der Indikationsprüfung für eine THS werden bei den Patient:innen an der Uniklinik Köln im Rahmen des Klinikstandards fünf Selbstbeurteilungsfragebögen zur Erhebung von Depression, Angst, Apathie, Manie und Impulskontrollstörungen herangezogen. Unabhängig von den Ergebnissen der Fragebögen erfolgt ein psychiatrisches Interview, um etwaige Kontraindikationen oder Risiken für eine THS zu eruieren. Anschließend werden diese Befunde gemeinsam mit den weiteren im Rahmen der Indikationsprüfung erhobenen Befunden (u.a. eine kraniale Magnetresonanztomographie, der kognitive Status des/der Patient:in und eine neurologische Untersuchung) in einer interdisziplinären THS-Konferenz besprochen. An dieser Konferenz nehmen Expert:innen für Bewegungsstörungen, Stereotaktik, Psychiatrie, Neuropsychologie und ggf. Sprach- und Physiotherapie teil, welche gemeinsam entscheiden, ob der/die Patient:in für eine THS geeignet ist. Da die fünf Selbstbeurteilungsfragebögen im Rahmen der neuropsychiatrischen Indikationsprüfung die Grundlage für diese Arbeit darstellen, werden sie im Folgenden vorgestellt.

### **2.2.1 Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II)**

Das BDI-II ist ein Fragebogen zur Erhebung des Schweregrads einer depressiven Symptomatik bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen.<sup>7</sup> Das BDI-II stellt die Revision des ursprünglichen BDI aus dem Jahr 1961 von Beck et al. dar.<sup>147</sup> Die deutsche Version des BDI-II wurde von Hautzinger et al. bereitgestellt.<sup>8</sup> Der Fragebogen besteht aus 21 Items, welche die neun oben genannten DSM-V-Kriterien abdecken (siehe Kapitel 2.1.2.1 Depression).<sup>49</sup> Bei den Antwortvorgaben handelt es sich um ein vierstufiges Antwortmuster (0–3). Demzufolge kann der erreichte Punktwert zwischen 0 und 63 Punkten liegen. Bis zu einem Summenwert von  $\leq 8$  Punkten liegt keine Depression vor, 9–13 Punkte sprechen für eine minimale depressive Symptomatik und 14–19 Punkte für eine leichte Depression. Bei 20–28 Punkten liegt eine mittelschwere Depression vor, während  $\geq 29$  Punkte eine schwere Depression charakterisieren.<sup>7,8</sup> In der klinischen Beurteilung sollte ein besonderes Augenmerk auf die Items zwei und

neun gelegt werden, da sie mögliche Indikatoren eines Suizidrisikos darstellen.<sup>8</sup> Das BDI-II hat sich als reliabler und valider Fragebogen für Parkinsonpatient:innen erwiesen<sup>148</sup> und wird als Screening-Instrument empfohlen.<sup>149</sup>

### **2.2.2 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)**

Bei der HADS handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen, welcher Angst und Depression erfasst und insbesondere im Rahmen der Diagnostik in der somatischen Medizin eingesetzt wird.<sup>9,10</sup> Der Fragebogen dient zum Screening und zur Verlaufskontrolle bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren.<sup>10</sup> Auf der Grundlage der englischen Originalversion von Zigmond und Snaith aus dem Jahr 1983,<sup>9</sup> wurde 1995 die deutsche Version der HADS erstmals veröffentlicht.<sup>10</sup> Der Fragebogen ist aus zwei Subskalen aufgebaut: der Angstskala (HADS-A) und der Depressionsskala (HADS-D). Beide Subskalen bestehen aus je sieben Items mit vierstufigen Antwortmöglichkeiten (0–3) in wechselnden Schlüsselrichtungen. Die Auswertung erfolgt bei den jeweiligen Unterskalen getrennt. Pro Skala werden die Punktwerte der Items addiert. Es können jeweils zwischen 0 und 21 Punkte erzielt werden. Werte  $\leq 7$  Punkten werden als unauffällig, 8–10 Punkte als grenzwertig und  $\geq 11$  Punkte als auffällig interpretiert. Eine auffällige Symptomatik kann zudem in eine schwere (11–14 Punkte) und eine sehr schwere Symptomatik (15–21 Punkte) eingeteilt werden.<sup>10</sup> Die HADS ist ein für Parkinsonpatient:innen validiertes und empfohlenes Screening-Instrument.<sup>150,151</sup>

### **2.2.3 Apathie-Evaluationsskala (AES)**

Die AES ist ein Fragebogen mit 18 Items für die Erfassung von Apathie von Marin et al. aus dem Jahr 1991.<sup>11</sup> Lueken et al. stellten 2006 die deutsche Version bereit.<sup>12</sup> Die Antwortmöglichkeiten reichen von 1 bis 4, mit einem minimalen Gesamtpunktwert von 18 und einem Maximum von 72. In einer 2014 im „Journal of Neurology“ publizierten Validierungsstudie der AES für Parkinsonpatient:innen von Santangelo et al. wird ein Cutoff-Wert für eine Apathie bei Parkinsonpatient:innen von  $\geq 34$  empfohlen.<sup>152</sup> Mele et al. untersuchten in einer Metaanalyse im Jahr 2019 verschiedene Skalen zur Erfassung von Apathie bei Parkinsonpatient:innen. Die AES hatte dabei die höchste Sensitivität und Spezifität (beide 90 %) und eignet sich demnach sehr gut als Screening-Fragebogen für Parkinsonpatient:innen.<sup>153</sup>

### **2.2.4 Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS)**

Die MSS wurde 1992 im englischen Original unter dem Titel „Self-Report Manic Inventory“ (SRMI) von Shugar et al. herausgegeben.<sup>13</sup> 1997 folgte die deutsche Übersetzung der Skala von Krüger et al.<sup>14</sup> Die MSS umfasst 48 dichotome Items, welche mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden können. Die Items wurden in Anlehnung an die Kriterien des DSM erstellt,<sup>154</sup> wobei sich das letzte Item auf die Krankheitseinsicht nach Heinrichs et al. bezieht.<sup>155</sup> Bei einem maximalen Punktwert von 48 liegt der Cutoff-Wert für Screening-Zwecke bei  $\geq 14$ .<sup>154,156</sup> Die

MSS ist der am besten untersuchte, validierte Fragebogen für die Erfassung von Manie.<sup>154</sup> Es fand keine Validierung speziell für Parkinsonpatient:innen statt, die MSS wurde aber bereits in vielen Studien an Parkinsonpatient:innen angewandt.<sup>157-159</sup>

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

Die QUIP-RS wurde 2012 basierend auf dem QUIP<sup>160</sup> als Selbstbeurteilungsfragebogen von Weintraub et al. entwickelt.<sup>15</sup> Der Fragebogen umfasst 28 Items, welche sich in die vier IKS (Glücksspiel, Hypersexualität, Kaufsucht und Esssucht) und die damit assoziierten Störungsbilder Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS), Hobbyismus und Punding aufteilen. Jede Kategorie wird mit vier Fragen abgedeckt, die wiederum ein fünfstufiges (0–4) Antwortmuster aufweisen. Die Kategorien werden einzeln ausgewertet und interpretiert. Der maximale Punktwert für IKS beträgt 64 mit einem Cutoff-Wert von  $\geq 10$ .<sup>15</sup> Hobbyismus, DDS und Punding haben einen maximalen Punktwert von 16, wobei der Cutoff für Hobbyismus  $\geq 4$  ist und der für DDS und Punding  $\geq 3$ .<sup>161</sup> Die QUIP-RS wurde in viele Sprachen übersetzt und validiert.<sup>161,162</sup>

## **2.3 Fragestellung und Hypothesen**

Ausgangspunkt der Dissertation ist die Notwendigkeit der Erfassung affektiv-behavioraler Symptome bei Parkinsonpatient:innen im Rahmen der Indikationsprüfung für die THS. Daraus resultiert die der Arbeit zugrundeliegende Fragestellung, wie dieser Erhebungsprozess optimiert werden kann.

Aktuell erfolgt die Indikationsprüfung für die THS an der Uniklinik Köln durch die Erhebung von fünf Selbstbeurteilungsfragebögen mit insgesamt 129 Items für die Erfassung von Depression (BDI-II<sup>7,8</sup> und HADS-D<sup>9,10</sup>), Angst (HADS-A<sup>9,10</sup>), Apathie (AES<sup>11,12</sup>), Manie (MSS<sup>13,14</sup>) sowie Impulskontrollstörungen und damit assoziierte Störungsbilder (QUIP-RS<sup>15</sup>). Die Fragebögen werden durch eine psychiatrische Einschätzung der Patient:innen im Rahmen eines Interviews ergänzt. Die Erhebung des affektiv-behavioralen Zustands ist von erheblicher Relevanz für die Entscheidung, ob die Patient:innen für eine THS geeignet sind oder ob Kontraindikationen im psychiatrischen Spektrum vorliegen (siehe Kapitel 2.1.5.2 Tiefe Hirnstimulation). Ferner kann die Notwendigkeit einer engeren postoperativen Nachsorge festgestellt oder die Zielpunktwahl durch Berücksichtigung einer bestehenden Vulnerabilität beeinflusst werden.<sup>146</sup>

Beim Ausfüllen der Fragebögen berichten Patient:innen von großen Anstrengungen oder sind krankheitsbedingt durch motorische Einschränkungen oder eine verringerte Konzentrationsfähigkeit oft nicht in der Lage, alle Fragebögen vollständig auszufüllen. Daraus resultieren fehlende Werte, die die Aussagekraft der Ergebnisse reduzieren. Hinzu kommt, dass bei Erheben mehrerer eigenständiger Fragebögen eine Redundanz innerhalb der Itematterie vorliegt. Beispiele sind die Aussagen „Ich blicke mit Freude in die Zukunft“ (HADS Item 12)<sup>10</sup> und „Ich bin

mutloser als früher, was meine Zukunft angeht“ (BDI-II Item 2 „Pessimismus“).<sup>8</sup> Problematisch ist weiterhin, dass die Fragebögen Symptome abfragen, die bei Parkinsonpatient:innen krankheitsbedingt unabhängig von dem Vorliegen einer psychiatrischen Vorerkrankung auftreten. Ein Beispiel ist die Frage im BDI-II nach „Veränderungen der Schlafgewohnheiten“ (BDI-II Item 16).<sup>8</sup> Diese treten regelmäßig als NMS beim IPS auf (siehe Kapitel 2.1.2 Nicht-motorische Symptome), weshalb ein Rückschluss auf eine depressive Symptomatik anhand dieses Items bei Parkinsonpatient:innen kritisch betrachtet werden muss.<sup>163</sup> Ein weiteres Beispiel ist die Frage nach Rastlosigkeit und ständigem Bewegungsdrang in der HADS (HADS Item 11)<sup>9,10</sup> als Indikator für eine ängstliche Symptomatik. Dies tritt ebenfalls als häufiges motorisches Symptom oder im Rahmen eines Restless Legs Syndroms (RLS) beim IPS auf<sup>163</sup> und steht bei Parkinsonpatient:innen in keinem eindeutigen Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer ängstlichen Symptomatik.

Um die NMS beim IPS zu erfassen, existieren bereits verschiedene Skalen, wie die Non-Motor Symptom Scale (NMSS),<sup>164</sup> die Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Teil I,<sup>75</sup> die Movement Disorder Society - Non-Motor Rating-Scale (MDS-NMS)<sup>165,166</sup> und der Non-Motor Symptom Questionnaire (NMSQ).<sup>167</sup> Allerdings sind die NMSS, die MDS-UPDRS und die MDS-NMS keine Selbstbeurteilungsfragebögen, sondern müssen in einem Expert:inneninterview erhoben werden. Der NMSQ ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, jedoch deckt er weder Manie noch Impulskontrollstörungen ab. Zudem wird jedes Symptom lediglich durch ein einzelnes dichotomes Item erhoben. Bis dato existiert kein einheitlicher Selbstbeurteilungs-Screening-Fragebogen, um speziell Depression, Angst, Apathie, Manie und Impulskontrollstörungen bei Parkinsonpatient:innen im Rahmen der Indikationsprüfung für eine THS zu erfassen.

Um die Genauigkeit und Aussagekraft der Erfassung des affektiv-behavioralen Status zu erhöhen, die Erhebung spezifisch auf Parkinsonpatient:innen anzupassen und die Bearbeitungsanforderungen zu minimieren, ist das Ziel, die bestehenden Fragebögen und deren Items in ihrer Aussagefähigkeit bei Parkinsonpatient:innen zu analysieren und eine Grundlage für einen zukünftigen Screening-Fragebogen zu entwickeln.

Für die Herausarbeitung der relevanten Items soll ein zweistufiger Prozess dienen, bestehend aus einer statistischen Itemanalyse und -reduktion sowie einem Expertenrating. Die statistisch gekürzte Itembatterie soll im Rahmen der Analyse auf die Gütekriterien Reliabilität und Konstruktvalidität überprüft werden.

In Bezug auf dieses Ziel wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Hypothese: Die interne Konsistenz der Subskalen als Maß für die Reliabilität der reduzierten Itembatterie ist zufriedenstellend (Cronbach's alpha > 0,7).

2. Hypothese: Die Überprüfung der Konstruktvalidität der gekürzten Itembatterie anhand einer konfirmatorischen Faktorenanalyse ergibt einen guten Modell-Fit für das aufgestellte theoretische Modell.
3. Hypothese: Die konvergente Validität, gemessen anhand von Korrelationen der Subskalen der reduzierten Itembatterie mit den Summenwerten der originalen Fragebögen, ist zufriedenstellend (Spearman-Korrelationskoeffizienten  $\geq 0,7$ ).

Der auf dieser Arbeit aufbauende zukünftige Screening-Fragebogen kann nach Entwicklung und Validierung anderen Zentren zur Verfügung gestellt werden, welche bisher im Rahmen der Indikationsprüfung keine ausführliche Erhebung der psychiatrischen Symptomatik durchführen. Durch den zukünftigen Fragebogen kann eine effiziente, im Klinikalltag realisierbare und patient:innenorientierte Möglichkeit für die Berücksichtigung neuropsychiatrischer Symptome im Rahmen der Indikationsprüfung für die THS ermöglicht werden.

### 3. Publikation

Die dieser kumulativen Dissertation zugrundeliegende Publikation „**Assessment of Affective-Behavioral States in Parkinson’s Disease Patients: Towards a New Screening Tool**“ wurde initial am 02.08.2021 im „**Journal of Parkinson’s Disease**“ publiziert.

The publication "Assessment of Affective-Behavioral States in Parkinson's Disease Patients: Towards a New Screening Tool" on which this cumulative dissertation is based was initially published on August 2<sup>nd</sup>, 2021 in the "Journal of Parkinson's Disease".

**Quelle:**

Schedlich-Teufer C, Jost ST, Krack P, Witt K, Weintraub D, Baldermann JC, Sommerauer M, Amstutz D, van Eimeren T, Dafsari HS, Kalbe E, Visser-Vandewalle V, Fink GR, Kessler J, Barbe MT. Assessment of Affective-Behavioral States in Parkinson’s Disease Patients: Towards a New Screening Tool. J Parkinsons Dis. 2021;11(3):1417-1430. DOI: 10.3233/JPD-202375.

## Research Report

---

# Assessment of Affective-Behavioral States in Parkinson's Disease Patients: Towards a New Screening Tool

Charlotte Schedlich-Teufer<sup>a,\*1</sup>, Stefanie Theresa Jost<sup>a,1</sup>, Paul Krack<sup>b</sup>, Karsten Witt<sup>c,d</sup>, Daniel Weintraub<sup>e,f,g</sup>, Juan Carlos Baldermann<sup>a,h</sup>, Michael Sommerauer<sup>a</sup>, Deborah Amstutz<sup>b</sup>, Thilo van Eimeren<sup>a,i,j</sup>, Haidar Salimi Dafsari<sup>a</sup>, Elke Kalbe<sup>k</sup>, Veerle Visser-Vandewalle<sup>l</sup>, Gereon Rudolf Fink<sup>a,m</sup>, Josef Kessler<sup>a</sup> and Michael Thomas Barbe<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Department of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany*

<sup>b</sup>*Department of Neurology, Bern University Hospital and University of Bern, Bern, Switzerland*

<sup>c</sup>*Department of Neurology, School of Medicine and Health Sciences, University of Oldenburg, Oldenburg, Germany*

<sup>d</sup>*Research Center Neurosensory Science, University of Oldenburg, Oldenburg, Germany*

<sup>e</sup>*Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA*

<sup>f</sup>*Department of Neurology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA*

<sup>g</sup>*Parkinson's Disease Research, Education and Clinical Center, Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, PA, USA*

<sup>h</sup>*Department of Psychiatry and Psychotherapy, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany*

<sup>i</sup>*Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany*

<sup>j</sup>*German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn-Cologne, Germany*

<sup>k</sup>*Department of Medical Psychology, Neuropsychology and Gender Studies & Center for Neuropsychological Diagnostics and Intervention (CeNDI), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany*

<sup>l</sup>*Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany*

<sup>m</sup>*Cognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Center Jülich, Jülich, Germany*

Accepted 13 April 2021

Pre-press 3 May 2021

### Abstract.

**Background:** Assessment of affective-behavioral states in patients with Parkinson's disease (PD) undergoing deep brain stimulation (DBS) is essential.

---

<sup>1</sup>These authors contributed equally to this work.

\*Correspondence to: Charlotte Schedlich-Teufer, Department of Neurology, University Hospital Cologne, Kerpener Str. 62,

50937 Cologne, Germany. Tel.: +49 221 478 7494; Fax: +49 221 478 89013; E-mail: charlotte.schedlich-teufer1@uk-koeln.de.

**Objective:** To analyze well-established questionnaires as a pilot-study with the long term aim to develop a screening tool evaluating affective-behavioral dysfunction, including depression, anxiety, apathy, mania, and impulse control disorders, in PD patients screened for DBS.

**Methods:** Two hundred ninety-seven inpatients with PD underwent standardized neuropsychiatric testing including German versions of Beck Depression Inventory-II, Hospital Anxiety and Depression Scale, Apathy Evaluation Scale, Self-Report Manic Inventory, and Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in PD-Rating Scale, to assess appropriateness for DBS. Statistical item reduction was based on exploratory factor analysis, Cronbach's alpha, item-total correlations, item difficulty, and inter-item correlations. Confirmatory factor analysis was conducted to assess factorial validity. An expert rating was performed to identify clinically relevant items in the context of PD and DBS, to maintain content validity. We compared the shortened subscales with the original questionnaires using correlations. To determine cutoff points, receiver operating characteristics analysis was performed.

**Results:** The items of the initial questionnaires were reduced from 129 to 38 items. Results of confirmatory factor analyses supported the validity of the shortened pool. It demonstrated high internal consistency (Cronbach's alpha = 0.72–0.83 across subscales), and the individual subscales were correlated with the corresponding original scales ( $r_s = 0.84–0.95$ ). Sensitivities and specificities exceeded 0.7.

**Conclusion:** The shortened item pool, including 38 items, provides a good basis for the development of a screening tool, capturing affective-behavioral symptoms in PD patients before DBS implantation. Confirmation of the validity of such a screening tool in an independent sample of PD patients is warranted.

Keywords: Parkinson's disease, deep brain stimulation, screening tool, questionnaire, depression, anxiety, apathy, mania, impulse control disorders, hallucinations

## INTRODUCTION

Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) is a well-established treatment to improve motor symptoms, activities of daily living, and quality of life in patients with Parkinson's disease (PD) carefully selected for this procedure [1]. Multiple factors need to be considered in deciding whether a patient with PD is a suitable candidate for DBS. Clinically relevant psychiatric disorders such as depression, anxiety, apathy, mania, impulse control disorders (ICD), and hallucinations may have a large impact on the overall outcome of DBS and may constitute a relative contraindication for DBS [2, 3]. At the same time, recent studies suggest that DBS may improve psychiatric disorders in PD, especially in the context of ICD and anxiety [4–6]. For this reason, preoperative assessment of affective-behavioral dysfunctions is essential to determine an individual's psychiatric benefit-risk profile, and for evaluating both, contraindication and indication, for DBS surgery.

Indication testing for DBS at the University Hospital Cologne is based on multidisciplinary assessments by movement disorders specialists, stereotactic neurosurgeons, neuropsychologists, and psychiatrists. The neuropsychiatric assessment of affective-behavioral symptoms includes five questionnaires

(Beck Depression Inventory-II [7, 8], Hospital Anxiety and Depression Scale [9, 10], Apathy Evaluation Scale [11, 12], Self-Report Manic Inventory [13, 14], and Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in PD-Rating Scale [15]) which have proven their usefulness in the clinical context over the years. Using the five separate scales for all relevant psychiatric symptoms of concerns was found to be time-consuming, sometimes exhausting for the patient then resulting in incomplete answering. Furthermore, general measures may not address areas salient to specific diseases and may contain items that are not suitable for PD, leading to incorrect results.

There are different scales to assess non-motor symptoms in PD, like the Non-Motor Symptom Scale (NMSS) [16], the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part one [17], the Movement Disorder Society-Non-Motor Rating Scale (MDS-NMS) [18, 19], and the Non-Motor Symptom Questionnaire (NMSQ) [20]. However, the NMSS, MDS-UPDRS part one, and MDS-NMS are rater-administered versions and not for self-rating purposes. Only the NMSQ is a patient-based questionnaire, but it does not cover mania and ICD and each symptom is covered by a single dichotomous question.

Therefore, this pilot study aimed to analyze well established questionnaires in the context of PD

with the long term aim to develop a non-commercial self-rating screening tool assessing the broad affective-behavioral state including depression, anxiety, apathy, mania, and ICD in PD patients undergoing DBS, to reduce the burden of the patients and increase the practicability and informative value of the assessment.

## METHODS

### *Participants and ethical approval*

Three hundred thirty-nine in-patients with PD who underwent evaluation testing for DBS implantation at the University Hospital of Cologne from March 2014 to April 2019 were retrospectively analyzed. Patients records were examined for age, sex, disease duration, PD motor-subtype, levodopa equivalent daily dose (LEDD) [21], Hoehn and Yahr stage [22] and Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III (UPDRS-III) in Medication-ON and -OFF [23]. The retrospective pilot study was carried out following the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee (University of Cologne, Germany).

### *Measures*

The neuropsychiatric examination was carried out using the following scales:

The **Beck Depression Inventory-II (BDI-II)** [7, 8] is a 21-question self-report questionnaire measuring depression severity, with each item scored on a scale value of 0 to 3. The total score ranges from 0 to 63, with the severity levels being: no depression (0 to 8 points), minimal (9 to 13 points), mild (14 to 19), moderate (20 to 28), and severe depression (29 points or higher). The BDI-II is a reliable and valid tool [24], comprising two factors, described as "somatic-affective" and "cognitive" [7].

The **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)** comprises subscales for anxiety and depression (HADS-A and -D) with seven items each [9, 10]. The two subscales' scores each range from 0 (no anxiety/depression) to 21 (maximum anxiety/depression). Items are scored on a scale from 0 to 3. Recommended cutoff scores are:  $\leq 7$  (no depression/ anxiety), 8–10 (mild), 11–14 (moderate), and  $\geq 15$  (severe) [9]. The questionnaire has been validated in PD patients [24, 25] and has a two-factor structure (depression and anxiety).

Apathy was evaluated using the self-report version of the **Apathy Evaluation Scale (AES)** [12], which is a validated diagnostic tool for PD patients [11, 26].

The scale contains 18 items ranging from 1–4. The total score ranges from 18 to 72, with a suggested cutoff score  $\geq 34$  points [26]. For better comparability with the other scales, we recoded the scale (0 to 3 points) and the cutoff ( $\geq 16$ ) [11]. Lueken et al. found a two-factor structure. One factor includes problems of awareness, independently performing tasks, structuring the day, interest in learning experiences and perseverance. The other factor includes the judgment of the importance of friendship, motivation, and personal initiative [11].

The **Self-Report Manic Inventory (SRMI)** [13, 14] consists of 48 dichotomous items (yes/no) and is divided into nine subscales with an additional item asking about insight. The factor structure has only been examined for the nine subscales, not for the 48 items [14]. A cutoff of  $\geq 14$  is suggested for screening purposes [27]. The SRMI is the best-validated instrument for measuring mania [27].

The **Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS)** [15] is a validated tool to assess ICD and related disorders in PD [28, 29]. It comprises 28 items, divided into four ICDs and three related disorders: pathological gambling (A), hypersexuality (B), compulsive buying (C), compulsive eating (D), hobbyism (E), punting (F) and dopamine dysregulation syndrome (DDS) (G). Each item ranges from 0 to 4. The optimal cutoff point for ICD is  $\geq 10$  [15], for hobbyism  $\geq 4$  and for punting and DDS  $\geq 3$  [29]. A two-factor structure has been identified [28].

### *Statistical item reduction*

The item reduction was conducted with IBM SPSS version 25, separately for each questionnaire. Kaiser-Meyer-Olkin Test was used to analyze how suitable the data is for factor analysis, with values  $\geq 0.6$  indicating adequate sampling [30]. An exploratory factor analysis, informed by eigenvalues and scree plots, was used to determine the number of factors that best represent the data. Factor structures in the given sample were compared with the ones described in the literature. Exclusion criteria were defined as follows: a factor loading of  $>0.5$  was used to determine those items to be retained in a factor; items with lower factor loadings ( $<0.5$ ) were excluded [31]. Furthermore, items reducing internal consistency (indicated by Cronbach's alpha) [32] were excluded. An item-total correlation  $<0.4$  [30] and item difficulty  $\left[ P = \frac{(\bar{x} - \min)}{(\max - \min)} \times 100 \right] \leq 10\% / \geq 90\%$

[33] were additional exclusion criteria. We analyzed intercorrelations, as we wanted to select items that reflect the breadth of the original subscale content. Within pairs of highly correlated items ( $>0.5$ ) we excluded the item with the lower item-total correlation to reduce redundancy [31].

#### *Factorial validity*

To assess factorial validity, confirmatory factor analyses (CFA) were conducted for the reduced item pool's subscales and the overall model. We implemented robust maximum-likelihood estimation methods and goodness-of-fit statistics because distributions of some model variables deviated from normality [34]. For each analysis, models were identified by setting the variances of each factor to 1.0. Model fit was evaluated with the Satorra-Bentler robust chi-square statistic, while chi-square/degrees of freedom ratio of 3 or less was taken as an indicator of acceptable model fit [35]. Based on the recommendations of Hu and Bentler we used additional fit indices, including the standardized root mean square residual (SRMR), the root mean square error of approximation (RMSEA), the comparative fit index (CFI), and the Tucker-Lewis index (TLI). Values of CFI greater than 0.95 [36] and TLI greater than 0.90 are indicative of well-fitting models [37], while SRMR values below 0.08 and RMSEA values  $\leq 0.06$  ( $N > 250$ )/ $\leq 0.08$  ( $N < 250$ ) indicate a reasonable error [36].

#### *Expert rating*

As recommended in previous research, we combined the statistically driven strategy with a judgmental approach [38, 39]. This process is usually based on the Delphi method [40]. Here, a modified Delphi method was used, i.e., we presented the results of the statistical test shortening process to three renowned experts of psychiatric comorbidities in PD (KW, PK, and DW). The experts had to decide independently whether they agree or disagree with each excluded and included item in the clinical context of indication testing for DBS. Therefore, we presented the experts a table with the statistical results. They had to check every single item for clinical relevance. They also had the opportunity to comment each decision. The first-round results were presented anonymously to all three experts in a second round, in which they had the opportunity to reconsider their decision based on the other experts' decision and

comments. Afterwards, they were able to adjust their decision about the item selection. Based on the results of the second round, it was decided whether a further round was needed, since Delphi procedures include at least two rounds. Criteria for this decision were the achievement of consensus or the occurrence of 'diminishing returns' [41].

#### *Internal consistency and comparison of the long and short form*

As a measure of the reduced item pool's reliability (internal consistency), we calculated Cronbach's alpha for each subscale [32]. A value of  $\geq 0.7$  was considered acceptable,  $\geq 0.8$  good, and  $\geq 0.9$  excellent [42]. To assess the relationship between the initial questionnaire and the reduced item pool, we computed Spearman correlations between the original questionnaires' total scores and the subscale scores of the shortened pool. The degree of association of  $\geq 0.7$  was considered strong [43].

#### *Correlation between the short form subscales*

To investigate potential overlaps between the different subscales, we computed Spearman correlations between the five subscales of the reduced item pool (depression, anxiety, apathy, mania, and ICD). The degree of association of  $<0.4$  was considered weak,  $0.4 - 0.6$  moderate, and  $>0.6$  strong [43, 44].

#### *Cutoff points*

Receiver operating characteristics (ROC) analysis was performed to determine cutoff points for each shortened subscale of the reduced item pool. The area under the curve (AUC), as well as sensitivity and specificity, were calculated. Final cutoffs were defined using the Youden index [ $J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$ ] [45]. As a criterion for positive test results in the initial questionnaires, the following cutoffs were used: BDI-II  $\geq 14$  [7], HADS-D  $\geq 8$  [9], HADS-A  $\geq 8$  [9], AES  $\geq 16$  [11], SRMI  $\geq 14$  [27], QUIP-ICD  $\geq 10$ , QUIP-Hobbyism  $\geq 4$ , QUIP-Punding  $\geq 3$ , QUIP-DDS  $\geq 3$  [15, 29].

## **RESULTS**

#### *Participants*

Patient records of 339 PD patients with neuropsychiatric examination were retrospectively screened.

Table 1  
Descriptive statistics of the five questionnaires in the sample

	Range	Cutoff	N	$\bar{x}$	SD	Positive test [%]
BDI-II	0–63	$\geq 14$	279	11.0	8.2	28.0
HADS-D	0–21	$\geq 8$	243	5.2	3.5	22.5
HADS-A	0–21	$\geq 8$	243	6.4	3.9	33.2
AES	0–54	$\geq 16$	252	13.0	8.6	31.3
SRMI	0–48	$\geq 14$	271	7.0	7.0	14.4
QUIP-RS	0–112		233	16.6	14.6	
ICD	0–64	$\geq 10$	216	8.0	8.6	34.3
Gambling	0–16		236	0.7	2.1	
Sex	0–16		227	2.4	2.9	
Buying	0–16		229	2.1	2.7	
Eating	0–16		228	3.1	3.5	
Hobbies	0–16	$\geq 4$	224	3.6	3.2	46.0
Punding	0–16	$\geq 3$	226	2.8	2.9	48.2
DDS	0–16	$\geq 3$	224	3.7	7.3	49.8

Descriptive statistics of the five questionnaires (BDI-II [8], HADS [10], AES [12], SRMI [14], QUIP-RS [15]) in the sample. AES, Apathy Evaluation Scale; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; DDS, Dopamine dysregulation syndrome; HADS-D/-A, Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression/-Anxiety; ICD, Impulse control disorders; QUIP-RS, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale; SD, standard deviation; SRMI, Self-Report Manic Inventory;  $\bar{x}$ , mean.

Forty-two patients were excluded because they were diagnosed with atypical PD. The final study sample consisted of 297 patients (200 male, 97 female) with a mean age of 65.2 years (standard deviation  $\pm 9.4$ ) at the time of indication testing with 9.4 years ( $\pm 5.5$ ) disease duration, 906.1 mg ( $\pm 495.2$ ) dopaminergic medication requirement (LEDD), and a median Hoehn and Yahr score of 3.0 (interquartile range: 2.0-3.0). All PD types were represented, with the majority of patients having akinetic-rigid PD ( $n = 123$ ), followed by mixed PD ( $n = 103$ ) and tremor-dominant PD ( $n = 71$ ). Mean UPDRS-III-ON was 23.49 ( $\pm 11.95$ ) and UPDRS-III-OFF 37.4 ( $\pm 13.86$ ).

#### Statistical item reduction

Descriptive statistics of the five questionnaires are reported in Table 1. According to the Kaiser-Meyer-Olkin test, the sample was adequate for factor analysis (all  $\geq 0.6$ ). Exploratory factor analyses reproduced the factor structures of the five questionnaires (two-factor-structures for depression, apathy, mania, and ICD, one-factor structure for anxiety). Of 129, 99 items were excluded, resulting in a reduced item pool containing 30 items, including 7 items for depression, 5 items for anxiety, 6 items for apathy, 7 items for mania, and 5 items for ICD. Exploratory factor analyses (EFA) of the shortened subscales reproduced the long versions' factor structures, except for the depression and ICD subscales. Depression and ICD subscales resulted in one factor, as most

items of the second factor were excluded in the item reduction process. The items of the statistically evaluated reduced item selection and the excluded items, including mean, standard deviation, item-total correlation, and item difficulty, can be found in the Supplementary Material (Supplementary Table 1). Results of the exploratory factor analyses are displayed in the Supplementary Table 2.

#### Factorial validity

Structural equation modeling was used to model relationships between directly observed variables (items of the reduced item pool) and indirectly observed latent variables (factors). Loadings on each factor were defined by scale memberships of the items and the preceding exploratory factor analyses. The resulting seven-factor model, including standardized factor loadings, is shown in Fig. 1. Depression, anxiety, and ICD each load for one factor, and mania and apathy each load for two factors. Confirmatory factor analyses for the subscales and the overall model yielded adequate-to-excellent fit across all fit indices (Table 2).

#### Expert rating

The expert rating included two-rounds and resulted in a final item pool with 38 items, excluding three items and adding eleven items to the statistically-generated reduced item selection. After the second round, the exclusion of all three items was decided

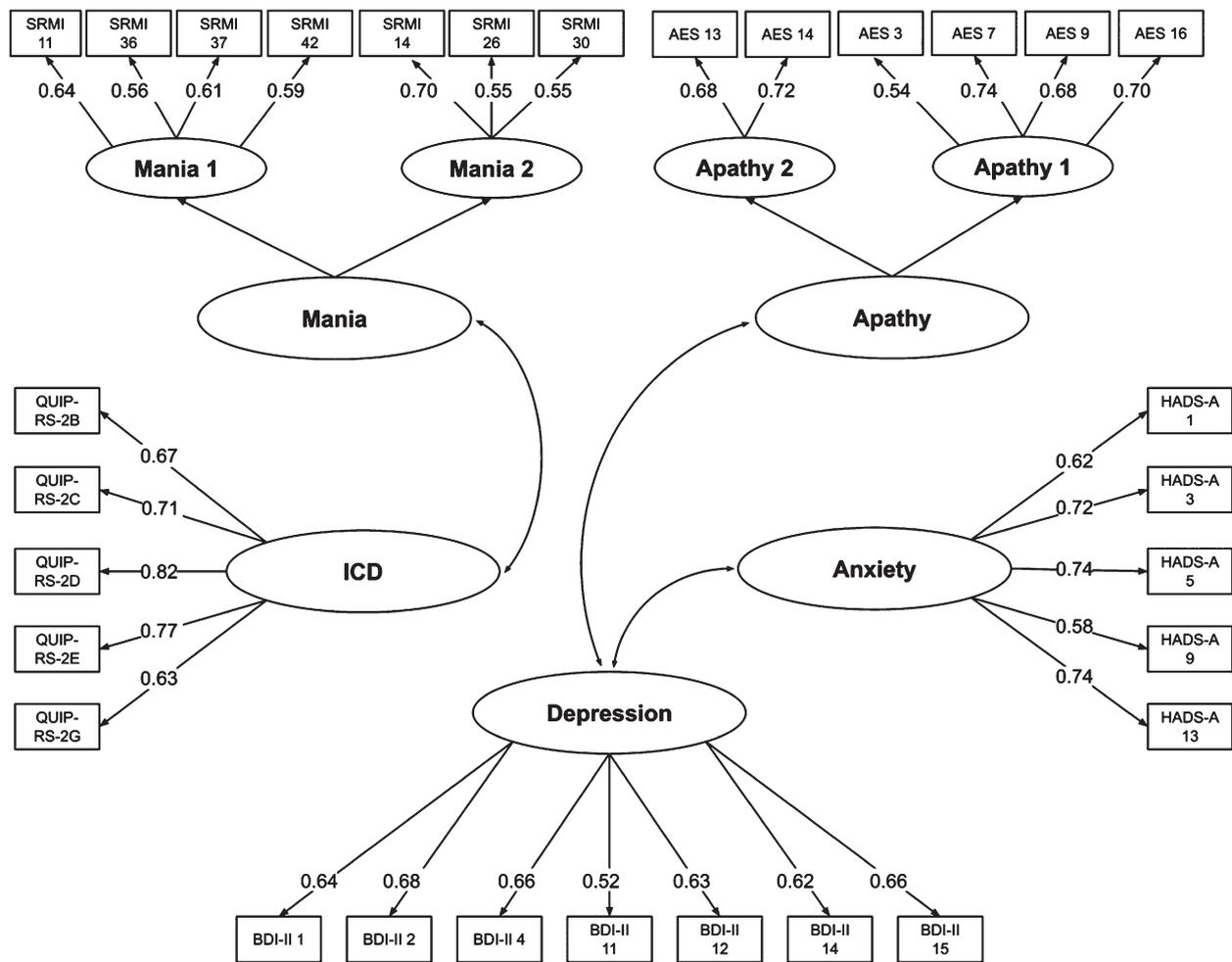


Fig. 1. Structural equation model of the reduced item pool after the statistical item reduction. Structural equation model of the 30-item selection after the statistical item reduction showing standardized coefficients for the model fitted to the total sample. All coefficients are statistically significant ( $p < 0.001$ ). Observed variables are displayed in rectangles (number of the items of the original questionnaires), the names of latent variables in ovals. Straight lines with arrow-heads on one end are paths that link a predicting latent and a predicted observed variable. Curves with arrow-heads on both sides stand for correlations between latent variables. The items are from the questionnaires BDI-II [8], HADS [10], AES [12], SRMI [14] and QUIP-RS [15]. AES, Apathy Evaluation Scale; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; HADS-A, Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; ICD, Impulse control disorders; QUIP-RS, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease-Rating Scale; SRMI, Self-Report Manic Inventory.

Table 2  
Fit Indices for tested models

Model	N	df	$\chi^2$	p	$\chi^2 / df$	CFI	TLI	RMSEA	SRMR	
Depression	1 factor	273	14	9.8	0.776	0.70	1.000	1.017	0.000	0.025
Anxiety	1 factor	242	5	9.0	0.107	1.80	0.984	0.968	0.067	0.031
Apathy	2 factors	263	8	12.2	0.142	1.53	0.987	0.975	0.051	0.035
Mania	2 factors	219	5	7.0	0.221	1.40	0.991	0.982	0.057	0.029
ICD	1 factor	261	13	19.3	0.113	1.49	0.963	0.940	0.054	0.047
Complete model	7 factors	198	413	475.1	0.019	1.15	0.957	0.951	0.031	0.061

Results of the confirmatory factor analysis of each individual subscale and the complete model with all categories. CFI, Comparative fit index ( $\geq 0.95$ ); df, degrees of freedom; ICD, Impulse control disorders;  $p$ -value ( $> 0.1$ ); RMSEA, Root mean square error of approximation ( $\leq 0.06$  ( $N > 250$ )/ $\leq 0.08$  ( $N < 250$ )); SRMR, Standardized root mean square residual ( $\leq 0.08$ ); TLI, Tucker-Lewis index ( $\geq 0.9$ );  $\chi^2$ , Chi-square;  $\chi^2 / df$  ( $< 3$ ).

consensually by the experts. Out of the eleven included items, eight items were included consensually, three items were included based on majority

opinion (SRMI 10, 16, and 21). We decided not to perform a third round, as this would not have added further results, since neither of the experts changed



Fig. 2. Flowchart with the item selection before and after the expert rating. Excluded items during the expert rating are highlighted in red and included items in blue (both boldface). The items are from the questionnaires BDI-II [8], HADS [10], AES [12], SRMI [14], QUIP-RS [15] and UPDRS [23]. AES, Apathy Evaluation Scale; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; HADS-A, Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; ICD, Impulse control disorders; QUIP-RS, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale; SRMI, Self-Report Manic Inventory; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

their mind within the two rounds regarding the three items. The criterion of the occurrence of 'diminishing returns' was fulfilled. We presented the final results of the two rounds to the experts, with which all three experts agreed. Results of the expert rating are displayed in Fig. 2. Notably, the experts unanimously suggested to include an item about visual hallucinations, since it is a common and highly relevant psychiatric symptom in PD [46]. In fact, no item from the original questionnaires addresses hallucinations in general, or visual hallucinations specifically. Therefore, the experts decided to include a suitable item about hallucinations and psychosis based on the UPDRS (part one, item 2): "Have you seen or heard things that were not really there?" [23]. The item was added to the reduced item pool in a separate category.

Corresponding characteristic values of the final item selection (without the additional hallucination item) are displayed in Table 3. The final item pool includes eight items for depression, five items for anxiety, eight items for apathy, ten items for mania, six items for ICD and related disorders, and one item for hallucination. This reduced item pool as a potential basis for a new screening tool was developed as a scientific project, not for commercial purposes.

#### *Internal consistency and comparison of the original questionnaires and the shortened subscales*

All subscales of the short version demonstrated acceptable-to-good internal consistency, with

Table 3  
Final item selection with corresponding characteristic values

	N	$\bar{x}$	SD	ITC	P [%]
<i>Beck Depression Inventory-II</i>					
Sadness (1)	280	0.4	0.6	0.6	12.3
Pessimism (2)	279	0.6	0.8	0.5	19.7
Loss of pleasure (4)	281	0.5	0.7	0.6	18.0
Guilty Feelings (5)	281	0.2	0.5	0.5	7.7
Suicidal Thoughts or Wishes (9)	280	0.2	0.4	0.5	6.0
Loss of Interest (12)	280	0.4	0.7	0.6	12.0
Worthlessness (14)	280	0.4	0.7	0.6	13.7
Loss of Energy (15)	279	1.0	0.8	0.6	34.0
<i>Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety</i>					
Tension (1)	244	1.0	0.7	0.5	31.8
Frightened feeling (3)	244	0.9	0.9	0.6	29.8
Worrying thoughts (5)	244	0.8	0.8	0.6	27.7
Anxious feeling in stomach (9)	244	0.7	0.6	0.5	24.7
Panic (13)	242	0.5	0.7	0.7	17.9
<i>Apathy Evaluation Scale</i>					
Getting things started on my own is imported to me (3)	270	0.8	0.8	0.5	25.8
I approach life with intensity (7)	271	1.1	0.9	0.6	37.8
I spend time doing things that interest me (9)	273	0.7	0.8	0.6	23.0
I am less concerned about problems than I should be (11)	268	0.9	0.9	0.0	30.4
Getting together with friends is important to me (13)	270	0.6	0.9	0.5	20.7
When something good happens, I get excited (14)	273	0.5	0.7	0.5	17.6
Getting things done during the day is important to me (16)	271	0.7	0.8	0.7	24.0
I have motivation (18)	273	0.9	0.8	0.7	28.2
<i>Self-Report Manic Inventory</i>					
I slept fewer hours than usual (10)	267	0.2	0.4	0.4	26.6
I started things that I didn't finish (11)	268	0.3	0.5	0.4	31.0
I spend money more freely (14)	269	0.2	0.4	0.5	17.9
I made unwise business decisions (16)	267	0.1	0.3	0.4	9.0
I had sex with people that I usually wouldn't have sex with (21)	263	0.0	0.2	0.2	3.4
I butted into conversations (26)	269	0.1	0.3	0.3	11.5
I felt as if I was on top of the world (31)	269	0.1	0.3	0.3	11.5
I was more cheerful than my usual self (32)	268	0.2	0.4	0.3	16.0
My thoughts raced through my mind (36)	269	0.4	0.5	0.5	40.5
I wanted to take on jobs that I was not trained to handle (42)	268	0.1	0.3	0.5	11.6
<i>Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale</i>					
Gambling (2A)	239	0.2	0.6	0.1	4.2
Sex (2B)	234	0.6	0.9	0.6	14.2
Buying (2C)	236	0.4	0.8	0.7	10.9
Eating (2D)	236	0.8	1.0	0.7	18.7
Tasks or hobbies (2E)	236	0.9	1.1	0.7	22.6
PD medications (2G)	230	0.9	1.2	0.5	22.3

In the brackets behind the items, the number of the items in the original questionnaires (Beck Depression Inventory-II [8], Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety [10], Apathy Evaluation Scale [12], Self-Report Manic Inventory [14], Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease- Rating Scale [15]) are displayed. ITC, item-total correlation; P, item difficulty; PD, Parkinson's disease; SD, standard deviation;  $\bar{x}$ , mean.

Cronbach's alpha coefficients of 0.83 for the depression subscale; 0.80 for anxiety; 0.79 for apathy; 0.72 for mania, and 0.79 for ICD. Summary scores of the original questionnaires were highly correlated with the corresponding shortened subscales (depression,  $r_s = 0.87$ ; anxiety,  $r_s = 0.90$ ; apathy,  $r_s = 0.95$ ; mania,  $r_s = 0.85$ ; and ICD,  $r_s = 0.84$ , all  $p < 0.001$ ).

#### *Correlation between the short form subscales*

The correlation between the short version's subscales were as follows: Correlation of depression with anxiety,  $r_s = 0.57$ ; depression with apathy,  $r_s = 0.42$ ; depression with mania,  $r_s = 0.30$ ; depression with ICD,  $r_s = 0.23$ ; anxiety with apathy,  $r_s = 0.29$ ;

Table 4  
Cutoffs with corresponding sensitivities and specificities

	N	AUC*	Range	Cutoff**	Sensitivity	Specificity
Depression	274	0.934	0–24	$\geq 4$	0.88	0.81
Anxiety	242	0.955	0–15	$\geq 5$	0.91	0.88
Apathy	252	0.975	0–24	$\geq 8$	0.92	0.93
Mania	253	0.895	0–10	$\geq 3$	0.88	0.81
ICD	215	0.945	0–16	$\geq 3$	0.82	0.94
Hobbyism	224	0.892	0–4	$\geq 1$	0.89	0.77
DDS	223	0.840	0–4	$\geq 1$	0.78	0.84

\* $p < 0.001$ ; \*\* defined by Youden-index [ $J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$ ]. AUC, Area under the curve; DDS, Dopamine dysregulation syndrome; ICD, Impulse control disorders.

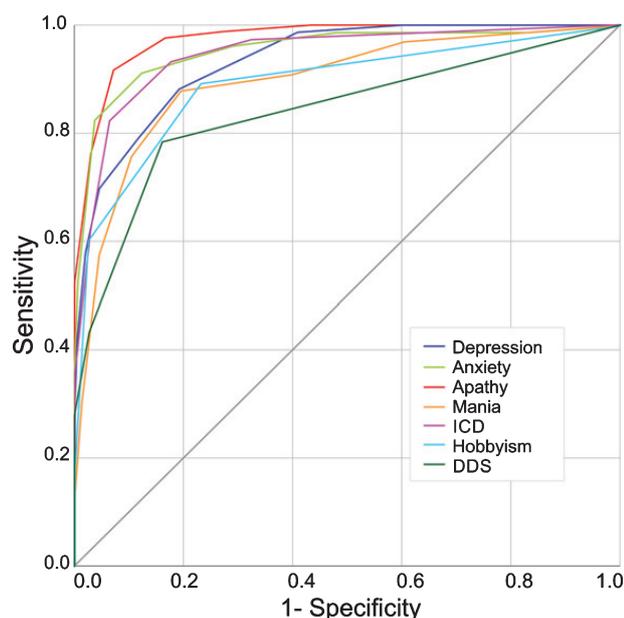


Fig. 3. Receiver operating characteristic curves. Receiver operating characteristic curves are displayed for the short forms of depression, anxiety, apathy, mania, ICD (including gambling, sex, eating and buying), hobbyism, and DDS. All areas under the curve are statistically significant ( $p < 0.001$ ). DDS, Dopamine dysregulation syndrome; ICD, Impulse control disorders.

anxiety with mania,  $r_s = 0.37$ ; anxiety with ICD,  $r_s = 0.29$ ; apathy with mania,  $r_s = 0.23$ ; apathy with ICD,  $r_s = 0.24$ ; and mania with ICD,  $r_s = 0.30$  (all  $p < 0.001$ ).

#### Cutoff points

Optimal cutoffs for the reduced item pool's subscales are:  $\geq 4$  for depression,  $\geq 5$  for anxiety,  $\geq 8$  for apathy,  $\geq 3$  for mania,  $\geq 3$  for ICD,  $\geq 1$  for hobbyism, and  $\geq 1$  for DDS. The cutoffs with corresponding sensitivities, specificities, and areas under the curve (AUC) are displayed in Table 4, ROC-curves are displayed in Fig. 3.

## DISCUSSION

In the present pilot study, we performed an item reduction of existing questionnaires with the long term aim to develop a screening tool to assess PD patients' affective-behavioral states before DBS. The initial item pool was reduced from 129 to 38 items. Results of confirmatory factor analyses supported the validity of the shortened item pool. An expert rating subsequent to the statistical procedure confirmed the clinical relevance of the reduced item pool.

The need for adequate affective-behavioral assessment is essential. Clinically relevant psychiatric disorders may constitute relative contraindication for DBS and may have a large impact on DBS's overall outcome [2, 3]. Further, more recent studies suggest that DBS may also improve psychiatric symptoms in PD, especially in the context of ICD and anxiety [4, 5]. Therefore, the identification of affective-behavioral dysfunctions pre-DBS surgery is mandatory, not only for evaluating contraindications for DBS but also for indication. A careful assessment is essential to determine a patient's individual benefit-risk for DBS. Covering all aspects of affective-behavioral changes with the original separate questionnaires is burdensome, time-consuming, and might not be feasible at all DBS centers.

The major advantages of a novel screening tool would include reduced patient burden, increased practicability and meaningfulness in research and clinical practice, and minimization of administration time. Since 70.5% of the items were excluded in the reduced item pool, a potential screening tool with comparable number of items could be completed much faster than the full battery of questionnaires, while information loss due to incomplete answering would be minimized. Compared to other screening instruments of non-motor symptoms in PD, the reduced item pool covers depression, anxiety, apathy, mania, ICD and hallucinations. Especially in

the context of DBS it is important to assess those symptoms carefully. The potential screening tool's benefit is to enable the psychiatrist to focus on important clinical symptoms without missing relevant information.

The reduced item pool was developed by removal of items from well-established, international self-assessment scales, measuring depression (BDI-II [8], HADS-D [10]), anxiety (HADS-A [10]), apathy (AES [12]), mania (SRMI [14]), and ICD (QUIP-RS [15]) in PD patients. To develop the reduced item pool we applied a two-step procedure, with the first step including a statistical item reduction based on classical test theory [30]. In the second step, we aimed to increase content validity of the reduced item pool by including an expert rating, which is a common and recommended method in the context of questionnaire development [38, 39, 47]. This is advantageous, as several items of the original questionnaires were not applicable in PD. For example, restlessness (HADS-A item 11) [10] may not be indicative of anxiety in PD, and insomnia (BDI-II item 16) [8] can occur for several reasons irrespective of the presence of depression in PD patients. Including those items may result in misclassification [48]. Furthermore, by following a statistical approach only, items like, e.g., BDI-II item 9 "suicidal thoughts or wishes" [8] would have been excluded through statistical exclusion criteria, since selectivity and item difficulty were low. However, a careful preoperative assessment of suicidal tendencies is still essential, even if it rarely occurs, as suicidal tendencies might increase after DBS [49] and therefore constitute contraindication. Moreover, the QUIP-RS item about pathological gambling [15] would have been excluded, as only 2.7% reported to suffer from pathological gambling in our sample (item difficulty > 90%). Also, selectivity of the items was low (item-total correlations < 0.4), suggesting that pathological gambling might not correlate highly with the presence of other symptoms of ICD. Therefore, gambling might be interpreted as an independent symptom of ICD. This finding is consistent with DSM-V changes, as the gambling diagnosis was reclassified from ICD to substance-related and addictive disorders [50]. This modification was based on previous studies, which observed correlations between pathological gambling and substance-related disorders [51]. However, although pathological gambling in PD does not occur very often, consequences can be tremendous [52]. This underlines the judgmental approach's importance, as a solely statistically procedure may miss

rare but highly relevant aspects of a careful clinical assessment.

During the expert rating, there was an extensive discussion on the item "I heard voices when people weren't there" (SRMI 46) [14]. The experts consensually decided that it is important to include one item about psychotic symptoms in the reduced item pool, as it is a common phenomenon in advanced PD. However, the item from the SRMI does not suit PD patients, as these mostly suffer from visual, but not auditory hallucinations [46]. The original questionnaires used to develop the reduced item pool do not include an item about visual hallucinations. The experts suggested to include one question about hallucinations and psychosis based on the original UPDRS part one, item two ("Have you seen or heard things that were not really there?") [23]. This item was added to the reduced item pool in a separate category, as we were interested in a comprehensive assessment of the affective-behavioral state in PD patients.

Considering depression, only items from the BDI-II were included. Items from HADS-D were excluded as they were very similar to items of the BDI-II but had lower selectivity. This is consistent with a study by Schrag et al., who compared depression rating scales in PD and recommended the BDI-II for screening purposes [24].

The correlations between the reduced item pool subscales revealed moderate correlations between depression and anxiety ( $r_s = 0.57$ ), and depression and apathy ( $r_s = 0.42$ ). This is reasonable, as symptoms of depression overlap with symptoms related to anxiety and apathy [53]. Degrees of association between the other subscales were weak, which indicates minimal overlap between those subscales.

The scoring of the original questionnaires was kept within the reduced item pool, to enable the calculation of cutoff points. In a potential future screening tool this should be more unified. Further, the time frame to which patients shall refer their symptoms to while answering the questions is different between the original questionnaires. For a potential future screening tool we would suggest four weeks, although BDI-II originally covers two weeks [8], and HADS covers one week [10]. AES, SRMI and QUIP-RS cover four weeks [12, 14, 15], and since the potential future screening tool favors a high sensitivity, a longer period of time seemed more appropriate.

The reduced item pool's subscales exhibit high correlations with the corresponding original questionnaires (all  $r > 0.8$ ). Also, although the number of items was reduced substantially, there was no

fundamental loss of internal consistency for subscale scores. The complete reduced item pool's internal consistency was found to be good (Cronbach's  $\alpha=0.88$ ). This suggests that the reduced item pool is a promising foundation for an alternative to the full battery of questionnaires to assess affective-behavioral symptoms in PD for screening purposes.

### *Limitations*

A few limitations apply to this study. There are several other self-rating scales to assess affective-behavioral symptoms than the ones we used to develop the reduced item pool for the future screening tool. However, the short version was developed retrospectively, the BDI-II [8], HADS [10], AES [12], SRMI [14], and QUIP-RS [15] were chosen by an interdisciplinary team at the University Hospital Cologne, to assess affective-behavioral symptoms in PD patients in 2014. Clinical experience supported that those questionnaires cover relevant affective-behavioral symptoms in PD undergoing DBS. Therefore, we decided to choose existing data of those questionnaires for the development of the reduced item pool. Responses to the short form's items may deviate from answers retrieved for these items in the original long form, as responses to these questions might be impacted by the other questions (e.g., sequence effects). However, the item reduction approach is common practice, as it is not functional to include the original and the shortened pool in the same assessment [54]. The reduced item pool was developed in the context of indication testing for DBS in PD patients. At this point of time, the patients had an advanced disease stage (median Hoehn and Yahr score of 3.0; interquartile range: 2.0-3.0) with a mean disease duration of 9.4 ( $\pm 5.5$ ) years. Thus, the given results cannot be readily transferred to a more general PD cohort without further validation. Moreover, although the present study relates to the time point of indication testing, it is reasonable that the future screening tool might be advantageous for follow-up examinations, too, as the original questionnaires are used at all time points, and the correlation of the reduced item pool with the initial questionnaires was high (all  $r > 0.8$ ).

The statistical results of the analysis of the reduced item pool suggest that such a screening tool is a reliable alternative to assess affective-behavioral states in PD before DBS. Construct validity explored by the CFA revealed good to excellent model fit, indicating that the subscales represent the allocated states.

By means of increasing content validity, those results were analyzed by movement disorders specialists in a second step, to improve the informative value of the reduced item pool in the clinical context. Although, future studies are needed to validate such a reduced item pool as a screening tool against an external criterion, such as DSM diagnoses of behavioral syndromes in a separate sample and to define its floor- and ceiling-effects, its variation, sensitivity to change and test-retest reliability. Further validation should also analyze such a screening tool in relation to quality of life, since this is a highly relevant predictor for DBS outcome in PD [55].

As it will only be a screening tool, it cannot replace a more detailed neuropsychiatric assessment before DBS, if one or more of the subscales have a positive test result. Naturally, it cannot replace a comprehensive psychiatric in-person interview, which is also required when assessing DBS eligibility and which should occur in parallel to psychometric neuropsychiatric assessments. The potential screening tool's benefit will be to enable the physician to focus on certain symptoms in an interview. Ensuing investigations must evaluate for false positives, as these may lead to incorrect rejection from DBS and increase potential stigma. Moreover, non-motor fluctuations should be considered, as these often occur in PD patients with motor fluctuations [56]. Therefore, non-motor fluctuations should be addressed in the psychiatric interview, as these may also lead to misclassification.

For the test evaluation, each subscale of such a screening tool (depression, anxiety, apathy, mania, ICD, hobbyism, DDS, and hallucinations) would have to be analyzed separately with an individual cutoff. There is no total score, as each psychiatric dysfunction may occur separately or in combination. One total score, including all categories, could lead to misinterpretation by not being able to differentiate between a high score in one category or combined low scores in several categories. We used the cutoffs described in the literature for the original questionnaires to define if the patient has a positive or negative test value. As for some of the original questionnaires, different cutoffs had been recommended. By choosing the cutoff for the original questionnaire, we focused on recommendations in the context of PD as well as the most frequently recommended cutoffs. As the new cutoffs were chosen based on this criterion, it supposes that the original questionnaires' classification of positive and negative test results is correct. Future studies should include psychiatric expert ratings as an external criterion to confirm the

cutoffs. As we had no data about the hallucination item, sensitivity and specificity for this modified single dichotomous item could not be established. As in the other categories, if there is a positive result (in this case, the answer is “yes”), further information is needed to verify if this should be considered an exclusion criterion for DBS.

## CONCLUSION

The reduced item pool is an efficient alternative to assess the affective-behavioral state in PD patients in the context of DBS. The present results suggest that the reduced item pool is a reliable base for a future screening tool that improves the original questionnaires’ diagnostic utility in the context of PD and DBS. Further validation of such screening tool in a different sample and against an external criterion is needed.

## ACKNOWLEDGMENTS

Tabea Thies and Anna Isselhard contributed to the statistical analyses.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors reported no conflicts of interests related to the manuscript.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-202375>.

## REFERENCES

- [1] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, Daniels C, Deutschlander A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenz S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J, German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. *N Engl J Med* **355**, 896-908.
- [2] Volkmann J, Daniels C, Witt K (2010) Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* **6**, 487-498.
- [3] Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, Ondo W, Pahwa R, Poewe W, Troster AI, Uitti R, Voon V (2006) Deep brain stimulation: Preoperative issues. *Mov Disord* **21 Suppl 14**, S171-196.
- [4] Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinsker MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Botzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G (2008) Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson’s disease: A randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* **7**, 605-614.
- [5] Lhomme E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, Timmermann L, Halbig TD, Pineau F, Durif F, Witjas T, Pinsker M, Mehdorn M, Sixel-Doring F, Kupsch A, Kruger R, Elben S, Chabardes S, Thobois S, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Regis JM, Maltete D, Sauvaget A, Rau J, Schnitzler A, Schupbach M, Schade-Brittinger C, Deuschl G, Houeto JL, Krack P, EARLYSTIM study group (2018) Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson’s disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): Secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol* **17**, 223-231.
- [6] Santin MDN, Vouilleminot P, Vrillon A, Hainque E, Bereau M, Lagha-Boukbiza O, Wirth T, Montaut S, Bardin E, Kyheng M, Rolland AS, Voirin J, Drapier S, Durif F, Eusebio A, Giordana C, Auzou N, Houeto JL, Hubsch C, Jarraya B, Laurencin C, Maltete D, Meyer M, Rascol O, Rouaud T, Tir M, Moreau C, Corvol JC, Proust F, Grabli D, Devos D, Tranchant C, Anheim M, Predistim Study Group (2021) Impact of subthalamic deep brain stimulation on impulse control disorders in Parkinson’s disease: A prospective study. *Mov Disord* **36**, 750-757.
- [7] Hautzinger M, Keller F, Kühner C, Beck AT, Steer RA, Brown GK (2009) Beck Depressions-Inventar: BDI-II, Revision. Manual. Pearson Assessment, Frankfurt am Main.
- [8] Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996) Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Psychological Corporation, Antonio, TX.
- [9] Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP (2011) Hospital anxiety and depression scale HADS-D; deutsche Version; Manual. Huber, Bern.
- [10] Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* **67**, 361-370.
- [11] Lueken U, Seidl U, Schwarz M, Volker L, Naumann D, Mattes K, Schroder J, Schweiger E (2006) [Psychometric properties of a German version of the Apathy Evaluation Scale]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **74**, 714-722.
- [12] Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S (1991) Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* **38**, 143-162.
- [13] Krüger S, Bräunig P, Shugar G (1997) Manie-Selbstbeurteilungsskala: MSS; deutsche Bearbeitung des Self-Report manic inventory (SRMI), Beltz.
- [14] Shugar G, Schertzer S, Toner BB, Di Gasbarro I (1992) Development, use, and factor analysis of a self-report inventory for mania. *Compr Psychiatry* **33**, 325-331.
- [15] Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A (2012) Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease-Rating Scale. *Mov Disord* **27**, 242-247.
- [16] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, Macphee G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH (2007) The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson’s disease:

- Results from an international pilot study. *Mov Disord* **22**, 1901-1911.
- [17] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N, Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force (2008) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* **23**, 2129-2170.
- [18] Martinez-Martin P, Schrag A, Weintraub D, Rizos A, Rodriguez-Blazquez C, Chaudhuri KR, Group INMPS (2019) Pilot study of the International Parkinson and Movement Disorder Society-sponsored Non-motor Rating Scale (MDS-NMS). *Mov Disord Clin Pract* **6**, 227-234.
- [19] Chaudhuri KR, Schrag A, Weintraub D, Rizos A, Rodriguez-Blazquez C, Mamikonyan E, Martinez-Martin P (2020) The Movement Disorder Society nonmotor rating scale: Initial validation study. *Mov Disord* **35**, 116-133.
- [20] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW (2006) International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord* **21**, 916-923.
- [21] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE (2010) Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* **25**, 2649-2653.
- [22] Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* **17**, 427-442.
- [23] Fahn S, Elton R, Committee UD (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, eds. Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ, pp. 153-163.
- [24] Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG (2007) Depression rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* **22**, 1077-1092.
- [25] Marinus J, Leentjens AF, Visser M, Stiggelbout AM, van Hilten JJ (2002) Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* **25**, 318-324.
- [26] Santangelo G, Barone P, Cuoco S, Raimo S, Pezzella D, Picillo M, Erro R, Moccia M, Pellicchia MT, Amboni M, Santangelo F, Grossi D, Trojano L, Vitale C (2014) Apathy in untreated, de novo patients with Parkinson's disease: Validation study of Apathy Evaluation Scale. *J Neurol* **261**, 2319-2328.
- [27] Bräunig P, Shugar G, Krüger S (1996) An investigation of the Self-Report Manic Inventory as a diagnostic and severity scale for mania. *Compr Psychiatry* **37**, 52-55.
- [28] Marques A, Vidal T, Pereira B, Benchetrit E, Socha J, Pineau F, Elbaz A, Artaud F, Mangone G, You H, Cormier F, Galitstky M, Pomies E, Rascol O, Derkinderen P, Weintraub D, Corvol JC, Durif F, DIGPD study group (2019) French validation of the questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS). *Parkinsonism Relat Disord* **63**, 117-123.
- [29] Probst CC, Winter LM, Moller B, Weber H, Weintraub D, Witt K, Deuschl G, Katzenschlager R, van Eimeren T (2014) Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP) and the QUIP-rating scale in a German speaking sample. *J Neurol* **261**, 936-942.
- [30] Pospeschill M (2010) Testtheorie, Testkonstruktion, Testevaluation, UTB.
- [31] Field A (2013) *Discovering Statistics using IBM SPSS Statistics*, Sage Publications Ltd.
- [32] Cronbach LJ (1951) Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* **16**, 297-334.
- [33] Budischewski K, Kriens K (2015) SPSS für Einsteiger Einführung in die Statistiksoftware für die Psychologie; [Arbeitsmaterial], Beltz, Weinheim u.a.
- [34] Satorra A, Bentler PM (1994) Corrections to test statistics and standard errors in covariance structure analysis. In *Latent Variables Analysis: Applications for Developmental Research*, von Eye A, Clogg CC, eds. Sage Publications, Inc., pp. 399-419.
- [35] Schermelleh-Engel K, Moosbrugger H, Müller H (2003) Evaluating the fit of structural equation models: Tests of significance and descriptive goodness-of-fit measures. *Methods Psychol Res Online* **8**, 23-74.
- [36] Hu L-t, Bentler PM (1998) Fit indices in covariance structure modeling: Sensitivity to underparameterized model misspecification. *Psychol Methods* **3**, 424.
- [37] Bentler P, Bonett D (1980) Significance test and goodness of fit in the analysis of covariance structures. *Psychol Bull* **88**, 588-606.
- [38] Smith GT, McCarthy DM, Anderson KG (2000) On the sins of short-form development. *Psychol Assess* **12**, 102-111.
- [39] Coste J, Guillemin F, Pouchot J, Fermanian J (1997) Methodological approaches to shortening composite measurement scales. *J Clin Epidemiol* **50**, 247-252.
- [40] Dalkey N, Helmer O (1962) *An experimental application of the Delphi method to the use of experts*. Rand, Santa Monica, CA.
- [41] Keeney S, Hasson F, McKenna H (2006) Consulting the oracle: Ten lessons from using the Delphi technique in nursing research. *J Adv Nurs* **53**, 205-212.
- [42] George D, Mallery P (2016) *IBM SPSS statistics 23 step by step: A simple guide and reference*. Routledge.
- [43] Dancy CP, Reidy J (2014) *Statistics without maths for psychology*. Pearson, New York.
- [44] Akoglu H (2018) User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med* **18**, 91-93.
- [45] Youden WJ (1950) Index for rating diagnostic tests. *Cancer* **3**, 32-35.
- [46] Ffytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, Aarsland D (2017) The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* **13**, 81-95.
- [47] Lee J, Lee SH, Chang GT (2020) Expert consensus on the development of a health-related questionnaire for the pediatric field of Korean medicine: A Delphi study. *BMC Complement Med Ther* **20**, 10.
- [48] Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P (2017) Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* **18**, 435-450.
- [49] Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schupbach M, D'Ambrosia J, Thobois S, Tamma F, Herzog J, Speelman JD, Samanta J, Kubu C, Rossignol H, Poon YY, Saint-Cyr JA, Ardouin C, Moro E (2008) A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* **131**, 2720-2728.

- [50] American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5*. American Psychiatric Publishing, Washington, DC.
- [51] Rumpf H-J, Kiefer F (2011) DSM-5: Die Aufhebung der Unterscheidung von Abhängigkeit und Missbrauch und die Öffnung für Verhaltenssuchte. DSM-5: Removal of the Distinction between Dependence and Abuse and the Opening for Behavioural Addictions. *Sucht* 57, 45.
- [52] Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E (2012) Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* **18 Suppl 1**, S80-84.
- [53] Weiss HD, Pontone GM (2019) "Pseudo-syndromes" associated with Parkinson disease, dementia, apathy, anxiety, and depression. *Neurol Clin Pract* **9**, 354-359.
- [54] van Straten A, de Haan RJ, Limburg M, Schuling J, Bossuyt PM, van den Bos GA (1997) A stroke-adapted 30-item version of the Sickness Impact Profile to assess quality of life (SA-SIP30). *Stroke* **28**, 2155-2161.
- [55] Schuepbach WMM, Tonder L, Schnitzler A, Krack P, Rau J, Hartmann A, Halbig TD, Pineau F, Falk A (2019) Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology* **92**, e1109-e1120.
- [56] Martinez-Fernandez R, Schmitt E, Martinez-Martin P, Krack P (2016) The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord* **31**, 1080-1094.

# Supplementary Material

## Assessment of Affective-Behavioral States in Parkinson's Disease Patients: Toward a New Screening Tool

**Supplementary Table 1.** Descriptive statistics of the items of the original questionnaires

	N	$\bar{x}$	SD	ITC	P [%]
<i>BDI-II</i>					
Item 1 *+	280	0.4	0.6	0.6	12.3
Item 2 *+	279	0.6	0.8	0.6	19.7
Item 3	281	0.3	0.6	0.4	9.0
Item 4 *+	281	0.5	0.7	0.7	18.0
Item 5 +	281	0.2	0.5	0.7	7.7
Item 6	282	0.2	0.5	0.5	6.7
Item 7	279	0.2	0.6	0.6	6.0
Item 8	279	0.4	0.7	0.4	13.7
Item 9 +	280	0.2	0.4	0.4	6.0
Item 10	279	0.5	0.8	0.5	16.3
Item 11 *	278	0.8	0.8	0.5	25.0
Item 12 *+	280	0.4	0.7	0.5	12.0
Item 13	280	0.5	0.6	0.5	17.7
Item 14 *+	280	0.4	0.7	0.6	13.7
Item 15 *+	279	1.0	0.8	0.6	34.0
Item 16	257	1.2	1.0	0.3	38.7
Item 17	281	0.4	0.6	0.4	12.3
Item 18	273	0.5	0.7	0.5	17.0
Item 19	280	0.8	0.7	0.5	27.0
Item 20	278	0.9	0.7	0.6	30.7
Item 21	276	0.7	0.9	0.5	22.3
<i>HADS-A</i>					
Item 1 *+	244	1.0	0.7	0.6	31.8
Item 3 *+	244	0.9	0.9	0.6	29.8
Item 5 *+	244	0.8	0.8	0.6	27.7
Item 7	243	1.1	0.8	0.4	35.1
Item 9 *+	244	0.7	0.6	0.5	24.7
Item 11	240	1.3	1.0	0.4	42.5
Item 13 *+	242	0.5	0.7	0.6	17.9
<i>HADS-D</i>					
Item 2	244	0.7	0.7	0.6	22.8
Item 4	244	0.6	0.7	0.6	20.5
Item 6	242	0.6	0.7	0.7	20.0
Item 8	244	1.3	0.8	0.4	43.0
Item 10	244	0.6	0.9	0.5	19.5
Item 12	243	1.0	0.8	0.6	33.5

Item 14	244	0.4	0.7	0.4	14.1
<i>AES</i>					
Item 1	272	0.7	0.8	0.6	24.2
Item 2	271	0.7	0.8	0.6	24.7
Item 3 *+	270	0.8	0.8	0.5	25.8
Item 4	272	0.8	0.9	0.6	28.1
Item 5	271	1.0	0.9	0.6	32.2
Item 6	273	0.4	0.7	0.2	14.2
Item 7 *+	271	1.1	0.9	0.7	37.8
Item 8	271	0.6	0.8	0.6	21.3
Item 9 *+	273	0.7	0.8	0.6	23.0
Item 10	273	0.3	0.7	0.3	10.7
Item 11 +	268	0.9	0.9	0.1	30.4
Item 12	266	0.7	0.9	0.5	22.4
Item 13 *+	270	0.6	0.9	0.6	20.7
Item 14 *+	273	0.5	0.7	0.5	17.6
Item 15	272	0.8	0.8	0.5	27.5
Item 16 *+	271	0.7	0.8	0.7	24.0
Item 17	273	0.8	0.8	0.7	26.6
Item 18 +	273	0.9	0.8	0.7	28.2
<i>SRMI</i>					
Item 1	266	0.2	0.4	0.3	19.1
Item 2	265	0.4	0.5	0.3	42.5
Item 3	258	0.1	0.3	0.3	7.8
Item 4	265	0.0	0.2	0.4	3.8
Item 5	269	0.2	0.4	0.5	17.8
Item 6	269	0.0	0.2	0.3	3.5
Item 7	270	0.2	0.4	0.3	16.3
Item 8	267	0.1	0.3	0.3	12.4
Item 9	269	0.2	0.4	0.4	20.1
Item 10 +	267	0.3	0.4	0.4	26.6
Item 11 *+	268	0.3	0.5	0.4	31.0
Item 12	270	0.2	0.4	0.3	20.4
Item 13	269	0.2	0.4	0.3	21.6
Item 14 *+	269	0.2	0.4	0.5	17.9
Item 15	269	0.1	0.3	0.3	8.2
Item 16 +	267	0.1	0.3	0.4	9.0
Item 17	268	0.0	0.2	0.4	3.0
Item 18	269	0.1	0.3	0.4	7.1
Item 19	266	0.1	0.2	0.4	6.0
Item 20	267	0.1	0.3	0.4	8.6
Item 21 +	263	0.0	0.2	0.3	3.4
Item 22	266	0.2	0.4	0.5	15.4
Item 23	263	0.1	0.3	0.4	11.8
Item 24	267	0.3	0.4	0.3	27.0
Item 25	269	0.2	0.4	0.3	16.8

Item 26 *+	269	0.1	0.3	0.4	11.5
Item 27	269	0.1	0.2	0.2	4.1
Item 28	269	0.1	0.3	0.3	6.7
Item 29	267	0.1	0.3	0.4	11.3
Item 30 *	268	0.1	0.3	0.5	10.1
Item 31 +	269	0.1	0.3	0.2	11.5
Item 32 +	268	0.2	0.4	0.4	16.0
Item 33	268	0.4	0.5	0.3	35.8
Item 34	266	0.1	0.3	0.4	13.2
Item 35	268	0.3	0.5	0.3	33.2
Item 36 *+	269	0.4	0.5	0.5	40.5
Item 37 *+	268	0.2	0.4	0.4	22.0
Item 38	261	0.1	0.3	0.3	6.9
Item 39	269	0.0	0.2	0.3	3.7
Item 40	265	0.1	0.3	0.3	6.8
Item 41	269	0.0	0.2	0.2	3.0
Item 42 *	268	0.1	0.3	0.5	11.6
Item 43	266	0.1	0.3	0.2	9.8
Item 44	270	0.1	0.2	0.4	5.9
Item 45	267	0.1	0.2	0.3	5.2
Item 46	269	0.1	0.3	0.3	10.8
Item 47	269	0.0	0.2	0.5	3.4
Item 48	266	0.3	0.4	0.3	29.7

---

*QUIP-RS*

Item 1A	242	0.3	0.7	0.4	7.4
Item 1B	239	1.2	1.1	0.5	28.8
Item 1C	238	1.0	1.0	0.6	23.9
Item 1D	239	1.3	1.2	0.7	32.2
Item 1E	236	1.7	1.3	0.6	41.6
Item 1F	236	1.2	1.1	0.6	28.7
Item 1G	231	1.6	1.5	0.6	39.2
Item 2A +	239	0.2	0.6	0.2	4.2
Item 2B *+	234	0.6	0.9	0.7	14.5
Item 2C *+	236	0.5	0.8	0.7	12.0
Item 2D *+	236	0.8	1.0	0.7	19.4
Item 2E *+	236	1.0	1.1	0.7	24.2
Item 2F	235	0.7	0.9	0.7	18.5
Item 2G *+	230	0.9	1.2	0.6	23.0
Item 3A	237	0.2	0.6	0.3	4.6
Item 3B	234	0.5	0.8	0.6	12.2
Item 3C	236	0.5	0.8	0.7	11.8
Item 3D	233	0.7	1.0	0.7	18.0
Item 3E	231	0.7	1.0	0.7	18.6
Item 3F	233	0.6	0.9	0.7	15.0
Item 3G	233	0.6	1.0	0.6	15.5
Item 4A	237	0.1	0.4	0.3	2.0

Item 4B	235	0.2	0.7	0.6	5.3
Item 4C	236	0.2	0.6	0.7	5.3
Item 4D	235	0.3	0.7	0.7	6.7
Item 4E	235	0.3	0.8	0.7	8.1
Item 4F	236	0.3	0.7	0.7	8.0
Item 4G	233	0.3	0.8	0.6	6.9

\*Items included in the statistically selected short version.

+Items included in the short version after expert rating. The items are from the questionnaires BDI-II [8], HADS [10], AES [12], SRMI [14], QUIP-RS [15].

AES, Apathy Evaluation Scale; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; HADS-A/-D, Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety/-Depression; ITC, item-total correlation; P, item difficulty; QUIP-RS, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale; SD, standard deviation; SRMI, Self-Report Manic Inventory;  $\bar{x}$ , mean.

**Supplementary Table 2.** Exploratory factor analysis after statistical item reduction

	Factor						
	1	2	3	4	5	6	7
<i>BDI-II</i>							
Item 1	0.65	0.23	0.15	0.00	0.06	-0.03	-0.07
Item 2	0.67	0.33	0.08	0.00	-0.06	-0.02	0.17
Item 4	0.62	0.28	0.09	-0.03	0.10	0.08	0.14
Item 11	0.45	0.20	0.17	0.02	0.25	0.15	0.10
Item 12	0.73	0.02	0.03	0.24	0.12	0.01	-0.01
Item 14	0.56	0.27	-0.03	0.14	0.14	0.12	0.07
Item 15	0.72	0.06	0.24	0.04	0.11	0.00	0.00
<i>HADS</i>							
Item 2	0.30	0.58	0.03	0.03	0.07	0.03	0.25
Item 3	0.22	0.77	-0.07	0.09	0.12	-0.02	0.13
Item 5	0.34	0.62	-0.01	0.07	0.25	-0.03	0.17
Item 9	0.24	0.62	0.22	-0.09	-0.02	0.21	-0.02
Item 13	0.17	0.70	0.23	-0.07	0.27	0.05	0.08
<i>AES</i>							
Item 3	0.13	0.00	0.77	0.02	0.10	-0.13	0.17
Item 7	0.36	0.11	0.68	0.27	-0.01	0.12	-0.01
Item 9	0.10	0.15	0.63	0.37	0.10	0.08	-0.02
Item 13	0.18	-0.08	0.11	0.75	0.18	-0.08	-0.02
Item 14	-0.01	0.01	0.16	0.84	-0.09	0.07	0.04
Item 16	0.15	0.14	0.49	0.56	0.07	0.12	0.09
<i>SRMI</i>							
Item 11	0.09	0.19	0.18	0.12	0.64	0.20	0.02
Item 14	0.17	0.01	-0.10	0.02	0.14	0.74	0.23
Item 26	0.21	-0.16	-0.02	0.06	0.30	0.49	0.24
Item 30	-0.16	0.21	0.14	0.01	0.16	0.73	0.09
Item 36	0.08	0.11	0.09	-0.11	0.66	0.04	0.23
Item 37	0.30	0.06	0.08	0.10	0.62	0.03	0.14
Item 42	0.05	0.15	-0.11	0.04	0.68	0.21	0.10
<i>QUIP-RS</i>							
Item 2B	-0.01	0.01	0.05	0.01	0.17	-0.12	0.82
Item 2C	0.13	0.14	0.02	0.10	0.06	0.30	0.68
Item 2D	0.16	0.11	-0.01	0.07	0.10	0.30	0.76
Item 2E	-0.04	0.13	0.00	-0.02	0.15	0.01	0.83
Item 2G	0.01	0.18	0.24	-0.08	0.06	0.31	0.61

Exploratory factor analysis with factor loadings of each item after the statistical item reduction and before the expert rating. The items are from the questionnaires BDI-II [8], HADS [10], AES [12], SRMI [14], QUIP-RS [15]. AES, Apathy Evaluation Scale; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; QUIP-RS, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale; SRMI, Self-Report Manic Inventory.

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Dissertation wurde eine sowohl zeitökonomische und zumutbare als auch reliable und valide Erfassung des affektiv-behavioralen Status von Patient:innen mit Morbus Parkinson, die eine Indikationsprüfung für die Behandlung mit der THS erhalten, angestrebt. Als Basis dienten dazu die retrospektiv erhobenen Daten von fünf Selbstbeurteilungsfragebögen, die standardmäßig in der Uniklinik Köln in der Diagnostik neuropsychiatrischer Komorbiditäten bei Parkinsonpatient:innen verwendet werden. Für die Erfassung von Depression werden das BDI-II<sup>7,8</sup> und die HADS-D<sup>9,10</sup> verwendet. Angst wird durch die HADS-A,<sup>9,10</sup> Apathie durch die AES<sup>11,12</sup> und Manie durch die MSS<sup>14</sup> (Englisch: Self-Report Manic Inventory (SRMI)<sup>13</sup>) erfasst. Impulskontrollstörungen und damit assoziierte Erkrankungen werden durch die QUIP-RS<sup>15</sup> erhoben (siehe Kapitel 2.2 Fragebögen zur Erfassung der neuropsychiatrischen Symptome). In die statistische Auswertung wurden die ausgefüllten Fragebögen von insgesamt 297 Patient:innen einbezogen.

In einem zweistufigen Prozess wurden aus den bestehenden etablierten Fragebögen die für Parkinsonpatient:innen relevanten Items herausgearbeitet. Der erste Schritt umfasste eine statistische Itemreduktion, mittels derer anhand festgelegter Kriterien (Exploratorische Faktorenanalyse, Cronbach's alpha, Itemtrennschärfe, Itemschwierigkeit und Inter-Item-Korrelation) Items aus dem ursprünglichen Itempool ausgeschlossen wurden. Die Itemauswahl wurde sowohl für die einzelnen Domänen als auch für das Gesamtmodell mit einer konfirmatorischen Faktorenanalyse auf Konstruktvalidität überprüft. Dabei zeigte sich, dass die statistisch ermittelten Items das jeweilige Konstrukt (Depression, Angst, Apathie, Manie und Impulskontrollstörungen) hinreichend bis exzellent repräsentieren. Im zweiten Prozessschritt zur Identifizierung der relevanten Items folgte ein Expertenrating, um die Itemauswahl im Kontext klinischer Expertise einer Beurteilung zu unterziehen und dadurch die Inhaltsvalidität zu erhöhen. Dieses Expertenrating wurde nach einem modifizierten Delphi-Verfahren durchgeführt.<sup>168</sup> Drei ausgewiesene Experten für neuropsychiatrische Symptome bei Parkinson und THS beurteilten die Items im Hinblick auf ihre klinische Relevanz in einem dreistufigen Prozess. Im Ergebnis wurden elf Items zusätzlich eingeschlossen und drei Items ausgeschlossen. Das Expertenrating resultierte in einer finalen Auswahl von 38 Items, wobei eine sechste Kategorie mit einem Item für das Erfassen von optischen und akustischen Halluzinationen hinzugefügt wurde.

Die gekürzte Itembatterie dient als Grundlage für die zukünftige Entwicklung eines Screening-Fragebogens und umfasst acht Items für Depression, fünf Items für Angst, acht Items für Apathie, zehn Items für Manie, sechs Items für IKS und ein Item für die Erfassung von Halluzinationen.

Im Anschluss an die Herausarbeitung der relevanten Items wurde die interne Konsistenz der Subskalen der finalen Itemauswahl als Maß für die Reliabilität mittels Cronbach's alpha<sup>169</sup> ermittelt. Diese war für alle Subskalen akzeptabel bis gut. Die Summenwerte der einzelnen Subskalen der Kurzversion korrelierten zudem stark mit denen der originalen Fragebögen (Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_s \geq 0,84$ ). Für die Überprüfung der Redundanz wurde die Korrelation zwischen den Subskalen der Kurzversion ermittelt. Die Korrelationen zwischen den einzelnen Subskalen waren bis auf zwei Ausnahmen schwach, zwischen Depression und Angst sowie Depression und Apathie moderat.

Für die Bestimmung der Cutoff-Werte des reduzierten Itempools wurden für die einzelnen Subskalen Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurven mit zugehöriger Area under the curve (AUC), Sensitivität und Spezifität ermittelt. Folgende Cutoff-Werte wurden bestimmt: Depression  $\geq 4$ , Angst  $\geq 5$ , Apathie  $\geq 8$ , Manie  $\geq 3$ , IKS  $\geq 3$ , Hobbyismus  $\geq 1$  und DDS  $\geq 1$ .

#### 4.1.1 Überprüfung der Hypothesen

Cronbach's alpha der fünf Domänen für die verschiedenen Versionen			
	Langversion	Kurzversion vor Expertenrating	Kurzversion nach Expertenrating
<b>Depression</b> (BDI-II und HADS-D)	0,92 (28 Items)	0,81 (7 Items) *	0,83 (8 Items) *
<b>Angst</b> (HADS-A)	0,79 (7 Items)	0,80 (5 Items)	0,80 (5 Items)
<b>Apathie</b> (AES)	0,89 (18 Items)	0,80 (6 Items)	0,79 (8 Items)
<b>Manie</b> (MSS)	0,87 (48 Items)	0,72 (7 Items)	0,72 (10 Items)
<b>IKS</b> (QUIP-RS)	0,94 (28 Items)	0,83 (5 Items)	0,79 (6 Items)

**Tabelle 5.** Cronbach's alpha der fünf Domänen für die verschiedenen Versionen. Abgebildet sind die Werte für Cronbach's alpha jeweils für die Langversion sowie die Kurzversion vor und nach Expertenrating. In grauen Klammern ist jeweils die Anzahl der Items der Version angegeben. Die mit \* markierten Items sind ausschließlich aus dem BDI-II. Für alle Werte gilt  $p < 0,001$ . Abkürzungen: AES= Apathie-Evaluationsskala; BDI-II= Beck-Depressions-Inventar-II; HADS-A/-D= Hospital Anxiety and Depression Scale-Angst/-Depression; IKS= Impulskontrollstörungen; MSS= Manie Selbstbeurteilungsskala; QUIP-RS= Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale.

Die **erste Hypothese** „Die interne Konsistenz der Subskalen als Maß für die Reliabilität der reduzierten Itembatterie ist zufriedenstellend (Cronbach's alpha  $> 0,7$ )“ konnten wir bestätigen. In Tabelle 5 sind die Werte für Cronbach's alpha für die originalen Fragebögen (Langversion)

sowie für die Kurzversionen vor und nach Expertenrating aufgeführt. Diese betragen in der finalen Version  $\geq 0,72$  und haben somit akzeptable ( $\geq 0,7$ ) bis gute ( $\geq 0,8$ ) Werte.<sup>170</sup>

Die **zweite Hypothese** „Die Überprüfung der Konstruktvalidität der gekürzten Itembatterie anhand einer konfirmatorischen Faktorenanalyse ergibt einen guten Modell-Fit für das aufgestellte theoretische Modell“ konnte ebenfalls bestätigt werden. Die Ergebnisse der durchgeführten konfirmatorischen Faktorenanalyse lassen darauf schließen, dass die Itemauswahl das jeweilige Konstrukt (Depression, Angst, Apathie, Manie, Impulskontrollstörungen) repräsentiert (siehe 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Publikation Figure 2).

Die **dritte Hypothese** „Die konvergente Validität, gemessen anhand von Korrelationen der Subskalen der reduzierten Itembatterie mit den Summenwerten der originalen Fragebögen, ist zufriedenstellend (Spearman-Korrelationskoeffizienten  $\geq 0,7$ )“ konnte ebenfalls bestätigt werden. Die Spearman-Korrelationskoeffizienten lagen für alle Dimensionen  $\geq 0,84$  (siehe 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse).

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Vor- und Nachteile der Itemauswahl als Grundlage für den zukünftigen Screening-Fragebogen im klinischen Kontext diskutiert. Dabei werden die zu berücksichtigenden Aspekte bei Anwendung eines neuen Fragebogens, mit Fokus auf die Interpretation der Ergebnisse, herausgearbeitet. Der Schwerpunkt liegt in diesem Teil nicht auf den Limitationen, die sich aus dem Studiendesign ergeben, da diese in einem separaten Abschnitt (Kapitel 4.3 Diskussion des Studiendesigns) diskutiert werden.

### **4.2.1 Vorteile eines Screening-Fragebogens**

Gegenüber den originalen Fragebögen bietet ein auf der Itemauswahl basierender neuer Screening-Fragebogen einige Vorteile. Das Beantworten der ursprünglichen 129 Fragen stellt für die Patient:innen mit IPS eine große Hürde dar. Krankheitsbedingt erschweren die motorischen Einschränkungen den Patient:innen häufig das Ausfüllen der vielen Fragebögen. Hinzu kommt, dass Parkinsonpatient:innen regelhaft unter Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen leiden,<sup>27</sup> weshalb Fragen übersehen oder nicht beantwortet werden. Durch eine Reduktion der Itemanzahl um 70.5 % auf insgesamt 38 Items kann davon ausgegangen werden, dass die Beantwortung eines entsprechenden Screening-Fragebogens im Vergleich zu den originalen Fragebögen eine Entlastung der Patient:innen darstellt. Das Testgütekriterium der „Zumutbarkeit“ wird somit optimiert und die Motivation erhöht.<sup>171</sup> Ebenfalls kann einem Informationsverlust durch unvollständiges Ausfüllen der Fragebögen entgegengewirkt werden. Die originalen Fragebögen erstrecken sich auf insgesamt neun Seiten mit sehr unterschiedlicher Darstellung der einzelnen Fragebögen. Der zukünftige kurze Screening-Fragebogen

kann hingegen in einem einheitlichen Design auf zwei bis drei Seiten dargestellt werden und ist dadurch für die Patient:innen deutlich übersichtlicher und einfacher auszufüllen. Die Erhebung und Auswertung der fünf originalen Fragebögen ist darüber hinaus sehr zeitaufwendig und im Klinikalltag nicht in allen THS-Zentren realisierbar. Ein kurzer Screening-Fragebogen ermöglicht auch in Zentren mit geringeren Ressourcen eine standardisierte Erhebung des affektiv-behavioralen Status bei Parkinsonpatient:innen mit moderatem Zeitaufwand.

Ein weiterer Vorteil eines kurzen Screening-Fragebogens ist, dass die für Parkinsonpatient:innen relevanten Fragen enthalten sind. In den originalen Fragenbögen sind Items enthalten, die für Parkinsonpatient:innen ungeeignet sind, da sie bei diesen nicht in Zusammenhang mit der zu erfassenden Pathologie stehen. Im Folgenden werden einige Beispiele erläutert.

Wie schon unter Kapitel 2.3 (Fragestellung und Hypothesen) aufgeführt erlaubt die Frage nach „Veränderungen der Schlafgewohnheiten“ im BDI-II (BDI-II Item 16)<sup>8</sup> keinen Rückschluss auf eine depressive Symptomatik bei Parkinsonpatient:innen.<sup>163</sup>

Die Frage nach „Konzentrationsschwierigkeiten“ (BDI-II Item 19)<sup>8</sup> ist bei Parkinsonpatient:innen im Kontext einer Depression ebenfalls kritisch zu betrachten. Betroffene leiden bereits in frühen Krankheitsstadien unter Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen.<sup>27</sup> Im Verlauf der Erkrankung nehmen die kognitiven Einschränkungen zu und resultieren nach 20 Jahren bei über 80 % der Patient:innen in einem dementiellen Syndrom.<sup>172</sup> Die Manie-Selbstbeurteilungsskala beinhaltet ebenfalls eine Aussage, die von Patient:innen mit Konzentrationsschwierigkeiten assoziiert werden kann („Ich konnte mich nicht länger als ein paar Minuten auf eine Aufgabe konzentrieren“, MSS Item 37).<sup>14</sup> Diese Frage bezieht sich innerhalb der MSS allerdings auf die DSM-V Kriterien der Manischen Episode „Ideenflucht/subjektives Gefühl des Gedankenrasens und Erhöhte Ablenkbarkeit“ (siehe Kapitel 2.1.2.4 Hypomanie und Manie).<sup>49</sup> Demzufolge liegt nahe, dass diese Frage bei Parkinsonpatient:innen ebenfalls ungeeignet ist, um auf das Vorliegen einer Manie zu verweisen.

Auch die Aussage „Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst“ (HADS Item 8)<sup>10</sup> erscheint im Kontext mit dem IPS ungeeignet, um als Symptom auf eine Depression zu schließen. Patient:innen berichten häufig, dass sie durch ihre Erkrankung Schwierigkeiten haben oder sogar nicht mehr in der Lage sind, Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen.<sup>173</sup> Die Frage kann auch mit der Bradykinese in Verbindung gebracht und dadurch bejaht werden. Ein Rückschluss auf eine depressive Symptomatik anhand dieser Frage ist demzufolge problematisch. Die Aussage „Ich bin so unruhig oder erregt, dass es schwer ist, mich nicht zu bewegen“ (BDI-II Item 11 „Unruhe“)<sup>8</sup> ist im Kontext mit den motorischen Symptomen, insbesondere mit Tremor, Dyskinesien oder einem begleitenden RLS ebenfalls ungeeignet, da bei Bejahung gegebenenfalls fälschlicherweise auf eine depressive Symptomatik geschlossen wird. In dieselbe Kategorie fällt ebenfalls die auch schon in Kapitel 2.3 (Fragestellung und Hypothesen) diskutierte Frage nach Rastlosigkeit und ständigem Bewegungsdrang in der HADS (HADS

Item 11)<sup>9,10</sup> als Rückschluss auf eine ängstliche Symptomatik. Diese treten als häufige motorische Symptome oder im Rahmen eines RLS beim IPS auf<sup>163</sup> und stehen bei Parkinsonpatient:innen nicht zwangsläufig in direktem Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer ängstlichen Symptomatik. Auch die Frage, ob die Person behaglich dasitzen und sich entspannen könne (HADS Item 7),<sup>9,10</sup> kann zu einer Fehlinterpretation führen. Sie kann auf die Ausprägung der motorischen Symptomatik oder eine eingeschränkte Lebensqualität durch die motorischen Symptome abzielen und von einem/einer Parkinsonpatient:in auch unabhängig von einer ängstlichen Symptomatik verneint werden. Eine Aussage mit ähnlichen Einschränkungen („Ich konnte nicht ruhig sitzen bleiben“) ist in der Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS Item 2)<sup>14</sup> enthalten.

Durch diese Beispiele wird deutlich, dass eine Abgrenzung der affektiv-behavioralen Symptomatik als Komorbidität des IPS differenziert erhoben werden muss und allgemeingültige Fragebögen zu ungenauen oder sogar falschen Ergebnissen führen können. Bei der Verwendung mehrerer verschiedener Fragebögen liegt zudem eine hohe Redundanz innerhalb der Fragen vor (siehe Kapitel 2.3 Fragestellung und Hypothese), die durch die Analyse und Extraktion der relevanten Items reduziert wurde.

Der zukünftige Screening-Fragebogen kann nicht nur im klinischen Alltag, sondern auch in der Forschung eingesetzt werden und stellt somit ein klinisch und empirisch praktikables und vielfältig einsetzbares Instrument dar.

#### **4.2.2 Klinische Einschränkungen eines kurzen Screening-Fragebogens**

Der auf Basis der Itemauswahl zu entwickelnde Fragebogen dient lediglich zu Screening-Zwecken und ersetzt nicht das psychiatrische Interview. Er fungiert als Weichenstellung für den/die Psychiater:in oder Neuropsycholog:in, um in dem anschließenden Interview den Fokus auf bestimmte psychopathologische Syndrome zu legen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass weder die Sensitivität noch die Spezifität 100 % betragen und sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse resultieren können. Der Fragebogen kann nicht alleinstehend als Mittel der Diagnostik verwendet werden. Basierend auf den Ergebnissen des Screening-Fragebogens allein darf auch keine Indikation/Kontraindikation für eine THS gestellt werden. Bei Missachtung dieser Einschränkungen besteht das Risiko, dass Patient:innen fälschlicherweise von der THS ausgeschlossen werden, wenn ein falsch positives Ergebnis vorliegt. Bei einem positiven Testergebnis in einem oder mehreren Bereichen muss eine weitergehende Evaluation der Symptomatik erfolgen. Damit wird auch das diagnostische Qualitätskriterium der Triangulation erfüllt.<sup>174</sup> Die Triangulation besagt, dass eine Kombination aus quantitativen und qualitativen Verfahren zu einer Erhöhung der Validität der Ergebnisse führt, da diese multimethodal abgesichert werden.<sup>175</sup>

Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ist, dass Parkinsonpatient:innen häufig unter Fluktuationen der NMS leiden.<sup>176</sup> Primär wird ein Zusammenhang der Fluktuationen mit der dopaminergen Medikation berichtet. Eine Verschlechterung der Stimmung kann mit einer motorischen End-of-Dose-Verschlechterung einhergehen.<sup>177</sup> Depression, Angst und Apathie sind dabei stärker mit den OFF-Phasen assoziiert,<sup>54,100,178</sup> Impulsivität und Manie treten häufiger oder ausschließlich in medikamentösen ON-Phasen auf.<sup>29,178,179</sup> Der zukünftige Screening-Fragebogen sollte sich allerdings auf einen definierten Zeitraum von beispielsweise vier Wochen und nicht ausschließlich auf den aktuellen psychischen Status beziehen, wodurch diese Problematik relativiert wird. Dies setzt allerdings voraus, dass der/die Patient:in den Fragebogen losgelöst von seiner/ihrer aktuellen psychischen Befindlichkeit möglichst repräsentativ für sein/ihr psychisches Erleben in den letzten Wochen beantwortet. Kritisch anzumerken ist, dass dies aufgrund kognitiver Einschränkungen nicht immer gelingt. Ob das Ergebnis des Screening-Fragebogens eine Momentaufnahme ist oder die psychische Situation in den letzten Wochen abbildet, muss ebenfalls in der klinischen Exploration abgesichert werden.

### **4.3 Diskussion des Studiendesigns**

Für die Entwicklung der Itemauswahl wurden bereits bestehende Daten verwendet und diese retrospektiv analysiert. Die Fragebögen wurden während der Indikationsprüfung für eine THS bei Parkinsonpatient:innen im Rahmen des Klinikstandards der Uniklinik Köln zwischen März 2014 und April 2019 erhoben.

Zunächst stellt sich die Frage, warum die in Kapitel 2.2 genannten Fragebögen als Grundlage für den neuen Screening-Fragebogen ausgewählt wurden, da auch andere Fragebögen für die Erfassung der fünf Dimensionen existieren, insbesondere für Depression,<sup>149,180</sup> Angst,<sup>151</sup> und Apathie.<sup>181</sup> Die fünf genutzten Fragebögen wurden in einem interdisziplinären Team der Uniklinik Köln, bestehend aus Neurolog:innen, Neuropsycholog:innen und Psychiater:innen, für die Indikationsprüfung der THS nach sorgfältiger Überprüfung ausgewählt. Alle fünf Fragebögen sind gut validierte Instrumente, die im klinischen Kontext und in der Forschung seit vielen Jahren verwendet werden und auch bei Parkinsonpatient:innen häufig zum Einsatz kommen. BDI-II, HADS, AES und QUIP-RS sind speziell für die Anwendung bei Parkinsonpatient:innen validiert und werden für die Diagnostik explizit empfohlen.<sup>15,148-153</sup> Für Manie existiert kein speziell für Parkinsonpatient:innen validierter Fragebogen, jedoch gilt die MSS als die Skala mit den besten Gütekriterien für die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Manie.<sup>154</sup> Zudem wurde die MSS in vielen Studien an Parkinsonpatient:innen angewandt.<sup>157-159</sup>

Bei einem prospektiven Vorgehen hätten auch andere Fragebögen als Grundlage für den Screening-Fragebogen in Betracht gezogen werden können. Seit Mai 2014 existiert beispielsweise ein Fragebogen für die Erfassung von Angst bei Parkinsonpatient:innen, die „Parkinson Anxiety Scale“ (PAS),<sup>182</sup> welche alternativ zur HADS hätte verwendet werden können. Die PAS

zeigt in ersten Studien gute psychometrische Eigenschaften<sup>182,183</sup> und sollte für prospektive Forschungsvorhaben berücksichtigt werden.

Ein weiterer Aspekt, der aus dem retrospektiven Vorgehen resultiert, ist, dass von den in die Studie eingeschlossenen Patient:innen alle 129 Fragen beantwortet wurden. Es stellt sich die Frage, ob die Beantwortung der einzelnen Fragen anders ausgefallen wäre, wenn nur die 38 Fragen der finalen Itemauswahl vorhanden gewesen wären, da das Antwortmuster durch andere Fragen beeinflusst werden kann.<sup>184</sup> Dennoch ist das Vorgehen, die Langversion zu erheben, um anschließend geeignete Fragen für eine gekürzte Version herausarbeiten zu können, gängige Praxis, da es nicht sinnvoll ist, sowohl die Kurz- als auch die Langversion zum selben Zeitpunkt anzuwenden.<sup>185</sup>

Die Fragebögen wurden zum Zeitpunkt der Indikationsprüfung für eine THS erhoben. Dadurch kann nicht automatisch davon ausgegangen werden, dass der zukünftige Screening-Fragebogen zu anderen Zeitpunkten ebenfalls aussagekräftig ist. Die originalen Fragebögen werden jedoch auch zu anderen Zeitpunkten wie zum Beispiel bei Follow-Up-Untersuchungen nach erfolgter Elektrodenimplantation verwendet. Da die reduzierte Itematterie eine hohe Korrelation ( $\geq 0,84$ ) mit den originalen Fragebögen aufweist, liegt die Vermutung nahe, dass ein zukünftiger Screening-Fragebogen ebenfalls zu anderen Zeitpunkten anwendbar ist.

Grundsätzlich handelt es sich bei der Stichprobe um eine hoch-selektierte Kohorte, da einerseits einige Parkinsonpatient:innen aufgrund von Komorbiditäten, hohem Alter oder anderen Ausschlusskriterien nicht für eine Indikationsprüfung zur THS in Frage kamen und somit in dieser Kohorte nicht repräsentiert sind. Auf der anderen Seite befanden sich die Patient:innen, die sich in der Klinik für eine Indikationsprüfung vorstellten und somit eingeschlossen wurden, bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Mittleres Hoehn und Yahr Stadium 3,0; Interquartilsabstand 2,0-3,0) mit einer mittleren Krankheitsdauer von 9,4 ( $\pm 5,5$ ) Jahren. Ohne eine weitere Validierung kann demnach nicht automatisch darauf geschlossen werden, dass der zukünftige Fragebogen auch für Parkinsonpatient:innen in anderen Krankheitsstadien geeignet ist.

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte der Fragebogenentwicklung sowie weitere Studienbestandteile diskutiert.

#### **4.3.1 Statistische Itemreduktion**

Die statistische Itemreduktion stellt den ersten Schritt der Herausarbeitung der für das IPS relevanten Items dar. Als Kriterien für den Ausschluss von Items dienten eine exploratorische Faktorenanalyse, Cronbach's alpha, die Itemtrennschärfe, Itemschwierigkeit und die Inter-Item-Korrelation. Diese stellen weit verbreitete und häufig angewendete statistische Methoden und Kriterien in der Fragebogenentwicklung dar.<sup>171,186</sup> In Tabelle 6 ist dargestellt, welche und wie viele Items durch die jeweiligen statistischen Methoden ausgeschlossen wurden.

Ausschlusskriterien der Items in der statistischen Itemreduktion						
Fragebogen Item		Ausschlusskriterium				
		<i>EFA</i>	<i>CA</i>	<i>r<sub>it</sub></i>	<i>P</i>	<i>Corr</i>
<b>BDI-II</b>	N Nr.	9 (9,10,13,16-21)			5 (3,5-7,9)	1 (8)
<b>HADS-D</b>	N Nr.	2 (8,10)	1 (14)			4 (2,4,6,12)
<b>HADS-A</b>	N Nr.		2 (7,9)			
<b>AES</b>	N Nr.	1 (15)		3 (6, 10, 11)		8 (1,2,4,5,8, 12,17,18)
<b>MSS</b>	N Nr.		4 (27,41, 43,48)	37 (1-10,12,13, 15,17-25,28, 29,31-35,38- 40,43-46,48)	18 (3,4,6,15-21, 28,38-40,43- 45,47)	
<b>QUIP-RS</b>	N Nr.		1 (2A)	2 (2A,2F)	8 (2A,4A-G)	15 (1A-G,2F, 3A-G)
<b>Gesamt</b>	N	12	8	42	31	28

**Tabelle 6.** Ausschlusskriterien der Items in der statistischen Itemreduktion. Abgebildet sind die Ausschlusskriterien der statistischen Itemreduktion mit der jeweiligen Anzahl der Items, die pro Kriterium pro Fragebogen sowie insgesamt pro Kriterium ausgeschlossen wurden. Die grauen, eingeklammerten Zahlen stellen die jeweiligen Nummern der ausgeschlossenen Items der originalen Fragebögen dar. Abkürzungen: AES= Apathie-Evaluationsskala; BDI-II= Beck-Depressions-Inventar-II; CA= Cronbach's alpha; Corr= Inter-Item-Korrelationen; EFA= Exploratorische Faktorenanalyse; HADS-A/-D= Hospital Anxiety and Depression Scale-Angst-/Depression; MSS= Manie Selbstbeurteilungsskala; N= Anzahl; Nr.=Nummer; P= Itemschwierigkeit; QUIP-RS= Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale;  $r_{it}$ = Itemtrennschärfe.

Dabei fällt auf, dass die meisten Items (N = 42) aufgrund ihrer *geringen Trennschärfe* ausgeschlossen wurden. Eine hohe Trennschärfe eines Items liegt vor, wenn Personen mit einer hohen Merkmalsausprägung das Item bejahen, wohingegen Personen mit niedriger Merkmalsausprägung das Item verneinen.<sup>186</sup> Eine hohe Trennschärfe der Items ermöglicht eine gute Differenzierung zwischen einem positiven und negativen Ergebnis. Die niedrige Trennschärfe einiger Items kann auf den Unterschieden in der klinischen Präsentation der jeweiligen Dysfunktionen beim IPS im Vergleich zu allgemeinen Kohorten beruhen. Sie ergibt sich aus den Problematiken einiger Items als Rückschluss auf die jeweilige Dysfunktion beim IPS. Auf diese Problematik wurde bereits in Kapitel 4.2.1 (Vorteile des Screening-Fragebogens) eingegangen.

30 Items wiesen eine sehr geringe (< 10 %) oder sehr hohe (> 90 %) *Schwierigkeit* auf. Dieses Kriterium ist geeignet, um Items zu erfassen, die entweder sehr häufig bejaht oder verneint werden. Bei einem Wert von 50 % liegt eine maximale Streuung der Beantwortung und damit

eine hohe Differenzierung zwischen Merkmalsträger:innen und Nicht-Merkmalsträger:innen vor.<sup>186</sup> Das Kriterium der Itemschwierigkeit ist jedoch bei der Fragebogenkonstruktion – in Abgrenzung zur Entwicklung von Leistungstests – mit Vorsicht zu betrachten. Nur weil ein Item sehr selten bejaht wird, bedeutet das nicht zwangsläufig, dass es für die Diagnostik irrelevant ist. Für die Itemschwierigkeit werden abhängig von der Fragestellung unterschiedliche Grenzwerte empfohlen.<sup>186</sup> In der vorliegenden Arbeit wurde ein strenger Grenzwert (< 10 %/> 90 %) gewählt.

29 Items wurden aufgrund inhaltlicher Redundanz (operationalisiert durch eine hohe *Inter-Item-Korrelation*) ausgeschlossen. Dies ist plausibel, da durch die Verwendung von fünf eigenständigen Fragebögen große Redundanzen zwischen den Fragebögen vorliegen. Als Beispiel können die Items „Ich blicke mit Freude in die Zukunft“ (HADS Item 12)<sup>10</sup> und „Ich bin mutloser als früher, was meine Zukunft angeht“ (BDI-II Item 2 „Pessimismus“)<sup>8</sup> genannt werden.

#### **4.3.2 Konfirmatorische Faktorenanalyse**

Zur Überprüfung der Konstruktvalidität der statistisch ermittelten Itemauswahl wurde zusätzlich eine konfirmatorische Faktorenanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl für das Gesamtmodell als auch für die einzelnen Subskalen die Daten zufriedenstellend die konstruierten Modelle repräsentieren. Es kann darauf geschlossen werden, dass die Items der Subskalen das jeweilige Konstrukt (Depression, Angst, Apathie, Manie, IKS) abbilden. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Analyse vor dem Expertenrating durchgeführt wurde und sich anschließend die einzelnen Subskalen geringfügig geändert haben. Für die Überprüfung der Konstruktvalidität des geplanten Screening-Fragebogens sollte dieser anhand einer neuen Stichprobe evaluiert werden.

#### **4.3.3 Expertenrating**

Die Kombination eines statistischen Verfahrens mit einem Expert:innen-basierten Verfahren wird in der Literatur zur Fragebogenentwicklung empfohlen.<sup>187,188</sup> Dem folgend beinhaltete der zweite Schritt der Itemanalyse ein Expertenrating mit dem Ziel, die Inhaltsvalidität der Itemauswahl zu erhöhen.<sup>186-189</sup> Weshalb die Kombination mit einem Expert:innenrating unverzichtbar ist, wird im Folgenden erläutert. Der Itempool, der durch die statistische Itemreduktion generiert wurde, beinhaltete Items, die im klinischen Kontext bei Parkinsonpatient:innen ungeeignet sind. Dazu zählen das Item „Ich konnte mich nicht länger als ein paar Minuten auf eine Aufgabe konzentrieren“ aus der MSS (MSS Item 37),<sup>14</sup> sowie das Item „Unruhe“ aus dem BDI-II (BDI-II Item 11)<sup>8</sup> (vergleiche Kapitel 4.2.1 Vorteile eines Screening-Fragebogens). Andererseits wurden durch die statistische Itemreduktion aufgrund einer niedrigen Trennschärfe oder Itemschwierigkeit Items ausgeschlossen, die zwar selten, aber im klinischen Kontext durchaus relevant sind. Das Item „Selbstmordgedanken oder -wünsche“ des BDI-II (BDI-II Item 9)<sup>8</sup>

wurde ausgeschlossen, da nur 0,7 % der Patient:innen der Aussage „Ich würde mich umbringen, wenn ich die Möglichkeit hätte“<sup>8</sup> zustimmten (Itemschwierigkeit > 90 %). Die sorgfältige Erfassung von Suizidalität ist allerdings obgleich der Seltenheit essenziell, da suizidale Tendenzen nach THS zunehmen können<sup>128</sup> und aus diesem Grund präoperativ eine Kontraindikation darstellen.<sup>110</sup>

Des Weiteren wurde das Item zu pathologischem Glücksspiel aus der QUIP-RS<sup>15</sup> ausgeschlossen, da die Trennschärfe des Items niedrig war (< 0.4) und in unserer Kohorte nur 2,7 % der Patient:innen über Spielsucht berichteten (Itemschwierigkeit > 90 %). Aufgrund der niedrigen Trennschärfe liegt die Vermutung nahe, dass eine Spielsucht nicht stark mit den anderen Symptomen einer Impulskontrollstörung korreliert und gesondert betrachtet werden sollte. Dieses Erkenntnis spiegelt sich auch in den Überarbeitungen des DSM-V im Vergleich zum DSM-IV wider. Pathologisches Glücksspiel wurde im DSM-V nicht mehr unter den Impulskontrollstörungen, sondern in den „Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen und abhängigen Verhaltensweisen“ aufgeführt.<sup>49</sup> Als Grundlage für diese Entscheidung dienten Studien, die einen Zusammenhang zwischen pathologischem Glücksspiel und substanzbezogenen Störungen identifizierten.<sup>190,191</sup> Parallelen finden sich zum einen in der klinischen Präsentation. Spielsucht tritt demnach gehäuft ohne impulsives Verhalten in anderen Bereichen auf,<sup>192</sup> es bestehen Schwierigkeiten das Verhalten trotz negativer Konsequenzen zu kontrollieren,<sup>193</sup> bei Unterlassen treten Entzugssymptome auf<sup>194</sup> und häufig entwickeln die Personen eine Toleranz.<sup>195</sup> Zudem bestehen neurobiologische und genetische Übereinstimmungen zwischen substanzbezogenen Störungen wie Alkohol- oder Drogenabhängigkeit und Spielsucht.<sup>196-198</sup> Abgesehen von der neuen Zuordnung des „pathologischen Glücksspiels“ im DSM-V wurde der Begriff in „Störung durch Glücksspielen“ (Englisch: Gambling Disorder) geändert, zumal „pathologisches Glücksspiel“ als abwertend und redundant eingestuft wurde.<sup>199</sup> Da in unserer Kohorte eine Spielsucht mit 2,7 % selten auftrat, wurde das Item zusätzlich aufgrund der sehr hohen Itemschwierigkeit ausgeschlossen. Weintraub et al. berichten in ihrem Review aus dem Jahr 2017 von Prävalenzen zwischen 1,7 % und 7,1 % bei Parkinsonpatient:innen.<sup>62</sup> Obwohl dies unterstreicht, dass unsere Kohorte repräsentativ für Spielsucht beim IPS ist, tritt sie selten auf. Die Konsequenzen einer Spielsucht sind für die Patient:innen allerdings sowohl finanziell, gesellschaftlich als auch familiär enorm und führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität.<sup>200</sup> Es ist demnach wichtig, auch diese seltenen Fälle zu erkennen.

Weiterhin wurde während des Expertenratings das Item „Ich habe Stimmen gehört, obwohl niemand in der Nähe war“ (MSS Item 46)<sup>14</sup> intensiv diskutiert. Die Experten entschieden einheitlich, dass es wichtig sei, ein Item zu Halluzinationen in die Itemauswahl als Grundlage für den zukünftigen Screening-Fragebogen mit aufzunehmen, da sie häufig beim fortgeschrittenen IPS auftreten. Laut einer Studie von Goetz et al. treten psychotische Symptome in bis zu

60 %, zunehmend in späteren Krankheitsstadien, auf.<sup>201</sup> Am häufigsten werden dabei visuelle Halluzinationen und Illusionen berichtet, wohingegen akustische, olfaktorische und taktile Halluzinationen seltener beobachtet werden.<sup>202,203</sup> Da sich das Item der MSS auf akustische Halluzinationen bezieht und nicht auf die häufigeren visuellen Halluzinationen, entschieden die Experten, dass dieses Item für einen zukünftigen Screening-Fragebogen ungeeignet sei. Da keiner der originalen fünf Fragebögen ein Item bezüglich visueller Halluzinationen beinhaltet, empfahlen die Experten ein zusätzliches Item, basierend auf der Frage zu Halluzinationen und Psychose aus der UPDRS (Teil 1, Frage 2)<sup>74</sup>, zu der Itemauswahl hinzuzufügen. Dieses Item („Haben Sie Dinge gesehen oder gehört, die nicht wirklich vorhanden waren?“) wurde zu der Itemauswahl in einer separaten Kategorie hinzugefügt. Dadurch, dass dieses Item nach der statistischen Analyse zu der Itemauswahl hinzugefügt wurde, können diesbezüglich keine statistischen Aussagen getroffen werden. Die Kennwerte dieses Items müssen anhand einer neuen Stichprobe analysiert werden.

Die Diskussion und die Entscheidungsprozesse zu den Items verdeutlichen, weshalb ein Expert:innenrating von außerordentlicher Relevanz für die Entwicklung eines umfassenden diagnostischen Screening-Instrumentes ist, da ein ausschließlich statistisches Vorgehen seltene, aber wesentliche klinische Aspekte nicht berücksichtigt.

Ein kritischer Aspekt des Expertenratings ist, dass dieses auf subjektiven Einschätzungen einzelner Experten beruht. Die drei Experten (Prof. Paul Krack, Prof. Karsten Witt und Prof. Daniel Weintraub) wurden jedoch gezielt und explizit ausgewählt, um eine möglichst professionelle Bewertung abzugeben. Alle drei Experten sind höchst erfahrene Kliniker und Empiriker der Neurologie und Psychiatrie mit dem Schwerpunkt Morbus Parkinson und neuropsychiatrische Symptome im Kontext der THS. Aufgrund der hohen Expertise und langjährigen klinischen Erfahrung der Experten war bei einer weiteren Ausweitung des Expertenkreises für das Delphi-Verfahren kein höherer Erkenntnisgewinn zu erwarten, weshalb wir das Expertengremium auf drei Personen begrenzten. Um das Verfahren zu standardisieren, verwendeten wir eine modifizierte Delphi-Methode,<sup>168</sup> bestehend aus mehreren Runden. Durch die anonyme Diskussion der Items konnte ausgeschlossen werden, dass sich die Experten gegenseitig beeinflussen. Nach zwei Runden wurde das Expertenrating beendet, da eine weitere Runde keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn und keine weitere Veränderung der Itemstruktur ergeben hätte. Abschließend wurde das finale Ergebnis der Itemauswahl den Experten vorgelegt, womit sich alle einverstanden zeigten.

#### **4.3.4 Interne Konsistenz und Vergleich zwischen der Lang- und Kurzversion**

Für die Bestimmung der Reliabilität wurde die interne Konsistenz der Subskalen sowie die der gesamten finalen Itemauswahl ermittelt. Die Reliabilität spiegelt die Messgenauigkeit und Zuverlässigkeit des Tests wider. Sie kann dabei zwischen null (keine Reliabilität) und eins (perfekte Reliabilität) liegen.<sup>186</sup> Die Ermittlung der internen Konsistenz als Maß für die Reliabilität

der einzelnen Subskalen der Itemauswahl ergab zufriedenstellende Werte (Cronbach's alpha > 0.7), für die gesamte Itembatterie sogar einen sehr guten Wert (Cronbach's alpha 0,88). Bei der Interpretation müssen die Eigenschaften von Cronbach's alpha berücksichtigt werden. Cronbach's alpha steigt mit zunehmender Itemanzahl und positiver Inter-Item-Korrelation.<sup>186</sup> Aus diesem Grund ist es plausibel, dass bei Reduktion der Itemanzahl und Ausschluss von stark korrelierenden Items Cronbach's alpha substantiell abnimmt. Dies sollte bei der Interpretation berücksichtigt werden, da es unter diesen Voraussetzungen zu einer Unterschätzung der Reliabilität kommen kann.<sup>186</sup> Es besteht die Möglichkeit, dass die Reliabilität der Itemauswahl als Grundlage für den zukünftigen Screening-Fragebogen größer ist als bisher angenommen. Eine Überprüfung anhand einer neuen Stichprobe ist sinnvoll.

Um die Subskalen der reduzierten Itembatterie mit den jeweiligen originalen Fragebögen zu vergleichen, wurden die Korrelationen der Subskalen mit den Summenwerten der originalen Fragebögen ermittelt. Da diese stark miteinander korrelieren ( $\geq 0,84$ ), kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse des reduzierten Itempools die Ergebnisse der jeweiligen Langversion repräsentieren. Das Gütekriterium der konvergenten Validität wird somit erfüllt.<sup>171</sup> Dies unterstützt die Annahme, dass die reduzierte Itemauswahl eine valide und ökonomische Alternative zu den sehr umfangreichen originalen Fragebögen darstellt.

#### **4.3.5 Korrelationen zwischen den Subskalen**

Um mögliche Überschneidungen zwischen den einzelnen Subskalen zu ermitteln, wurden die Spearman-Korrelationen zwischen den fünf Subskalen berechnet. Es zeigten sich moderate Korrelationen zwischen Depression und Angst sowie zwischen Depression und Apathie. Die Ergebnisse sind insofern plausibel, als dass sich die Symptome einer Depression mit denen von Angst und Apathie überschneiden.<sup>204,205</sup> Reduzierte Aktivität, Motivation und Spontaneität bei Patient:innen mit einer Apathie werden häufig als depressive Symptomatik interpretiert.<sup>204</sup> Anhedonie stellt eines der Kernelemente einer Depression dar, kann aber auch als Symptom einer Apathie ohne Depression auftreten.<sup>206</sup> Die Korrelationen zwischen den anderen Subskalen waren schwach, weshalb in diesen Fällen von geringen Überschneidungen ausgegangen werden kann.

#### **4.3.6 Cutoff-Werte**

Für die Auswertung des zukünftigen Screening-Fragebogens müssen die Kategorien (Depression, Angst, Apathie, Manie, IKS, Hobbyismus und DDS) einzeln, mit einem eigenen Cutoff-Wert analysiert werden. Die Erhebung eines Gesamtwertes für den zukünftigen Screening-Fragebogen ist insofern nicht sinnvoll, da die Dysfunktionen sowohl einzeln als auch in Kombination auftreten können. Es kann folglich nicht unterschieden werden, ob in einer Kategorie ein besonders hoher Wert oder in mehreren Kategorien niedrige Werte erzielt werden.

Für die Ermittlung der Cutoff-Werte der einzelnen Subskalen der Itemauswahl definierten wir als Kriterium für das Vorhandensein der jeweiligen Dysfunktion, ob die Patient:innen in den originalen Fragebögen positive Ergebnisse erzielten. Dies war definiert anhand der in der Literatur für die originalen Fragebögen empfohlenen Cutoff-Werte. Lagen spezifische Cutoff-Werte für Parkinsonpatient:innen vor, wurden diese herangezogen. Bei diesem Vorgehen wurde vorausgesetzt, dass die in der Literatur beschriebenen Cutoff-Werte zuverlässig sind. Um die ermittelten Cutoff-Werte zu bestätigen, sollte zukünftig eine Überprüfung anhand eines externen Kriteriums erfolgen. Dazu eignet sich beispielsweise eine neuropsychologische oder psychiatrische Einschätzung der Patient:innen im Rahmen eines strukturierten Interviews.

#### **4.4 Limitationen**

Während der Diskussion des Studiendesigns wurde bereits auf die einzelnen Aspekte der Entwicklung einer reduzierten Itembatterie als Grundlage für einen neuen Screening-Fragebogen mit ihren Vor- und Nachteilen eingegangen. Im Folgenden wird nur noch auf die relevanteste Limitation eingegangen, mit Überleitung zu Schlussfolgerung und Ausblick.

Die statistisch analysierten Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die reduzierte Itemauswahl eine reliable Grundlage für einen alternativen Screening-Fragebogen darstellt, um den affektiv-behavioralen Status bei Parkinsonpatient:innen während der Indikationsprüfung für eine THS zu erheben. Die Konstruktvalidität, gemessen anhand der konfirmatorischen Faktorenanalyse, ergab gute bis exzellente Fitindices. Fitindices sind statistische Parameter, welche die Anpassungsgüte eines Strukturgleichungsmodells widerspiegeln.<sup>171</sup> Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die Items das jeweilige zu messende Konstrukt abbilden. Um die Inhaltsvalidität der reduzierten Items im klinischen Kontext zu erhöhen, wurde die statistische Analyse mit einem darauffolgenden Expertenrating kombiniert. Da das Expertenrating den zweiten Schritt der Itemreduktion darstellt, können allerdings keine Aussagen über die Konstruktvalidität der finalen Itemauswahl getroffen werden. Diese Einschränkung wurde jedoch in Kauf genommen, da die Berücksichtigung der Inhaltsvalidität im klinischen Kontext als unverzichtbar angesehen wurde. Die Kombination eines statistischen Verfahrens mit einem Experten-basierten Verfahren deckt sich mit den Empfehlungen zur Fragebogenkonstruktion in der Literatur.<sup>187,188</sup>

Die erzielte Itemauswahl kann zukünftig nicht eins zu eins im klinischen Kontext eingesetzt werden, da es sich um Fragen aus fünf verschiedenen Fragebögen handelt, die auch in ihren Antwortkategorien unterschiedlich konzipiert sind. Es bedarf dementsprechend der Entwicklung eines neuen Fragebogens auf dieser Grundlage und der erneuten Überprüfung der Gütekriterien.

#### 4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Vor- und Nachteile eines kurzen Screening-Fragebogens, perspektivisch auf Grundlage der erzielten Itemauswahl, wurden in Bezug auf Methodik und Anwendungsbereiche diskutiert. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass eine Itemauswahl mit 38 anstatt der ursprünglichen 129 Items eine hinreichend reliable, valide und praktikable Grundlage für einen Screening-Fragebogen darstellt, um im Kontext der Indikationsprüfung für eine Tiefe Hirnstimulation den affektiv-behavioralen Status bei Parkinsonpatient:innen zu erfassen. Ein Fragebogen auf Basis der 38 Items bietet den Vorteil, dass er mit einer Auswahl an für Parkinsonpatient:innen geeigneten Fragen die krankheitsspezifischen Besonderheiten des IPS berücksichtigt. Ein kurzer Screening-Fragebogen ermöglicht sowohl für die Patient:innen als auch für die Kliniker:innen eine deutliche Entlastung während der Indikationsprüfung. Er ermöglicht eine effiziente und standardisierte Erfassung relevanter affektiv-behavioraler Symptome bei Parkinsonpatient:innen im Rahmen der Indikationsprüfung für die THS auch in anderen Kliniken. Um aus der in dieser Arbeit geschaffenen Grundlage einen neuen Screening-Fragebogen entwickeln zu können, müssen einige Aspekte berücksichtigt werden.

Die Beantwortung des Fragebogens kann durch eine homogene Formulierung der Items erleichtert werden. Um bestimmte Gesamtpunktwerte der einzelnen Subskalen zu berechnen, wird vorausgesetzt, dass die Skala einheitlich formuliert wird. Für das Antwortmuster des zukünftigen Fragebogens bietet sich eine Ratingskala mit einer einheitlichen Anzahl von Antwortstufen an. Dabei ist eine verbale Ratingskala mit ausformulierten Antwortmöglichkeiten empfehlenswert, da die Interpretation einheitlicher erfolgt als beispielsweise bei einer numerischen Ratingskala.<sup>171</sup> Bei Itembatterien werden  $5 \pm 2$  Skaleneinheiten empfohlen.<sup>186</sup> Insbesondere bei Personen mit Konzentrationsschwierigkeiten reduzieren einheitliche Antwortmöglichkeiten das Risiko für falsche Antworten. Durch die Vereinheitlichung des Antwortmusters des zukünftigen Screening-Fragebogens müssen neue Cutoff-Werte ermittelt werden.

Ein zukünftiger Screening-Fragebogen erfordert einen neuen Validierungsprozess im Rahmen einer prospektiven Studie. Die Inhaltsvalidität wird erneut im Rahmen eines Expert:innenratings überprüft. Die Folgestudie sollte dann insbesondere auch die Kriteriumsvalidität anhand eines Außenkriteriums ermitteln.<sup>171,186</sup> Als Außenkriterium kann ein strukturiertes psychiatrisches Interview mit Berücksichtigung der DSM-V-Kriterien für die jeweiligen Dimensionen durchgeführt werden. Da die Konstruktvalidität des Itempools vor Durchführung des Expertenratings ermittelt wurde, soll dieser Aspekt der Validität für den zukünftigen Fragebogen ebenfalls anhand der neuen Stichprobe überprüft werden.

Die Reliabilität muss ermittelt werden, wofür sich beispielsweise die Test-Retest- oder die Paralleltest-Reliabilität eignet.<sup>186</sup> Die interne Konsistenz des zukünftigen Screening-Fragebogens sollte ebenfalls anhand der neuen Stichprobe ermittelt werden.

Um eine hinreichende Anzahl an Patient:innen in die Validierungsstudie des zukünftigen Fragebogens einzuschließen, kann eine multizentrische Durchführung an mehreren THS-Zentren in Betracht gezogen werden. Die Studie sollte auch die Aussagekraft des zukünftigen Screening-Fragebogens im Hinblick auf die Lebensqualität analysieren, da sie einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome nach THS darstellt und bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden soll.<sup>124</sup> Um einen zukünftigen Screening-Fragebogen international nutzen zu können, sollte die Validierung auch in anderen Sprachen erfolgen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. 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(9): 896-908.
2. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(9): 487-98.
3. Lang AE, Houeto JL, Krack P, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S171-96.
4. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; 7(7): 605-14.
5. Santin MDN, Voulleminot P, Vrillon A, et al. Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: A Prospective Study. *Mov Disord* 2020; 36(3): 750-7.
6. Lhomme E, Wojtecki L, Czernecki V, et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol* 2018; 17(3): 223-31.
7. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation 1996.
8. Hautzinger M, Keller F, Kühner C, Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck Depressions-Inventar: BDI-II; Revision; Manual. Frankfurt am Main: Pearson; 2009.
9. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6): 361-70.
10. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. Hospital anxiety and depression scale HADS-D; deutsche Version; Manual. 3., aktualisierte und neu normierte Auflage ed. Bern: Huber; 2011.
11. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991; 38(2): 143-62.
12. Lueken U, Seidl U, Schwarz M, et al. [Psychometric properties of a German version of the Apathy Evaluation Scale]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74(12): 714-22.
13. Shugar G, Schertzer S, Toner BB, Di Gasbarro I. Development, use, and factor analysis of a self-report inventory for mania. *Compr Psychiatry* 1992; 33(5): 325-31.
14. Krüger S, Bräunig P, Shugar G. Manie-Selbstbeurteilungsskala: MSS; deutsche Bearbeitung des Self-Report manic inventory (SRMI): Beltz; 1997.
15. 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(2): 242-7.
16. Neurologie DGf. S3-Leitlinie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Langversion) [online]. Available at: [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2016/PDFs\\_Download/030010\\_LL\\_langfassung\\_ips\\_2016.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030010_LL_langfassung_ips_2016.pdf). (Zuletzt abgerufen am 15.02.2023)
17. Ceballos-Baumann A, Conrad B. Bewegungsstörungen. 2., aktualisierte und erw. Aufl. ed. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
18. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Printed by Whittingham and Rowland, Goswell Street for Sherwood, Neely, and Jones, Paternoster Row; 1817.

19. Mulhearn RJ. The history of James Parkinson and his disease. *Aust N Z J Med* 1971; 1: Suppl 1 -6.
20. Charcot JM, Bourneville. *Leçons sur les maladies du système nerveux, faites à la Salpêtrière*. 4. éd. Paris: Delahaye et Lecrosnier; 1880.
21. Deuschl G, Oertel WH, Poewe W. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. 2. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2020.
22. Collaborators GBDsD. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17(11): 939-53.
23. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157(11): 1015-22.
24. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(6): 745-52.
25. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016; 86(6): 566-76.
26. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1591-601.
27. Schapira AHV, Hartmann A, Agid Y. *Parkinsonian disorders in clinical practice*. Chichester, UK Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009.
28. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(7): 435-50.
29. Maier F, Merkl J, Ellereit AL, et al. Hypomania and mania related to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(4): 421-7.
30. Santos Garcia D, de Deus Fonticoba T, Suarez Castro E, et al. Non-motor symptoms burden, mood, and gait problems are the most significant factors contributing to a poor quality of life in non-demented Parkinson's disease patients: Results from the COPPADIS Study Cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 66: 151-7.
31. Chen H, Shrestha S, Huang X, et al. Olfaction and incident Parkinson disease in US white and black older adults. *Neurology* 2017; 89(14): 1441-7.
32. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5(7): 572-7.
33. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72(15): 1296-300.
34. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord* 2015; 30(2): 229-37.
35. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386(9996): 896-912.
36. Pellicano C, Benincasa D, Pisani V, Buttarelli FR, Giovannelli M, Pontieri FE. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3(1): 145-52.
37. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80(3): 276-81.

38. Rodriguez-Violante M, Zeron-Martinez R, Cervantes-Arriaga A, Corona T. Who Can Diagnose Parkinson's Disease First? Role of Pre-motor Symptoms. *Arch Med Res* 2017; 48(3): 221-7.
39. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 2020; 323(6): 548-60.
40. Heinzel S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; 34(10): 1464-70.
41. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1600-11.
42. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(5): 617-26.
43. Reijnders JS, Ehart U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(2): 183-9; quiz 313.
44. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(4): 492-6.
45. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehart U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2011; 8(1): 35-47.
46. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(5): 784-8.
47. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(3): 308-12.
48. Oertel WH, Deuschl G, Poewe W. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. 1. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
49. American Psychiatric A, Falkai P, Wittchen H-U, et al. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5®*. Göttingen: Hogrefe; 2018.
50. Broen MP, Narayan NE, Kuijf ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2016; 31(8): 1125-33.
51. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010; 25(7): 838-45.
52. Schrag A, Taddei RN. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 623-55.
53. Brown RG, Landau S, Hindle JV, et al. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(7): 803-9.
54. Storch A, Schneider CB, Wolz M, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80(9): 800-9.
55. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3(3): 243-54.
56. Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(10): 1088-92.
57. Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, van Hilten JJ. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2018; 17(6): 559-68.

58. den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RM, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2015; 30(6): 759-69.
59. Dujardin K, Langlois C, Plomhause L, et al. Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: relationship with other non-motor symptoms. *Mov Disord* 2014; 29(14): 1796-801.
60. Cannas A, Spissu A, Floris GL, et al. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease: a rare, insidious and often unrecognized association. *Neurol Sci* 2002; 23 Suppl 2: S67-8.
61. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(8): 840-4.
62. Weintraub D, Claassen DO. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 679-717.
63. 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(5): 589-95.
64. Bhattacharjee S. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges. *Neurol India* 2018; 66(4): 967-75.
65. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(4): 409-15.
66. Zetuský WJ, Jankovic J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology* 1985; 35(4): 522-6.
67. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990; 40(10): 1529-34.
68. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(5): 585-9.
69. van der Heeden JF, Marinus J, Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Geraedts VJ, van Hilten JJ. Postural instability and gait are associated with severity and prognosis of Parkinson disease. *Neurology* 2016; 86(24): 2243-50.
70. Fereshtehnejad SM, Postuma RB. Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17(4): 34.
71. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(8): 1123-30.
72. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17(5): 427-42.
73. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; 19(9): 1020-8.
74. Fahn S, Elton R, Committee UD. Unified Parkinson's Disease Rating Scale In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease* Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information 1987; 2: 153-63.
75. 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(15): 2129-70.

76. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, et al. The evolution of disability in Parkinson disease. *Mov Disord* 2008; 23(6): 790-6.
77. Diem-Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, et al. Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study. *Mov Disord* 2009; 24(6): 819-25.
78. Ishihara LS, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(12): 1304-9.
79. Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM. The sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(3): 300-7.
80. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009; 373(9680): 2055-66.
81. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, et al. Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. *Mov Disord* 2015; 30(2): 266-9.
82. Pakkenberg B, Moller A, Gundersen HJ, Mouritzen Dam A, Pakkenberg H. The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(1): 30-3.
83. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(1): 13-24.
84. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 197-211.
85. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119(6): 689-702.
86. Olanow CW. Do prions cause Parkinson disease?: the evidence accumulates. *Ann Neurol* 2014; 75(3): 331-3.
87. Liddle RA. Parkinson's disease from the gut. *Brain Res* 2018; 1693(Pt B): 201-6.
88. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57(3): 456-62.
89. Liu B, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology* 2017; 88(21): 1996-2002.
90. Borghammer P, Van Den Berge N. Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Parkinsons Dis* 2019; 9(s2): S281-S95.
91. Borghammer P, Horsager J, Andersen K, et al. Neuropathological evidence of body-first vs. brain-first Lewy body disease. *Neurobiol Dis* 2021; 161: 105557.
92. Borghammer P, Just MK, Horsager J, et al. A postmortem study suggests a revision of the dual-hit hypothesis of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2022; 8(1): 166.
93. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain* 2020; 143(10): 3077-88.
94. Knudsen K, Fedorova TD, Horsager J, et al. Asymmetric Dopaminergic Dysfunction in Brain-First versus Body-First Parkinson's Disease Subtypes. *J Parkinsons Dis* 2021; 11(4): 1677-87.
95. Group PDMC, Gray R, Ives N, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014; 384(9949): 1196-205.

96. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *The New England journal of medicine* 2000; 342(20): 1484-91.
97. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis* 2018. 26. Auflage ed. Pulheim: Karow; 2017.
98. Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med* 2016; 89(1): 37-47.
99. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology* 2009; 8(5): 464-74.
100. Czernecki V, Schupbach M, Yaici S, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord* 2008; 23(7): 964-9.
101. Lopez AM, Weintraub D, Claassen DO. Impulse Control Disorders and Related Complications of Parkinson's Disease Therapy. *Semin Neurol* 2017; 37(2): 186-92.
102. Papay K, Xie SX, Stern M, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology* 2014; 83(9): 826-33.
103. 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(6): 581-91.
104. 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(1): 63-73.
105. Liu Y, Li W, Tan C, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2014; 121(3): 709-18.
106. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(22): 2077-91.
107. Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. *Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy*. *Mov Disord* 2019; 34(12): 1795-810.
108. Krack P, Martinez-Fernandez R, Del Alamo M, Obeso JA. Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. *Mov Disord* 2017; 32(1): 36-52.
109. Honey CR, Hamani C, Kalia SK, et al. Deep Brain Stimulation Target Selection for Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci* 2017; 44(1): 3-8.
110. Krauss JK, Munding F, Volkmann J. *Tiefe Hirnstimulation: mit 53 Tabellen*. Darmstadt: Steinkopff; 2004.
111. Lozano AM, Lipsman N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron* 2013; 77(3): 406-24.
112. Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience* 2000; 99(2): 289-95.
113. Hamani C, Florence G, Heinsen H, et al. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Basic Concepts and Novel Perspectives. *eNeuro* 2017; 4(5).

114. Ashkan K, Rogers P, Bergman H, Ughratdar I. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(9): 548-54.
115. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(3): 148-60.
116. Jakobs M, Fomenko A, Lozano AM, Kiening KL. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation-a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Mol Med* 2019; 11(4): e9575.
117. Aum DJ, Tierney TS. Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018; 23(1): 162-82.
118. Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010; 133(9): 2664-76.
119. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011; 68(12): 1550-6.
120. Barbe MT, Tonder L, Krack P, et al. Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Mov Disord* 2020; 35(1): 82-90.
121. Schlenstedt C, Shalash A, Muthuraman M, Falk D, Witt K, Deuschl G. Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2017; 24(1): 18-26.
122. Bratsos S, Karponis D, Saleh SN. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2018; 10(10): e3474.
123. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368(7): 610-22.
124. Schuepbach WMM, Tonder L, Schnitzler A, et al. Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology* 2019; 92(10): e1109-e20.
125. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(6): 834-9.
126. Daniele A, Albanese A, Contarino MF, et al. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(2): 175-82.
127. Appleby BS, Duggan PS, Regenbreg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007; 22(12): 1722-8.
128. Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131(Pt 10): 2720-8.
129. Fabbri M, Coelho M, Guedes LC, et al. Acute response of non-motor symptoms to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 41: 113-7.
130. Thobois S, Ardouin C, Lhommee E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010; 133(Pt 4): 1111-27.
131. Chang C, Li N, Wu Y, et al. Associations between bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) and anxiety in Parkinson's disease patients: a controlled study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2012; 24(3): 316-25.

132. Voon V, Howell NA, Krack P. Psychiatric considerations in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2013; 116: 147-54.
133. Kulisevsky J, Berthier ML, Gironell A, Pascual-Sedano B, Molet J, Pares P. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59(9): 1421-4.
134. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12(5): 265-72.
135. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Troster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S305-27.
136. Coenen VA, Honey CR, Hurwitz T, et al. Medial forebrain bundle stimulation as a pathophysiological mechanism for hypomania in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2009; 64(6): 1106-14; discussion 14-5.
137. Prange S, Lin Z, Nourredine M, et al. Limbic stimulation drives mania in STN-DBS in Parkinson disease: a prospective study. *Ann Neurol* 2022.
138. Broen M, Duits A, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Winogrodzka A. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: a review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(6): 413-7.
139. Eisinger RS, Ramirez-Zamora A, Carbutaru S, et al. Medications, Deep Brain Stimulation, and Other Factors Influencing Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2019; 10: 86.
140. Lhomme E, Klinger H, Thobois S, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 2012; 135(Pt 5): 1463-77.
141. Merola A, Romagnolo A, Rizzi L, et al. Impulse control behaviors and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease. *J Neurol* 2017; 264(1): 40-8.
142. Hälbig TD, Tse W, Frisina PG, et al. Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2009; 16(4): 493-7.
143. Buhmann C, Huckhagel T, Engel K, et al. Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PLoS One* 2017; 12(7): e0178984.
144. Kimmelman J, Duckworth K, Ramsay T, Voss T, Ravina B, Emborg ME. Risk of surgical delivery to deep nuclei: a meta-analysis. *Mov Disord* 2011; 26(8): 1415-21.
145. Voges J, Hilker R, Botzel K, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 2007; 22(10): 1486-9.
146. Voges J, Timmermann L. *Tiefe Hirnstimulation: Grundlagen, Indikationen, Verfahren*. Berlin/Boston: De Gruyter; 2017.
147. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
148. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(11): 1401-4.
149. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; 22(8): 1077-92.

150. Rodriguez-Blazquez C, Frades-Payo B, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J, Martinez-Martin P, Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study G. Psychometric attributes of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(4): 519-25.
151. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23(14): 2015-25.
152. Santangelo G, Barone P, Cuoco S, et al. Apathy in untreated, de novo patients with Parkinson's disease: validation study of Apathy Evaluation Scale. *J Neurol* 2014; 261(12): 2319-28.
153. Mele B, Merikh D, Ismail Z, Goodarzi Z. Detecting Apathy in Individuals with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Parkinsons Dis* 2019; 9(4): 653-64.
154. Schöttle D, Rode S, Krüger S, Bräunig P. Selbstbeurteilungsskalen für manische Episoden. *Psychiatr Prax* 2006; 33(S 1): 55-9.
155. Heinrichs DW, Cohen BP, Carpenter WT, Jr. Early insight and the management of schizophrenic decompensation. *J Nerv Ment Dis* 1985; 173(3): 133-8.
156. Bräunig P, Shugar G, Krüger S. An investigation of the Self-Report Manic Inventory as a diagnostic and severity scale for mania. *Compr Psychiatry* 1996; 37(1): 52-5.
157. Dafsari HS, Ray-Chaudhuri K, Mahlstedt P, et al. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on alexithymia in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2019; 26(2): 222-e17.
158. Schwartz F, Tahmasian M, Maier F, et al. Overlapping and distinct neural metabolic patterns related to impulsivity and hypomania in Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav* 2019; 13(1): 241-54.
159. Wiesli D, Meyer A, Fuhr P, Gschwandtner U. Influence of Mild Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety on the Quality of Life of Patients with Parkinson Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2017; 7(3): 297-308.
160. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(10): 1461-7.
161. Probst CC, Winter LM, Moller B, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP) and the QUIP-rating scale in a German speaking sample. *J Neurol* 2014; 261(5): 936-42.
162. Marques A, Vidal T, Pereira B, et al. French validation of the questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS). *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 63: 117-23.
163. Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2014; 4(2): 211-21.
164. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22(13): 1901-11.
165. Martinez-Martin P, Schrag A, Weintraub D, et al. Pilot Study of the International Parkinson and Movement Disorder Society-sponsored Non-motor Rating Scale (MDS-NMS). *Mov Disord Clin Pract* 2019; 6(3): 227-34.
166. Chaudhuri KR, Schrag A, Weintraub D, et al. The movement disorder society nonmotor rating scale: Initial validation study. *Mov Disord* 2020; 35(1): 116-33.
167. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21(7): 916-23.

168. Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the Delphi method to the use of experts. Santa Monica, Calif: Rand; 1962.
169. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951; 16(3): 297-334.
170. George D, Mallery P. IBM SPSS statistics 23 step by step: A simple guide and reference: Routledge; 2016.
171. Moosbrugger H, Kelava A. Testtheorie und Fragebogenkonstruktion mit 66 Abbildungen und 41 Tabellen. 2., aktualisierte und überarbeitete Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
172. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23(6): 837-44.
173. Bjornestad A, Tysnes OB, Larsen JP, Alves G. Loss of independence in early Parkinson disease: A 5-year population-based incident cohort study. *Neurology* 2016; 87(15): 1599-606.
174. Blaikie NWH. A critique of the use of triangulation in social research. *Quality & Quantity* 1991; 25: 115-36.
175. Webb EJ, Campbell DT, Schwartz RD, Sechrest L. Unobtrusive measures: Nonreactive research in the social sciences. 2. print ed. Chicago: Rand McNally; 1966.
176. Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, Toone B, Gotham AM, Marsden CD. Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med* 1987; 17(4): 899-904.
177. Cantello R, Gilli M, Riccio A, Bergamasco B. Mood changes associated with "end-of-dose deterioration" in Parkinson's disease: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(10): 1182-90.
178. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease - Frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59(3): 408-13.
179. Martinez-Fernandez R, Schmitt E, Martinez-Martin P, Krack P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord* 2016; 31(8): 1080-94.
180. Smarr KL, Keefer AL. Measures of Depression and Depressive Symptoms. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72 Suppl 10: 608-29.
181. Martinez-Martin P, Leentjens AFG, de Pedro-Cuesta J, Chaudhuri KR, Schrag AE, Weintraub D. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31(3): 270-9.
182. Leentjens AF, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martinez-Martin P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Mov Disord* 2014; 29(8): 1035-43.
183. Dissanayaka NN, Torbey E, Pachana NA. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recent literature. *Int Psychogeriatr* 2015; 27(11): 1777-84.
184. Moore DW. Measuring new types of question-order effects - Additive and subtractive. *Public Opin Q* 2002; 66(1): 80-91.
185. van Straten A, de Haan RJ, Limburg M, Schuling J, Bossuyt PM, van den Bos GA. A stroke-adapted 30-item version of the Sickness Impact Profile to assess quality of life (SA-SIP30). *Stroke* 1997; 28(11): 2155-61.
186. Pospeschill M. Testtheorie, Testkonstruktion, Testevaluation. München: Ernst Reinhardt Verlag (UTB); 2010.

187. Coste J, Guillemin F, Pouchot J, Fermanian J. Methodological approaches to shortening composite measurement scales. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(3): 247-52.
188. Smith GT, McCarthy DM, Anderson KG. On the sins of short-form development. *Psychol Assess* 2000; 12(1): 102-11.
189. Lee J, Lee SH, Chang GT. Expert consensus on the development of a health-related questionnaire for the pediatric field of Korean medicine: a Delphi study. *BMC Complement Med Ther* 2020; 20(1): 10.
190. Petry NM. Should the scope of addictive behaviors be broadened to include pathological gambling? *Addiction* 2006; 101: 152-60.
191. Potenza MN. Should addictive disorders include non-substance-related conditions? *Addiction* 2006; 101 Suppl 1: 142-51.
192. Denis C, Fatseas M, Auriacombe M. Analyses related to the development of DSM-5 criteria for substance use related disorders: 3. An assessment of Pathological Gambling criteria. *Drug Alcohol Depend* 2012; 122(1-2): 22-7.
193. Grant JE, Chamberlain SR. Gambling and substance use: Comorbidity and treatment implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020; 99.
194. Wray I, Dickerson MG. Cessation of high frequency gambling and "withdrawal" symptoms. *Br J Addict* 1981; 76(4): 401-5.
195. Potenza MN, Balodis IM, Derevensky J, et al. Gambling disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 51.
196. Xian H, Giddens JL, Scherrer JF, Eisen SA, Potenza MN. Environmental factors selectively impact co-occurrence of problem/pathological gambling with specific drug-use disorders in male twins. *Addiction* 2014; 109(4): 635-44.
197. Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(1): 63-75.
198. Hodgins DC, Stea JN, Grant JE. Gambling disorders. *Lancet* 2011; 378(9806): 1874-84.
199. Petry NM, Blanco C, Auriacombe M, et al. An overview of and rationale for changes proposed for pathological gambling in DSM-5. *J Gambli Stud* 2014; 30(2): 493-502.
200. Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 Suppl 1: S80-4.
201. Goetz CG, Stebbins GT, Ouyang B. Visual plus nonvisual hallucinations in Parkinson's disease: development and evolution over 10 years. *Mov Disord* 2011; 26(12): 2196-200.
202. Diederich NJ, Fenelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2009; 5(6): 331-42.
203. Ffytche DH, Creese B, Politis M, et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(2): 81-95.
204. Weiss HD, Pontone GM. "Pseudo-syndromes" associated with Parkinson disease, dementia, apathy, anxiety, and depression. *Neurol Clin Pract* 2019; 9(4): 354-9.
205. Goodwin GM. The overlap between anxiety, depression, and obsessive-compulsive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17(3): 249-60.
206. Loas G, Krystkowiak P, Godefroy O. Anhedonia in Parkinson's disease: an overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24(4): 444-51.

## 6. Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1.** Basalganglienschleife mit Darstellung des direkten (Motorik fördernden) und indirekten (Motorik hemmenden) Wegs für die Veranschaulichung der Entstehung der motorischen Symptome beim IPS..... 16

### 6.2 Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1.** Nicht-motorische Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms. .... 10  
**Tabelle 2.** Auszüge aus den DSM-V-Kriterien für eine Major Depression..... 11  
**Tabelle 3.** Auszüge aus den DSM-V-Kriterien für eine Manische Episode. .... 13  
**Tabelle 4.** Voraussetzungen für eine bilaterale STN-THS.....20  
**Tabelle 5.** Cronbach's alpha der fünf Domänen für die verschiedenen Versionen. ....47  
**Tabelle 6.** Ausschlusskriterien der Items in der statistischen Itemreduktion. ....53