

Aus dem Institut für
Klinische Neurowissenschaften und
Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. Alfons Schnitzler

Untersuchungen zum Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf die
Impulskontrolle bei Patienten mit Morbus Parkinson

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Birgit Elisabeth Wielenberg
2014

“Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez. Univ. Prof. Dr. Joachim Windolf

Dekan

Erstgutachter: Univ. Prof. Dr. med. A. Schnitzler

Zweitgutachterin: Univ. Prof. Dr. med. K. Amunts

Für David, *21.01.2014

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

„Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus transiently enhances loss-chasing behaviour in patients with Parkinson´s disease”,

Exp Neurol. 2011 Sep;231(1):181-9. Epub 2011 Jun

Rogers RD¹, Wielenberg B¹, Wojtecki L, Elben S, Campbell-Meiklejohn D, Schnitzler A

¹shared first authorship

Ausstellung und Auszeichnung eines Posters mit dem Titel:

„Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus führt vorübergehend zur Verstärkung des *Loss chasing* Verhaltens bei Patienten mit Morbus Parkinson“,

7. Deutscher Parkinson Kongress, Kiel, 2011

Wielenberg B, Rogers RD, Wojtecki L, Elben S, Campbell-Meiklejohn D, Schnitzler A

Zusammenfassung:

Bei an Morbus Parkinson erkrankten Patienten treten im Vergleich zu der Normalbevölkerung im Rahmen des Krankheitsverlaufes häufiger psychiatrische Auffälligkeiten in Form von Impulskontrollstörungen auf.

Durch die Einnahme von Dopaminersatzpräparaten insbesondere von Dopaminagonisten ist die Prävalenz nochmals erhöht.

Die tiefe Hirnstimulation ist ein erfolgreiches Verfahren zur Behandlung der motorischen Symptome des Morbus Parkinson und durch den Einsatz dieses Verfahrens können oftmals die täglichen Medikamentendosen vermindert werden.

Sehr wenig ist jedoch über die Wirkung der tiefen Hirnstimulation auf die Impulskontrolle bei Patienten mit Morbus Parkinson bekannt.

Es gibt Hinweise dafür, dass die tiefe Hirnstimulation die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Impulskontrollstörungen erhöht aber auf der anderen Seite auch Berichte vom Sistieren der Impulskontrollstörungen durch die tiefe Hirnstimulation.

Mit Hilfe eines experimentellen Spielparadigmas, was auf der Basis des *Loss chasing* beruht wurden 22 Probanden in zwei Durchgängen je einmal ohne und mit tiefer Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus auf Veränderungen im Spielverhalten untersucht. Als *Loss chasing* bezeichnet man die Bereitschaft und den Drang nach einem stattgehabten Verlust ein erneutes Risiko einzugehen um den Verlust wieder auszugleichen und noch weitere Gewinne zu erzielen. *Loss chasing* ist ein wichtiger Schritt in der Entwicklung von pathologischem Spielverhalten einer Form von Impulskontrollstörungen. Weiterhin wurde in einem semistrukturierten Interview nach Hinweisen für andere Formen von Impulskontrollstörungen gesucht.

Es zeigten sich in der Untersuchung keine eindeutigen negativen Effekte auf das Spielverhalten abhängig von der tiefen Hirnstimulation. In den weiteren explorativen Untersuchungen fanden sich jedoch Hinweise, dass bestimmte Konstellationen für einen erhöhten Effekt der tiefen Hirnstimulation auf die Impulskontrolle prädisponieren. Insbesondere die zeitliche Dauer der kontinuierlichen Stimulation scheint bedeutet für die Auswirkung der tiefen Hirnstimulation zu sein. So zeigte sich, dass eine erst kürzlich begonnene Stimulation zu einem vermehrten Spielverhalten führt, wohingegen eine langfristige Stimulation weniger Einfluss ausübt. Dies könnte auf einen Gewöhnungseffekt hinweisen.

In dem semistrukturierten Interview fanden sich bei mehreren Probanden Hinweise auf Veränderungen der Impulskontrolle in alltäglichen Bereichen. Diese gingen immer mit sozialen Konsequenzen einher. Eine Zuordnung zu dem Auftreten des Verhaltens und dem Beginn der tiefen Hirnstimulation war jedoch in diesen Fällen nicht möglich.

Weitere Untersuchungen der prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung von Impulskontrollstörungen insbesondere im Zusammenhang mit der tiefen Hirnstimulation wären wünschenswert.

Festzuhalten bleibt, dass Impulskontrollstörungen durch die damit verbundenen sozialen Konsequenzen die Lebensqualität vermindern. Die tiefe Hirnstimulation führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer geminderten Impulskontrolle. Es bedarf daher der Aufmerksamkeit und des Wissens der behandelnden Ärzte, um Patienten aufzuklären und Betroffene frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Abkürzungen

AD	Antidepressiva
BDI	Beck Depressions Inventar
BOLD	<i>blood oxygen level dependent</i>
DA	Dopaminagonisten
DBS	<i>Deep brain stimulation</i> , tiefe Hirnstimulation
DDS	Dopamin Dysregulationssyndrom
ED_IPS	Dauer seit Erstdiagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms
GPR	<i>Games per round</i>
ICD	<i>Impulse control disorder</i> , Impulskontrollstörung
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
L Dopa	Levodopa
LEU	Levodopa Äquivalenzdosis
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MGV	<i>Mean gamble value</i>
MQV	<i>Mean quit value</i>
Pro	<i>Proportion</i>
STN	Nucleus subthalamicus
Timega	<i>Time to gamble</i>
Timequ	<i>Time to quit</i>
UPDRS	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Das idiopathische Parkinson Syndrom	1
Epidemiologie	1
Pathologie und Pathophysiologie.....	2
Diagnosestellung, klinischer Verlauf und Therapie des IPS	4
Tiefe Hirnstimulation.....	5
Nichtmotorische Parkinsonsymptome	6
1.2 Verhaltensstörungen beim IPS.....	7
Definition und Epidemiologie der Verhaltensstörungen	7
Typische Manifestationsformen von Impulskontrollstörungen.....	9
Risikofaktoren für die Entwicklung von Impulskontrollstörungen	11
Impulskontrollstörungen und tiefe Hirnstimulation:	12
Das Prinzip des <i>Loss chasing</i>	13
1.3 Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf die Impulskontrolle	14
2 Methoden	14
2.1 Patientendaten und Auswahlkriterien	14
2.2 Untersuchungsinstrumente und Versuchsablauf.....	18
<i>Loss chasing game</i>	19
Versuchsablauf.....	22
Versuchsprotokoll.....	22
2.3 Datenauswertung	23
3 Ergebnisse.....	24
3.1 <i>Loss chasing game</i>	24
Deskriptive Statistik und Vergleich der Mittelwerte	24
ANOVA	25
Untersuchung der Regressoren	27
3.2 Affektivität und STN DBS	29
3.3 Einfluss der STN DBS auf die motorische Funktion.....	30
3.4 Punding:	31
4 Diskussion	33

4.1 Affekt und Entscheidungsgeschwindigkeit	34
4.2 Punding und andere Impulskontrollstörungen	35
4.3 STN DBS und Loss chasing Verhalten.....	36
Einfluss der Konditionsreihenfolge auf die Wirkung der STN DBS auf das <i>Loss chasing</i> Verhalten	36
Demographische und klinische Einflussfaktoren auf die Wirkung der STN DBS ..	38
4.4 STN DBS und die Neurophysiologie des Loss chasing Verhaltens	40
4.5 Schlussfolgerung.....	41
5 Literaturverzeichnis	42
6 Anhang.....	47
6.1 Berechnung der L-Dopa Äquivalenzdosis	47
6.2 Ergebnisse des UPDRS III der 22 Probanden	47
6.3 Tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik	48
6.4 Tabellarische Darstellung der Testung auf Normalverteilung.....	49
6.5 Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des Mittelwertvergleiches	49
6.6 ANOVA	50
6.7 Deskriptive Statistik und Mittelwertsvergleich zwischen den Untergruppen	51
6.8 Auswertung der Ergebnisse des PANAS Test.....	54
6.9 Auswertung und Ergebnisse des UPDRS III	55
6.10 Fragebogen: Punding bei M. Parkinson.....	56

1 Einleitung

Das 1817 von dem englischen Arzt James Parkinson erstmalig beschriebene idiopathische Parkinson Syndrom gilt als das klassische Beispiel einer Systemdegeneration des Zentralnervensystems. Es handelt sich um eine der häufigsten Bewegungsstörungen und um die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung überhaupt.¹ Der Verlauf ist chronisch und progredient. Das idiopathische Parkinson Syndrom manifestiert sich in den meisten Fällen erst ab dem 50. Lebensjahr und die Prävalenz erhöht sich mit dem Alter.² Mit steigender Lebenserwartung ist gerade in den Industrieländern wie Deutschland mit einer wachsenden Zahl an Betroffenen zu rechnen. Aus diesem Grund werden neue Therapieoptionen entwickelt und bestehende verbessert. Im Focus der Untersuchungen liegt dabei nicht nur die Linderung der motorischen Symptome, sondern auch der Einfluss des idiopathischen Parkinson Syndroms und der Therapieverfahren auf nicht motorische Funktionssysteme des Zentralnervensystems. Es stellt sich die Frage wie weit der Eingriff in den Gehirnstoffwechsel mittels medikamentöser Therapie oder invasiven Maßnahmen wie der tiefen Hirnstimulation die Persönlichkeit des Betroffenen zum Beispiel durch die Entwicklung von Impulskontrollstörungen, Depressionen oder anderen psychiatrischen Veränderungen beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit wurde mittels eines experimentellen Spielparadigmas der Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf das *Loss chasing* Verhalten, einen zentralen Punkt in der Entwicklung von pathologischem Spielverhalten,^{3,4} untersucht.

1.1 Das idiopathische Parkinson Syndrom

Epidemiologie

Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS) tritt in allen ethnischen Bevölkerungsgruppen jedoch mit unterschiedlicher Prävalenz und abhängig von der jeweiligen Altersstruktur auf. Es leiden in Europa 1-2 % der über 65 Jährigen und 3-5 % der über 85 Jährigen an einem IPS.⁵ Dies entspricht 100-200 von 100 000 Einwohnern. Nur bei 4% der Erkrankten manifestiert sich die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr.⁵ Bei Männern bestimmter ethnischer Gruppen scheint ein erhöhtes Erkrankungsrisiko zu bestehen, was auf unterschiedliche Ge-

wohnheiten und Expositionen gegenüber Risikofaktoren der Geschlechter hinweisen könnte.²

Differentialdiagnostisch lassen sich Parkinsonsymptome zu drei unterschiedlichen Gruppen zuordnen. In 80% der Fälle handelt es sich um ein IPS. In 5-15% der Fälle findet sich dabei eine Erkrankungshäufung innerhalb einer Familie. Es konnten bisher sowohl autosomal dominante als auch autosomal rezessive Vererbungsformen identifiziert werden. Bei den autosomal dominanten Formen konnten 13 verschiedene Gen- Loci (PARK 1 - PARK 13) als verändert gefunden werden.⁶ Parkinsonsymptome finden sich weiterhin bei den atypischen Parkinsonsyndromen wie Multisystematrophie, Progressive supranukleäre Blickparese und Corticobasale Degeneration.²

Die dritte Untergruppe bilden sekundäre Formen z.B. postenzephalitische oder vaskuläre Genese oder das Neuroleptika- oder toxisch induzierte Parkinsonoid.²

Pathologie und Pathophysiologie

Das IPS geht immer mit einem Untergang der melaninpigmenthaltigen Zellen des Pars compacta der Substantia nigra und entsprechender reaktiver Gliose einher. Nicht obligat aber in einer Vielzahl der Fälle kommt es zu einer Abnahme der melaninpigmenthaltigen Zellen in anderen Kernen und Hirnregionen besonders des Hirnstammes, des Globus pallidus, des Corpus striatum, der Formatio reticularis, des Nucleus dentatus und des Thalamus. Typisch ist die Bildung von intrazellulären hyalinen Lewykörperchen. Lewykörperchen enthalten Neurofilamente aus Ubiquitin und α – Synuclein. Die Ausprägung der morphologischen Veränderung korreliert mit der Beeinträchtigung der motorischen und kognitiven Funktionen.⁷

Nach Braak werden die morphologischen Veränderungen in fünf Phasen eingeteilt.⁸

1. Prämotorische Phase mit Befall des olfaktorischen Systems, welche in die
2. Phase mit Befall von Neuronen des Nervus Vagus, der Formatio reticularis und der Medulla oblongata übergeht.
3. Phase mit Befall des Mittelhirns besonders der Substantia nigra und zum Teil der Amygdala

4. Phase betrifft den Mesocortex

5. Phase mit Veränderungen im Neocortex besonders der sensorischen Areale und des präfrontalen Cortex

Die Ursachen und Auslöser für die Entwicklung des IPS sind nicht endgültig identifiziert. Vermutlich handelt es sich um Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen. Für nahe Familienangehörige eines Betroffenen besteht ein drei- bis vierfach erhöhtes Erkrankungsrisiko. So scheinen Fehlkodierungen von Proteinen mit nachfolgender Dysfunktion des Ubiquitin – Proteasom Systems und der Mitochondrien auf Grund von verminderter Resistenz gegen oxygenen Stress ebenso wie Mutationen im SYNCA Gen, die zur Bildung von α –Synuclein Wildtypen führen, eine Rolle bei dem Verlust von dopaminergen Zellen zu spielen.^{7,9} Vermutlich handelt es sich hierbei jedoch nur um einige Variablen eines komplexen Zusammenspiels.

Die Substantia nigra ist Teil des extrapyramidal-motorischen Systems und übt über das Corpus striatum fördernde Effekte auf die Willkürmotorik aus. Der von den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra ausgeschüttete Transmitter Dopamin vermittelt über D2 Rezeptoren des motorikhemmenden Teils des Corpus striatum einen inhibitorischen Effekt und somit eine Hemmung der Bewegungshemmung.

Der motorikfördernde Teil des Corpus striatum wird durch Dopamin über D1 Rezeptoren stimuliert. Kommt es im Rahmen des IPS zu einer Degeneration der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra, führt die verminderte Inhibition der Neuronen des Nucleus subthalamicus (STN) durch das Corpus striatum zu einer vermehrten Aktivierung der inhibitorischen Neurone des Globus pallidus internus und des retikulären Teils der Substantia nigra und somit zu einer Verminderung der exitatorischen Efferenzen aus dem Thalamus.

Zusätzlich bewirkt eine reduzierte Stimulation der D1 Rezeptoren des Corpus striatum eine verminderte Hemmung des Globus pallidus internus und somit ebenfalls eine erhöhte Inhibition des Thalamus.^{10,11}

Bei diesem Model handelt es sich um eine Vereinfachung der vermeintlichen Prozesse. Dennoch ist eine Symptomverbesserung beim IPS durch Dopaminersatztherapie oder tiefe Hirnstimulation dadurch erklärbar. Kommt es durch die Substitution mit Levodopa oder Dopaminagonisten zu einer vermehrten

Stimulation der Dopaminrezeptoren des Striatums wird dadurch direkt und indirekt die Freisetzung von hemmenden Transmittern des Globus pallidus internus und des Pars reticulata der Substantia nigra vermindert. Dadurch kommt es zu einer verminderten Hemmung von Thalamus und Hirnstamm und in Folge dessen zu einer vermehrten Stimulation des motorischen Cortex. Zusätzlich zu der beschriebenen corticostriatalen Afferenzen gibt es noch corticosubthalamische Afferenzen. Diese sind Teil des sogenannten *hyperdirect pathway*.^{12,13}

In diesem funktionalen Kreislauf könnten die Ursachen insbesondere der psychiatrischen Nebeneffekte der tiefen Hirnstimulation liegen. Zusätzlich zwischen den rein anatomischen Verbindungen zwischen assoziativen und limbischen Teilen des Cortex zum STN die bereits 1978 im Affenhirn nachgewiesen werden konnten,¹³ konnte insbesondere bei Nagern gezeigt werden, dass funktionelle Verbindungen, die in die kognitive und emotionale Bewertung von Situationen integriert sind, zwischen dem medialen prefrontalen Cortex und dem STN bestehen.^{14–17}

Diagnosestellung, klinischer Verlauf und Therapie des IPS

Die Diagnosestellung des IPS erfolgt anhand des klinischen Bildes nach Ausschluss atypischer oder sekundärer Formen und kann erst *post mortem* endgültig verifiziert werden. Als Diagnosekriterium des IPS gelten laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie das Auftreten von Akinese und mindestens einem weiteren der Kardinalsymptome Ruhetremor (Frequenz 4-6 Hz), Rigor und posturaler Instabilität.¹⁸

Zur Verlaufskontrolle eignet sich das Staging des Krankheitsstadium mittels der Hoehn und Yahr¹⁹ Einteilung oder der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).²⁰ Das IPS nimmt einen langsam progressiven, individuell unterschiedlichen Verlauf. Die Progression ohne Therapie beträgt 3,6 – 13,4 Punkte im UPDRS Motorscore pro Jahr.² Trotz intensiver Forschungsbemühungen existiert keine ursächliche Therapie des IPS, die zu einem kurativen Erfolg führen könnte. Neuroprotektive Eigenschaften des Monoaminoxidase-B (MAO-B) Hemmers Rasagelin werden diskutiert.²¹ Es gibt Hinweise, dass ein frühzeitiger Therapiebeginn mit Levodopa oder Dopaminagonisten eine irreversible Veränderung der Signalübertragung verzögert.²²

Säulen des therapeutischen Ansatzes sind medikamentöse Substitution, physio-, logo- und ergotherapeutische Behandlungen, interventionelle Therapie und die interdisziplinäre Therapie der Begleitscheinungen und Therapienebenwirkungen zur Vermeidung von Sekundärkomplikationen zur Erhaltung von Lebensqualität und sozialer Integration. Als medikamentöse Therapieoptionen stehen Levodopa, Dopaminagonisten, MAO-B Hemmer und Glutamatrezeptor-antagonisten (NMDA-Rezeptor Antagonisten) zur Verfügung. Zur Behandlung von Wirkungsfluktuationen werden Hemmstoffe der Catechol-O-Methytransferase eingesetzt. Mittels medikamentöser Therapie kann über Jahre ein befriedigender Zustand erreicht werden. Die jährliche Verschlechterung beträgt unter medikamentöser Therapie 1,5- 3,5% gemessen im UPDRS.² Der Einsatz der tiefen Hirnstimulation (*deep brain stimulation*; DBS) als therapeutische Option wird im Folgenden näher erläutert.

Tiefe Hirnstimulation

Als Indikation für das interventionelle Verfahren der DBS beim IPS gelten das L-Dopa-Langzeitsyndrom mit medikamentös nicht zu kontrollierenden Fluktuationen der Symptomatik und ein therapierefraktärer Tremor. Die Zulassung der DBS als Therapie für essentiellen Tremor und IPS Syndrom wurde erstmals 1992 erteilt.²³

In einer Untersuchung der Gruppe um Kleiner-Fisken konnte eine Verbesserung unter DBS im UPDRS II (Aktivitäten des täglichen Lebens) und im Teil III (motorische Verbesserung) in den Stimulationskonditionen *Stimulation on* und Medikation *off* im Vergleich zum medikamentösen *off* Zustand vor der Operation von 13,35 Punkten und 27,55 Punkten erzielt werden.²⁴ Die durchschnittliche Verminderung der täglichen Levodopa Äquivalenzdosis (LEU) betrug 55.9%. Ebenfalls konnten Dyskinesien und *off* Perioden um knapp 70% reduziert werden.²⁴

Es konnte gezeigt werden, dass der positive Effekt der DBS im Verlauf anhält.²⁵ Keine Verbesserung zeigt die DBS jedoch im Bezug auf die kognitiven Funktionen.²⁶ Trotz der guten Ergebnisse sollte die Indikation zur DBS streng gestellt werden. Ausschlusskriterien sind Vorliegen eines nicht idiopathischen Parkin-

son Syndroms, schwere Allgemeinerkrankungen, medikamentenunabhängige Depressionen, Demenz und ausgeprägte Hirnatrophie.

Die Operation wird stereotaktisch durchgeführt. Gestützt werden die Operationsverfahren heute durch prä- und intraoperative Bildgebung mittels konventionellem Röntgen, Magnetresonanztomographie und/oder Computertomographie. Intraoperativ können elektrophysiologische Ableitungen durchgeführt werden, wodurch die Lage der Elektroden im Zielort kontrolliert werden kann. In vielen Zentren wird unter Lokalanästhesie operiert, was den Vorteil der klinischen Beurteilung der Symptome abhängig von Lage der Elektroden bietet. Zielort der Elektrodenimplantation ist der STN in selteneren Fällen der Globus pallidus internus oder der Thalamus. Die Implantation der Elektroden erfolgt trotz seitendifferenzierter Symptomausprägung zur Behandlung von Fluktuationen meist beidseits, wodurch eine bessere und individuelle Symptomkontrolle erreicht und die medikamentöse Therapie erleichtert wird. Der Impulsgenerator wird entweder direkt im Anschluss an die Implantation der Elektroden oder in den folgenden Tagen in eine subcutane Tasche unterhalb der Clavicula oder der seitlichen Bauchregion eingesetzt. Der Kontakt zu den Stimulationselektroden wird mittels eines subcutanen Kabels hergestellt. Die Einstellung der Stimulationsparameter erfolgt anhand klinischer Austestungen des optimalen Verhältnisses von Nebenerscheinungen wie z.B. Kribbelparästhesien, Dyskinesien, Dysarthrie oder Augenbulbusdeviationen und optimaler therapeutischer Wirkung.

Der Wirkmechanismus der DBS ist noch nicht abschließend geklärt. Mögliche Wirkmechanismen sind die Störung der neuronalen Transmission durch die Stimulation,²⁷ die zur Desynchronisation von abnormaler Oszillation führt,²⁸ eine Auslöschung oder eine Hemmung von neuronaler Aktivität oder eine verminderte Produktion von Neurotransmittern zum Beispiel im Sinne einer retrograden Beeinflussung des motorischen Cortex über den *hyperdirekt pathway* durch den STN.^{29 30}

Nichtmotorische Parkinsonsymptome

Neben den motorischen Symptomen des IPS entwickelt eine Vielzahl der Betroffenen nichtmotorische Symptome wie Schlafstörungen, autonome Dysfunktion, Störungen der Sensorik und neuropsychiatrische Beschwerden. Etwa drei-

einhalb Jahre nach Diagnosestellung wird die Zahl der zusätzlich an einer Demenz erkrankten IPS Patienten auf 10% geschätzt.³¹ Hinzu kommen bei weiteren 57% der Betroffenen Hinweise auf eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit.³¹ Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Progredienz der kognitiven Leistungsminderung als Ausdruck des zunehmenden Befalls kortikaler Strukturen. 17 Jahre nach Diagnosestellung ist die Prävalenz bereits auf 78%³² gestiegen und somit sechsmal höher als in der Normalbevölkerung.³³ In den meisten Fällen liegt eine subkortikale Demenz vor, die durch verminderte Fähigkeit zur Problemlösung, Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen, visuellräumliche Störung und Apathie gekennzeichnet ist. Die Gedächtnisfunktion bleibt weitestgehend erhalten.

Neben der Demenz leiden zwölf Jahre nach Diagnosestellung ca. 65% der IPS Erkrankten an weiteren neuropsychiatrischen Veränderungen. Darunter am häufigsten an Depressionen (38%) und Halluzinationen (27%).³⁴ Bei Letzteren zeigt sich jedoch eine Korrelation zwischen dem Auftreten und der Einnahme von Dopaminagonisten.³⁴

Ebenfalls sind unspezifische Beschwerden wie Fatigue häufig (35-59%).^{35,36} Weiterhin kommt es in einer erhöhten Anzahl an Fällen zu dem Auftreten von Verhaltensstörungen. Auf Grund der Wichtigkeit für die vorliegende Studie wird im Folgenden näher darauf eingegangen.

1.2 Verhaltensstörungen beim IPS

Zu den typischen Verhaltensstörungen beim IPS gehören Impulskontrollstörungen (*impulse control disorders*, ICD), das Dopamin Dysregulationssyndrom (DDS) und *Punding*.

Definition und Epidemiologie der Verhaltensstörungen

Impulskontrollstörungen sind definiert als Unfähigkeit trotz erheblicher negativer Konsequenzen für den Betroffenen selbst oder seine Mitmenschen einem Drang, einer Versuchung oder einem Impuls zu widerstehen.³⁷

Typische Manifestationsformen von Impulskontrollstörungen sind pathologisches Spielverhalten, Hypersexualität, kompulsives Essen, kompulsives Kaufen

und *Punding*. Wobei *Punding* auch als gesonderte Form der Verhaltensstörungen gesehen wird.³⁸

Impulskontrollstörungen werden oft von den Betroffenen registriert und als belastend wahrgenommen. Dennoch sind die Betroffenen in den meisten Fällen nicht in der Lage ihr Verhalten zu kontrollieren und zu unterdrücken. Häufig führen Impulskontrollstörungen zu Konflikten im sozialen Umfeld, bedrohen den Arbeitsplatz und können in sozialer Isolation enden.

Da Ähnlichkeit zwischen dem kompulsiven Konsum von Belohnungen (wie Spielen mit der Aussicht auf Gewinn, Sex, Nahrung und Konsum) und Substanzabhängigkeit besteht, wird auch von einer Verhaltens- oder natürlichen Sucht gesprochen.³⁹ Ähnlich wie bei der Substanzabhängigkeit lassen sich bei Impulskontrollstörungen Phasen der Suchtentwicklung beobachten. Während dem Nachgeben des Impulses empfindet der Betroffene eine erhöhte physiologische und emotionale Erregung, Befriedigung, Genugtuung oder einen rauschähnlichen Zustand. Nach dem Ausüben des Verhaltens entsteht in vielen Fällen das Gefühl von Schuld oder Reue. Auch die Entwicklung von Toleranz und Entzugerscheinungen kann bei den Verhaltenssüchten auftreten. Gerade bei Spielsüchtigen lassen sich in der Hälfte der Fälle Entzugerscheinungen wie innere Unruhe, Gereiztheit, Schwitzen und Schlafstörungen nachweisen. Im Verlauf sind erhöhte Spieleinsätze im Sinne einer Toleranzentwicklung notwendig um dasselbe Gefühl der Befriedigung zu erlangen. Die Betroffenen sind auch nach Jahren der Abstinenz gefährdet für einen Rückfall.^{39,40} Es besteht der Verdacht, dass genetische Prädispositionen für die Entwicklung einer Substanzabhängigkeit auch die Entwicklung einer Verhaltenssucht begünstigen.⁴¹ Impulskontrollstörungen sind laut Evans et. al von hypomanischen Zuständen auf Grund des Fehlens der typischen enthusiastischen Stimmungszustände und übersteigter Ziele oder Ideenfluchten zu differenzieren. Von obsessiv – kompulsiven Störungen sind sie abzugrenzen, da keine Zwanghaftigkeit, kein Antrieb durch Angst und nur ein minimales Ansprechen auf Serotoninreuptakehemmer besteht.⁴² Da der Einstieg in den Verhaltenskreislauf durch eine impulsive Komponente begünstigt und das Aufrechterhalten durch eine kompulsive Komponente gewährleistet wird, kann das Verhalten auch als impulsiv-kompulsive Störung bezeichnet werden.^{42,43} Impulskontrollstörungen bei Patienten mit IPS überlappen häufig mit dem DDS und dem damit assoziierten

kompulsiven Gebrauch von Levodopa, was zu einer Sensibilisierung des Appetenzverhaltens führt.⁴⁴ Der relativ höchste Anteil der Impulskontrollstörungen tritt jedoch mit Ausnahme des *Pundings* unabhängig vom DDS auf.^{45,46} Die Gesamtprävalenz von ICDs unter therapierten Parkinsonpatienten wird abhängig von der Datenerhebung auf Werte von 6,1%⁴⁷ bis auf 14%⁴⁸ geschätzt wohingegen die Prävalenz innerhalb der Kontrollgruppe <1% beträgt.⁴⁸

Typische Manifestationsformen von Impulskontrollstörungen

Pathologisches Spielverhalten:

Laut DSM-IV³⁷ ist pathologisches Spielverhalten definiert als anhaltendes, wiederkehrendes und unkontrolliertes Spielverlangen. Von einem Vorliegen ist auszugehen, wenn fünf der nachfolgenden Verhaltensweisen beobachtet werden können:

- Ständige gedankliche Beschäftigung mit vergangenen oder zukünftigen Spielen
- Planungen zu zukünftigen Spielen und Möglichkeiten Geld für solche zu erwerben
- Steigerung der Geldeinsätze, damit der Reiz erhalten bleibt
- wiederholende unerfolgreiche Versuche die Kontrolle wiederzuerlangen
- Reizzustände oder innere Unruhe, wenn das Spielbedürfnis nicht befriedigt werden kann oder unterbrochen wird
- Spielen als Flucht vor Problemen oder Dysphorien
- Versuche durch erneutes Spielen verlorenes Geld wieder zu gewinnen
- Erfinden von Lügen gegenüber Familienangehörigen, Therapeuten oder anderen, um das Spielverlangen zu verbergen
- Gebrauch illegaler Methoden um Geld zu erlangen (z.B. Diebstahl, Fälscherei, Betrug)
- Gefährdung von Beziehungen, Ansehen oder des beruflichen Erfolges auf Grund des Spielverhaltens

Wenn die Diagnosekriterien nur zum Teil erfüllt sind, dennoch ein auffälliges Verhalten vorliegt, spricht man von problematischem Spielverhalten.³⁷

Für die Prävalenz von pathologischen Spielverhalten zeigten sich in Studien Werte von 3,4%⁴⁹ und 4,4%⁵⁰ unter Parkinson Patienten bzw. 7,2%⁴⁹ und 8%⁵⁰ unter den Patienten, die Dopaminagonisten erhielten.

Hypersexualität:

Validierte Kriterien für die Diagnose Hypersexualität fehlen. Typisch für Patienten, die von Hypersexualität betroffen sind, sind die ständige Präsenz von Sexualität in den Gedanken, Partnerkonflikte auf Grund von exzessiven Anforderungen an die gemeinsame Sexualität, übersteigerte Inanspruchnahme von Pornographie, Prostitution, exhibitionistisches Verhalten und Paraphilie.⁴⁸

Kompulsive Kaufsucht:

Patienten beschreiben, dass sie einen großen Drang sowie das Gefühl der Beklemmung spüren und sich erst erleichtert fühlen, wenn Sie eine Neuanschaffung getätigt haben. Dieser Drang führt häufig zu Verschuldung und Problemen im sozialen Umfeld.⁴³

Kompulsive Essattacken:

Patienten berichten über besonders nächtlich auftretende Fressattacken und starkem Verlangen nach bestimmten Speisen z.B. Süßwaren. Dieses Verhalten kann zu Gewichtszunahme führen.⁴⁶ Wohingegen es im Verlauf der Parkinson-erkrankung typischerweise zu einem Gewichtsverlust kommt.⁵¹

Punding:

Unter Punding versteht man eine stereotype, sich wiederholende und sinnlose motorische Handlung. Typische Beispiele sind das Sortieren und Umordnen von Gegenständen oder zielloses Umherwandern. Die Patienten berichten über ein Gefühl der Befriedigung und der Beruhigung, das sie beim Ausüben des Pundingverhaltens empfinden.⁴²

Die Beschäftigungen sind häufig abhängig von dem Geschlecht und der Freizeitgestaltung oder des Berufes der Patienten. In manchen Fällen entsprechen die Tätigkeiten nicht der eigentlichen Definition von Pundigverhalten, da es sich um komplexere Tätigkeiten wie Schreiben, Malen, exessiver Computergebrauch etc. handelt. Dieses Verhalten wird als Hobbyismus bezeichnet. Wie

beim Punding wird das Verhalten oft wiederholt und die Patienten sind gereizt, wenn man sie dabei unterbricht.⁴²

Dopamin Dysregulationssyndrom:

Beim DDS handelt es sich um eine kompulsive und exzessive Einnahme von Levodopa bei Parkinson Patienten. Als Grund für die erhöhte Einnahme werden sowohl das Vermeiden von *off* Symptomatik als auch *off* assoziierte Angst, Depressions- und Panikzustände benannt. Euphorische Effekte hingegen sind nur in Ausnahmefällen Ursache für den erhöhten Levodopa Konsum.⁵²

Risikofaktoren für die Entwicklung von Impulskontrollstörungen

Die Entwicklung von Impulskontrollstörungen scheint nicht vorhersehbar zu sein. Dennoch gelten bestimmte demographische und klinische Faktoren als Risikofaktoren für deren Entwicklung. Die Einnahme von Dopaminagonisten im Rahmen eines IPS führt wie oben bereits erwähnt zu einer erhöhten Inzidenz von ICDs. Junge Patienten sind häufiger betroffen als ältere.^{44,53} Hier könnte es sich jedoch auch um einen *Bias* zwischen erhöhtem Auftreten von ICDs bei jungen Patienten, die häufiger Dopaminagonisten im Vergleich zu älteren Patienten einnehmen, handeln.^{44,53}

Die Prävalenz von ICDs ist beim männlichen im Vergleich zum weiblichen Geschlecht erhöht. Die Geschlechtsassoziation ist besonders deutlich bei pathologischem Spielen und hypersexuellem Verhalten. Bei pathologischem Kauf- und Essverhalten ist die Prävalenz ähnlich bzw. bei Frauen erhöht.^{44,53}

Es besteht eine familiäre Häufung von ICDs, sowie eine höhere Auftrittswahrscheinlichkeit von ICDs bei Angehörigen von Suchtkranken. Diese Beobachtung könnte hinweisend auf eine genetische Prädisposition sein. Auch scheint eine Assoziation zwischen anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen und ICDs zu bestehen. Die Kausalität ist jedoch nicht geklärt.^{44,53}

Impulskontrollstörungen und tiefe Hirnstimulation:

Ein Zusammenhang zwischen ICDs und DBS wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es werden sowohl Erstmanifestationen als auch Remissionen von ICDs insbesondere des pathologischen Spielverhaltens unter DBS beschrieben. Unklar ist, ob DBS selbst funktionelle Kreisläufe beeinflusst oder ob ein eventueller Effekt dadurch erzielt wird, dass die Medikation mit Levodopa und Dopaminagonisten reduziert werden kann.

In einer retrospektiven Analyse der Arbeitsgruppe von Lim et al. wurden 21 Patienten, die prä- oder postoperativ nach Elektrodenimplantation in den STN und Beginn der Stimulation ICDs, DDS oder *Punding* entwickelten, untersucht. Es ergaben sich in 71 % (12/17) der Fälle keine Veränderung oder sogar eine Verschlechterung der Symptome nach Beginn der Stimulation. Bei fünf der Patienten sistierte das bestehende DDS postoperativ. Pathologisches Spielverhalten bildete sich bei zwei von fünf Betroffenen im postoperativen Verlauf zurück. Bei einem der Patienten kam es postoperativ zu einer Erstmanifestation eines Spielverhaltens. Bei den Patienten, die bilateral im STN stimuliert wurden, ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhter Medikamentendosis bei nur geringer Besserung der motorischen Symptomatik und der Verschlechterung von DDS und ICDs.⁵⁴ Ardouin et al. beschrieben sieben Fälle von postoperativ aufgetretenem pathologischen Spielverhalten aus einem Patientenkollektiv von fast 600 IPS Patienten. In allen Fällen sei es im Mittel nach 18 Monaten Verlauf trotz zum Teil transienter Verschlechterung zum Sistieren des pathologischen Spielverhaltens gekommen.⁵⁵ Wichtige Risikofaktoren für einen schlechteren Verlauf von DDS und ICD nach Beginn der DBS sind mangelnde Aufklärung und Verständnis des Arztes sowie männliches Geschlecht, frühe Erstmanifestation des IPS und Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte.⁵⁴

In einer Kasuistik von Smeding et al. wurde von der Erstmanifestation von pathologischem Spielverhalten einen Monat nach Beginn der STN DBS berichtet. In diesem Fall konnte eine Verschlechterung der Entscheidungsfindung in Abhängigkeit zu dem gewählten Stimulationskontakt nachgewiesen werden. Das pathologische Spielverhalten endete, nachdem der Dopaminagonist Pergolid abgesetzt wurde und die Stimulationsparameter insbesondere die Kontakte op-

timiert wurden.⁵⁶ Der exakten Elektrodenlage wird eine wesentliche Rolle bei der Wirkung der DBS auf das Impuls- und Suchtverhalten zugeschrieben. Es ist von einer Aufteilung des STNs in limbische, assoziative und motorische Territorien mit mediolateralen Gradienten auszugehen.⁵⁷

Gerade auf Grund der dichten und kompakten Struktur des STNs scheint jedoch die selektive Manipulation ausschließlich des motorischen Teils unter Aussparung der anderen Bereiche äußerst schwierig. Hinzu kommt, dass eine Stimulation an zwei verschiedenen Orten im selben funktionellen Territorium nicht zu demselben klinischen Effekt führt. Dies könnte dadurch begründet werden, dass die Territorien zwar einen funktionellen Gradienten besitzen, jedoch interindividuellen Schwankungen bestehen und es zwischen den funktionellen Territorien keine scharfen Grenze gibt.⁵⁸ Weiterhin wird vermutet, dass der STN eine Integrationsfunktion inne hat und die emotionalen, kognitiven und motorischen Komponenten von Verhalten integriert und beeinflusst.⁵⁹ Eine Manipulation eines der funktionellen Territorien führt somit zur Beeinflussung der anderen.

Das Prinzip des *Loss chasing*

Als *Loss chasing* bezeichnet man die Bereitschaft und das Eingehen eines erneuten und ggf. höheren Risikos nach einem stattgehabten Verlust, um diesen wieder auszugleichen oder darüber hinaus einen Gewinn zu erzielen.^{3,4} Das Prinzip des *Loss chasing* wird sowohl in Spielsituationen als auch in alltäglichen Situationen praktiziert und ist nicht zwangsläufig von pathologischer Bedeutung. Ein unkontrolliertes *Loss chasing* kann jedoch der zentrale Schritt in den Teufelskreis des pathologischen Spielverhaltens sein.⁴ Die Entwicklung von pathologischem *Loss chasing* beim pathologischen Spielen wird durch unterschiedliche Gefühle aufrechterhalten. Zu Beginn besteht der Reiz einen Gewinn zu erzielen, der über dem eigentlichem Einsatz liegt. Nach dem ersten Verlust entsteht Ärger über den Verlust des Geldes insbesondere, wenn bereits Schulden bestehen, die Angst vor den Konsequenzen und Reue über das Verhalten. Andererseits besteht die Hoffnung mit dem nächsten Einsatz, auch wenn dieser noch risikoreicher ist, den großen Gewinn zu erzielen, der es ermöglicht die bisherigen Verluste auszugleichen und somit das risikoreiche Verhalten unver-

sehrt beenden zu können. Bei mangelnder Impulskontrolle und fehlendem Einschätzungsvermögen entsteht schnell ein scheinbar auswegloser „Teufelskreislauf“.^{3,4}

1.3 Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf die Impulskontrolle

Wie bereits oben erläutert wird die Zahl der am IPS erkrankten Personen auf Grund des demographischen Wandels noch deutlich ansteigen. Da zum jetzigen Zeitpunkt keine ursächliche Therapie möglich ist, besteht die einzige Therapieoption in einer optimalen Symptomkontrolle. Die motorischen Symptome sind mittels medikamentöser und interventioneller Therapie über einen langen Zeitraum zufriedenstellend zu kontrollieren. Unterdiagnostiziert werden jedoch die neuropsychiatrischen Symptome des IPS selbst und die Begleiterscheinungen im Rahmen der Therapieverfahren trotz Konsequenzen wie Reduktion der Lebensqualität.

Der Erforschung des Einflusses der DBS auf das Entscheidungsverhalten und somit indirekt auf die eventuelle Entwicklung eines pathologischen Spielverhaltens dient die vorliegende Arbeit.

Zu diesem Zweck wurde ein experimentelles Spielparadigma verwendet, welches auf dem Prinzip des *Loss chasings* beruht. Vermehrtes *Loss chasing* ist ein valider Prädiktor, da dieses Verhalten zu einem gewissen Maße in der Normalbevölkerung ohne pathologischen Wert vorkommt, jedoch vermehrtes Auftreten mit gestörter Impulskontrolle korreliert.

2 Methoden

2.1 Patientendaten und Auswahlkriterien

An der Studie nahmen 22 Patienten teil. Davon waren zwölf Frauen und zehn Männer. Mit nur einer Ausnahme waren alle Probanden Rechtshänder. Im Mittel betrug das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung $65,55 \pm 1,72$ Jahre (43-78 Jahre), die Erstdiagnose des IPS lag $16,55 \pm 1,54$ Jahre (7-34 Jahre) zurück. Die Implantation der Stimulationselektroden in den STN wurde vor

3,35±0,64 Jahren (0,3-10 Jahre) durchgeführt. Bei allen Patienten wurden Elektroden Modell 3389 und Generatoren der Firma Medtronic, Minneapolis, USA verwendet. Die Platzierung der Elektroden in den STN wurde mittels CCT und/oder CMRT gestützter stereotaktischer Operationsplanung, intraoperativer elektrophysiologischer und klinischer Testung ermittelt und mittels perioperativer Röntgen oder CCT Bildgebung überprüft. Unter STN DBS und medikamentöser Therapie betrug die Hoehn& Yahr Klassifikation¹⁹ im Mittel 2.

Demographische und klinische Angaben sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

N	Gender	Alter	DT	ED	H&Y	Jahre OP	LEU
1	f	71	AR	20	3	10	345
2	f	71	Äqui	8	2	1	638
3	m	70	T	12	2	5	517
4	m	48	T	15	2	5	625
5	m	43	T	10	2	3	100
6	m	68	AR	19	2/3	8	1153,5
7	m	66	AR	24	2/3	6	1349
8	m	72	AR	14	2	1	1140
9	f	63	AR	12	1	1	632,5
10	m	58	AR	16	2	1	307,5
11	f	66	AR	14	2	0,3	368
12	f	74	AR	15	2	0,3	50
13	f	64	AR	16	2	2	735,75
14	f	78	AR	34	2	9	665
15	f	74	AR	18	2	4	1317,5
16	f	64	AR	25	2	7	651
17	m	63	T	7	2	2	0
18	f	71	T	30	2	3	533,7
19	m	62	AR	8	2/3	1	507,5
20	f	65	AR	14	2	2	597
21	f	68	AR	16	2	1	766
22	m	63	AR	17	2	1	650

Tabelle 1: Demographische Daten der Probanden. N: Kennungsziffer der Probanden. Gender: Geschlecht der Probanden m= männlich, f= weiblich. DT: Dominanztyp der Parkinsonerkrankung. AK: akinetischer Typ, T: Tremordominant, Äqui: Äquivalenztyp. ED: Jahre seit der Erstdiagnosestellung eines IPS. H&Y: Einstufung der Einschränkung durch die Erkrankung nach der Hoehn und Yahr Klassifikation. Jahre OP: Zeitraum seit der Implantation der Elektroden in Jahren. LEU: L-Dopa Äquivalenz Dosis in mg. Umrechnung siehe Anhang.

Die chronischen Stimulationsparameter wurden klinisch individuell unter Aus-
 testung eines günstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnisses angepasst.
 Stimulationsparameter sind in Tabelle 2 ersichtlich.

N	Freq_le	Ampl_le	Pol_le(+/-)	Freq_ri	Ampl_ri	Pol_ri(+/-)
1	130	2,3	G/2	130	2,3	G/6
2	130	1,4	G/1	130	2,8	G/5
3	130	3,8	G/2	130	3	G/4
4	150	3,3	G/2	150	3,3	G/5,6
5	145	2,4	G/2	145	3	G/6,7
6	130	4	G/4	130	1,9	G/1
7	130	3,3	G/3	130	3,5	G/7
8	130	2,8	G/1	130	2,8	G/5
9	130	2,7	G/1	130	3,9	G/5
10	130	3,1	G/2	130	3,3	G/6
11	130	1,6	G/1	130	3,2	G/4
12	130	2,4	G/2	130	2,1	G/6
13	130	2,7	G/6	130	3,1	G/2
14	160	3,5	G/7	160	2,7	G/0
15	130	3	G/7	130	2,5	G/3
16	130	3,6	G/1	130	3,8	G/6
17	130	3	G/1	130	2,4	G/5
18	130	2,85	G/3	130	2,85	G/5
19	130	3,6	G/1	130	4	G/6
20	160	4,1	G/1	160	3,8	G/7
21	145	2,8	G/0	145	2,4	G/5,6
22	130	3,2	G/1	130	3,4	G/5

Tabelle 2: Stimulationsparameter der teilnehmenden Probanden. . N: Kennungsziffer der Probanden. Fre_li/re = Stimulationsfrequenz der linken bzw. rechten Elektrode in Hz. Ampl_le/ri = Stimulationsamplitude der linken bzw. rechten Elektrode in mV. Pol_le/ri = Pole an denen stimuliert wird. G = Gehäuse.

Zusätzlich zu der STN DBS wurden 19 der 22 Patienten Levodopa substituiert. 16 der Patienten nahmen ebenfalls Dopaminagonisten ein. Die unterschiedlichen Dopaminagonisten wurden mit folgenden Häufigkeiten eingenommen: Drei Probanden nahmen Cabergolin ein, neun Probanden Pramipexol, vier Probanden Ropinirol, ein Proband Rotigotin. Zwölf der Patienten nahmen Catechol-o-methyl-transferase Inhibitoren ein (drei Tolcapon, neun Entacapon). Die tägliche Levodopa Äquivalenzdosis betrug im Mittel $639,08 \pm 79,96\text{mg}$ (0-1349mg). (Berechnung siehe Anhang.) Einer der Probanden wurde mit dem

Antidementivum Rivastigmin behandelt. Fünf der Probanden nahmen Antidepressiva ein (Amitriptylin, Venlafaxin, Mirtazapin, Citalopram, Escitalopram). Zur Behandlung anderer Erkrankungen nahmen die Probanden unter anderem folgende Medikation mit nachweisbarem Einfluss auf das zentrale Nervensystem ein. Einer der Probanden erhielt auf Grund ständiger Schwindelsymptomatik den D2 Rezeptor Antagonisten Sulpirid. Bei drei Probanden erfolgte temporär eine Therapie von Schlafstörungen mit Benzodiazepinderivaten oder Zopiclon. Ein Proband wurde zur Affektstabilisierung mit Carbamazepin behandelt. Auf die Auflistung der medikamentösen Therapie ohne Hauptwirkung auf das zentrale Nervensystem im Rahmen anderer Erkrankungen wird verzichtet.

Die Patienten beantworteten den Manie Selbsttest, mit Bezug auf die letzten 14 Tage.⁶⁰ Kein Patient erreichte den für die Studie festgelegten *Cut off* Wert von 14. Insgesamt betrugen die Werte $5,68 \pm 0,92$ (0-13). Alle Patienten wurden zuvor mit einem halbstrukturierten SCID -1 Interview aus dem DSM 4 Depressionsscore⁶¹ untersucht und das Beck - Depression – Inventar (BDI)⁶² wurde erhoben. Im SCID –1 Interview zeigten sich keine besonderen Auffälligkeiten. Der Mittelwert im BDI lag bei $4,36 \pm 0,73$ (0-12) und kein Patient lag oberhalb des in der klinischen Praxis als auffällig angesehen Wertes.⁶³ Jeder Proband wurde mittels Mattis Demenz Test⁶⁴ auf das Vorliegen kognitiver Einschränkungen untersucht. In die Studie wurden nur Probanden eingeschlossen, die ein Ergebnis > 90% der zu erreichenden Punkte erzielten und somit oberhalb des in klinischen Studien^{64,65} als sensitiv und spezifisch für das Vorliegen einer dementiellen Entwicklung etablierten Grenzwertes bei Patienten mit IPS lagen. Die Probanden erzielten im Mittel $140,27 \pm 0,6$ (134-144) von 144 Punkten. Um ein bereits auffälliges bestehendes Spielverhalten zu evaluieren wurde abschließend der South Oaks Gambling Score⁶⁶ erhoben. Kein Proband zeigte hier Auffälligkeiten, sodass der erreichte Wert bei allen Probanden 0 betrug. Details sind in Tabelle 3 zu finden.

N	Mattis	BDI	Maniescore
1	134	3	0
2	142	6	7
3	140	2	1
4	142	4	4
5	140	7	2

6	134	3	13
7	136	2	7
8	143	7	12
9	144	12	8
10	144	1	4
11	140	6	6
12	137	0	6
13	143	0	2
14	142	3	6
15	143	0	3
16	141	0	0
17	139	9	10
18	141	6	1
19	137	5	13
20	143	3	5
21	141	10	9
22	140	7	13

Tabelle 3: Punktwert in Mattis, BDI und Maniescore der Probanden, die das *Loss chasing game* absolviert haben.

N: Kennziffer der Probanden. Mattis: Punktwert im Mattis. BDI: Punktwert im Beck- Depression-Inventar. Maniescore: Punktwert im Maniescreening.

Die ausführliche Vortestung diente dazu mögliche Einflussgrößen zu minimieren. Weiterhin wurden die Ergebnisse des Manie Tests und des BDI mit den Ergebnissen des *Loss chasing games* korreliert.

Alle Probanden wurden mündlich und schriftlich über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt und gaben schriftliches Einverständnis in Einklang mit der Deklaration von Helsinki. Für die Studie lag ein Votum der lokalen Ethikkommission Studiennummer 2963 vor. Die Durchführung der Studie erfolgte während der jährlichen Routinekontrollen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes.

2.2 Untersuchungsinstrumente und Versuchsablauf

Die Fragestellung wurde mittels eines von der Forschungsgruppe um R.D. Rogers, Oxford entwickelt Spielparadigmas,⁶⁷ dass sowohl unter STN DBS *on* als auch unter STN DBS *off* von den Patienten durchgeführt wurde, bearbeitet. Um zu untersuchen, wie sich die DBS auswirkt, wurde jeder Patient als eigene Kontrolle in den Konditionen STN DBS *on* vs. STN DBS *off* untersucht. Dadurch

sind die Veränderungen unabhängig von der medikamentösen Therapie zu werten. Es konnte vorherigen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass das Verhalten im Spielparadigma signifikant mit dem Verhalten in alltäglichen Situationen korreliert.⁶⁷ Daher ist das Paradigma ein valides Modell um *Loss chasing* zu testen und in einem zweiten Schritt auf die Impulskontrolle schließen zu können. In einem semistrukturierten Interview entwickelt von Evans et al.⁴² wurde nach Verhalten gefragt, welches im Zusammenhang mit dem DDS und Punding beobachtet wird.

Zusätzlich wurde die Affektivität der Probanden, sowohl mit als auch ohne STN DBS mittels PANAS Test⁶⁸ evaluiert.

Loss chasing game

Das *Loss chasing game* wurde ursprünglich entwickelt und verwendet um mittels funktioneller Magnet Resonanz Tomographie neuronale Prozesse während Spielsituationen an gesunden Probanden zu untersuchen.⁶⁷ In jeder der Spielrunden musste sich der Proband nach dem Verlust von virtuellem Geld zwischen der Option um das Geld zu spielen mit dem Risiko den Verlust zu verdoppeln und der Option den Geldverlust hinzunehmen ohne ein erneutes Risiko eines Geldverlustes einzugehen entscheiden.

Dem Probanden wurde zu Beginn des Spieles eine virtuelle Geldsumme von 20 000 € zur Verfügung gestellt. Ziel des Spiels war es nach 30 Runden möglichst viel von der ursprünglichen Geldsumme zurückzubehalten. Es wurde gesagt, dass der Proband, der im Vergleich zu den anderen an der Studie teilnehmenden Probanden das meiste virtuelle Geld behalten hat, einen realen Preis erhält. Von der Geldsumme auf dem virtuellen Konto wurde zu Beginn jeder der 30 Spielrunden je sechs Mal ein Betrag in Höhe von 10, 20, 40, 80 oder 160 € abgezogen. Der Proband konnte nun zwischen den Spieloptionen „Stop“ und „Spiel“ wählen. Der Betrag, der abgezogen wurde, erschien auf dem Computerbildschirm. Über dem Betrag waren links und rechts jeweils Kästen mit dem Wort „Stop“ oder „Spiel“ zu sehen. Jenachdem für welche der Optionen sich der Proband entschied, drückte er den entsprechend links oder rechts vor ihm liegenden Schalter. Die Button „Spiel“ und „Stop“ wechselten. Das heißt. „Spiel“

oder „Stop“ waren genauso häufig an der linken wie auch auf der rechten Seite des Probanden. Es waren drei verschiedene Spielverläufe möglich:

Stop - loss: Wenn der Proband sich für die Option „Stop“ entschied, bedeutete dies, dass er sich mit dem Verlust des Geldes zufrieden gab. Der Betrag wurde von dem zu Beginn der Runde vorhandenen Betrag abgezogen und die Runde beendet. Auf dem Bildschirm erschien wie viel Geld der Proband in dieser Runde verloren hatte. Abbildung 1 zeigt die Bildschirmfolgen für den beschriebenen Spielverlauf.



Abb.1.: Spielabfolge im *Loss chasing game* bei der Entscheidung „Stop“

Entschied sich der Proband für die Option „Spiel“, konnten abhängig davon, ob das Spiel gewonnen oder verloren wurde, zwei Verläufe eintreten.

Chase - win: Trat die Situation ein, dass das Spiel gewonnen wurde, war der bisherige Verlust in dieser Runde wieder ausgeglichen. Die Runde war beendet. Der Nettoverlust betrug null Euro und auch das zu Beginn der Runde abgezogenen Geld wurde zurück gewonnen. Die entsprechenden Bildschirmabfolgen werden in Abbildung 2 dargestellt.

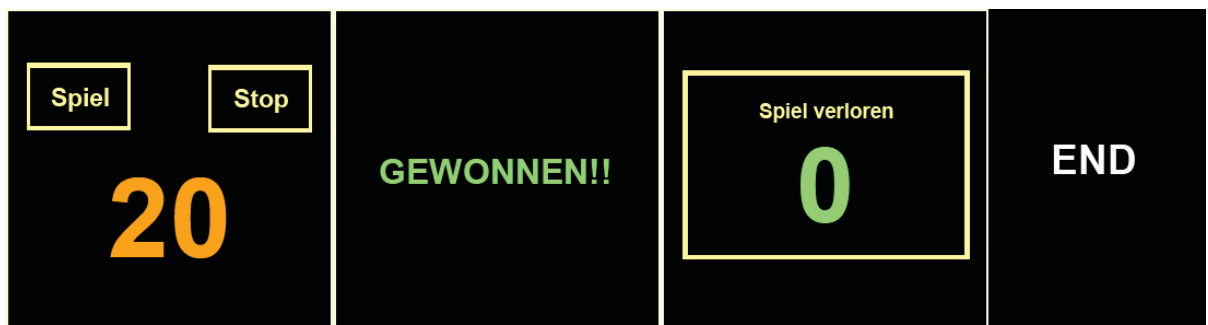


Abb.2: Spielabfolge im *Loss chasing game* bei der Entscheidung „Spiel“ mit anschließendem Gewinn

Chase - loss: Verlor der Proband nach Wahl der Option „Spiel“, wurde ihm zusätzlich zu dem zu Beginn der Runde abgezogenen Betrag derselbe Betrag nochmals abgezogen, da er um diesen gespielt hatte. Der Proband verlor somit das Doppelte. Wenn diese Situation eintraf, wurde die Runde um ein Spiel erweitert und der Betrag, um den der Proband nun spielen konnte, war doppelt so hoch wie der bisher in dieser Runde verlorene. Der Proband konnte wieder entscheiden, ob er sich mit dem bisher in dieser Runde stattgehabten Verlust zufrieden gab, indem er sich für „Stop“ entschied oder, ob er durch Wahl der Option „Spiel“ versuchte den Betrag wieder zurückzugewinnen mit dem Risiko noch mehr zu verlieren. Wählte er die Option „Spiel“ und das Spiel wurde gewonnen, war die Runde beendet. Der Proband gewann in dieser Runde alles Geld zurück, sodass sein Kontostand wieder gleich dem vor der Runde war. Verlor er allerdings das Spiel, hatte er das Vierfache des Ausgangswertes verloren. Die Runden erweiterte sich jeweils um ein Spiel bis um den Betrag von 320€ gespielt wurde. Wurden auch 320€ verloren, war die Runde beendet und der Proband hatte insgesamt 640€ verloren. Die entsprechenden Bildschirmfolgen sind in Abbildung 3 dargestellt.



Abb.3: Spielabfolge des *Loss chasing game* bei der Entscheidung „Spiel“ mit anschließendem Verlust.

Das Spiel wurde so konzipiert, dass, wenn der Proband immer die Option „Spiel“ wählte, 18-mal der gesamte Betrag zurück gewonnen werden konnte. Aber auch in zwölf der Runden bei ständiger Entscheidung für die Option „Spiel“ der Höchstbetrag von 640€ verloren wurde. Die *Chase – win* Ereignisse traten randomisiert gleich häufig nach aufeinanderfolgenden Verlusten auf. Während des Spiels wurden die Probanden nicht darüber informiert, wie viel Geld sie bereits verloren hatten. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, dass weder ein ständiges Spielen noch ein ständiges Stoppen zum größtmögli-

chen Gewinn führt, damit nicht konservative Strategie, wie zum Beispiel das Ablehnen jeglichen Risikos oder die ständige Entscheidung zum Spielen als neue Strategie gewählt wurden.

Die praktische Umsetzung dieses Paradigmas erfolgte durch Programmierung mit Presentation.

Versuchsablauf

Jeder Patient durchlief das Versuchsprotokoll innerhalb von ca. zweieinhalb Stunden im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchungen während eines stationären Aufenthalts in der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Versuchsprotokoll

1. Aufklärung und schriftliche Zustimmung

2. Durchführung der Vortests

Mattis, BDI, Maniescreening, SCID-1 Teilinterview, SOGS

3. Semistrukturiertes Pundinginterview

4. Der Patient liest die schriftliche Instruktion, eventuelle Fragen werden geklärt

5. Einstellung der ersten randomisiert zugeteilten Konditionsbedingung durch eine unabhängige Person (doppelblinde Konditionszuteilung). Nach einer halben Stunde Erhebung des PANAS Test und Durchlaufen des ersten Spieldurchganges

6. Einstellung der zweiten randomisiert zugeteilten Konditionsbedingung durch eine unabhängige Person. Nach einer halben Stunde Erhebung des zweiten PANAS Test und Durchlaufen des zweiten Spieldurchganges

Der Proband saß vor dem PC, die Hände lagen neben den beiden Schaltflächen, die für die Wahl der Entscheidung „Spiel“ oder „Stop“ benötigt wurden, auf einem Tisch.

Der Versuchsleiter wartete ohne in den Spielverlauf eingreifen zu können mit großen Abstand hinter dem Patienten, der dazu aufgefordert wurde, sich nur im

Notfall vom Computerbildschirm abzuwenden und so mit dem Versuchleiter in Blickkontakt zu treten oder zu kommunizieren.

Nach Ende des zweiten Durchlaufes wurde sichergestellt, dass der Patient sich in der Ausgangsstimulation befand, und die Sitzung wurde beendet. Der Erhebung der UPDRS Scores fand in einer gesonderten Sitzung in den Konditionen *med on/stim on; med off/stim off und med off/stim on* statt. Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 7 zu finden.

2.3 Datenauswertung

Nur die Runden des *Loss chasing games* die mit der Entscheidung „Stop“ oder durch Erreichen des maximalen Verlust (640€) beendet wurden, flossen in die Datenauswertung ein. Runden, die mit einem Gewinn endeten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Dadurch wurde gewährleistet, dass die ausgewerteten Runden die Intention der Probanden stattgehabte Verluste durch das Eingehen eines höheren Risikos wieder auszugleichen widerspiegeln. In der Auswertung wurden folgende Parameter betrachtet: A) Der proportionale Anteil an Entscheidungen „Spiel“ aus allen während des gesamten Durchgang getroffenen Entscheidungen; B) Die mittlere Anzahl an Entscheidungen „Spiel“ innerhalb einer Runde; C) Der mittlere Betrag, der durch die Entscheidung „Spiel“ verloren wurde; D) Der mittlere Betrag, der durch die Entscheidung „Stop“ verloren wurde; E) Die Zeit, die zwischen dem Erscheinen der Screen mit dem Betrag und dem Drücken einer Taste verstrich.

In einem ersten Schritt erfolgte neben der deskriptiven Statistik der Vergleich der Parameter in Abhängigkeit zu den Stimulationsparametern mittels T-Test bzw. Wilcoxon Test.

In einem zweiten Schritt wurden die Effekte der DBS des STNs und die erhobenen Parameter des *Loss Chasing Games* mittels Varianz Messwiederholungen (*repeated measures analysis of variance*, ANOVA) analysiert. Zwischensubjektfaktoren (*between-subject factor*) waren Geschlecht und Reihenfolge der Konditionen (STN DBS *on*/STN DBS *off* vs. STN DBS *off*/STN DBS *on*). Innersubjektfaktoren (*within-subject factor*) waren die Stimulationskonditionen (STN DBS

on vs. STN DBS *off*). Die bei der Analyse gezeigte Interaktion zwischen der Stimulationsbedingung und der Reihenfolge der Konditionen wurde mittels Vergleich des Einflusses der STN DBS im ersten vs. im zweiten Durchgang des *Loss chasing game* untersucht.

Eine Berechnung der linearen standard Regression wurde gewählt um weitere demographische und klinische Einflussfaktoren auf die Wirkung der STN DBS auf das Spielverhalten zu indentifizieren. Kategoriale (binare) Regressoren waren Reihenfolge der Stimulationsbedingungen (mit „DBS STN *off*/DBS STN *on*“ als Referenz), Geschlecht (mit „männlich“ als Referenz), Medikation mit Dopamin-Agonisten und Antidepressiva („kein Gebrauch“ als Referenz). Kontinuierliche Regressoren (standartisiert in *Z-Scores*) waren Jahre seit Diagnosestellung, Punktwert im BDI, Punktwert im *Manie Score* und proportionale Veränderung im UPDRS III Teil med *off*/STN DBS *off* verglichen mit med *off*/STN DBS *on*.

Für die im UPDRS III ermitteltet motorische Fähigkeit des Probanden unter den drei verschiedenen Medikamten- und Stimulationskombinationen (med *on*/STN DBS *on*, med *off*/STN DBS *on*, med *off*/STN DBS *off*) sowie die Ergebnisse des PANAS Tests wurde eine deskriptive Statistik erhoben und ein Mittelwertvergleich mittels T-Test durchgeführt.

Die Auswertung des semistrukturierten Interviews zum Screening auf weitere Impulskontrollstörungen erfolgte rein deskriptiv.

3 Ergebnisse

3.1 *Loss chasing game*

Deskriptive Statistik und Vergleich der Mittelwerte

Intial erfolgte die Berechnung der deskriptiven Stasisik und die Testung auf Normalverteilung für die abhängigen Variablen. Testkonditionen waren jeweils die Stimulationsmodi STN DBS *on* vs. *off*.

Als abhängige Variablen wurden der mittlere Betrag, der durch die Entscheidung zu spielen verloren wurde (*Mean gamble value* = MGV), der Mittelwert, der durch die Entscheidung das Spiel zu beenden verloren wurde (*Mean quit value* = MQV), die Anzahl an pro Runde durchgeführten Spielen in Folge (*Games per round* = GPR), der proportionale Anteil an Entscheidungen zu spielen aus der Gesamtzahl der Entscheidungen (*Proportion* = Pro), die Zeit vom Erscheinen der zu riskierenden Geldsumme auf dem Bildschirm bis zum Wählen der Entscheidungstaste „Spiel“ (*Time to gamble* = timega) bzw. bis zum Wählen der Entscheidungstaste „Stop“ (*Time to quit* = timequ).

Im Kolmogorov-Smirnov - Anpassungstest konnte für alle Variablen außer der Reaktionszeit für die Entscheidung zu spielen in den Konditionen STN DBS *on* und STN DBS *off* eine Normalverteilung nachgewiesen werden. Es erfolgte ein Vergleich der Mittelwerte bei den normalverteilten Variablen mittels T-Test und bei der nicht normalverteilten Variabel mittels Wilcoxentest.

Unter Einfluss der tiefen Hirnstimulation war das MGV leicht erhöht ($127,91\text{€} \pm 10,19$ vs. $113,43\text{€} \pm 8,14$), der Mittelwertvergleich zeigte einen Trend ($p=0,077$). Das MQV war unter Einfluss der tiefen Hirnstimulation leicht vermindert ($91,47\text{€} \pm 9,17$ vs. $104,9\text{€} \pm 8,31$) dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant waren die Unterschiede in den Variablen GPR ($1,49 \pm 0,23$ vs. $1,31 \pm 0,2$) und Prop ($0,61 \pm 0,06$ vs. $0,56 \pm 0,06$).

Die Entscheidungszeit zeigte für die Entscheidung die Runde zu beenden keine signifikanten Differenzen ($3992\text{ms} \pm 892$ vs. $3423\text{ms} \pm 805$). Bei der Entscheidung zu spielen fand sich ein Trend ($p=0,079$) in der Geschwindigkeit der Entscheidungsfindung ($2859\text{ms} \pm 370$ vs. $4263\text{ms} \pm 902$).

Die tabellarische Darstellung der Statistik ist im Anhang in den Tabellen 8-11 aufgeführt.

ANOVA

Bei statistisch nicht signifikanten Ergebnissen im Mittelwertvergleich der abhängigen Variablen jedoch einem Trend im Vergleich der Mittelwerte für die Variablen *Mean gamble value* und *Time to gamble* erfolgte ein Vergleich der beiden Parameter im Kontext der Testungsreihenfolge und des Geschlechtes. Die Testung wurde mittels Messwiederholungsuntersuchung (ANOVA) durchgeführt.

Als Innersubjektfaktoren wurden die Werte der Variable unter den unterschiedlichen Stimulationskonditionen verwendet (DBS *on* vs. DBS *off*). Als Zwischen-subjektfaktoren wurden die Reihenfolge der Stimulation (DBS *on*/DBS *off* vs. DBS *off*/DBS *on*) und das Geschlecht definiert.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) in der Höhe des MGV zwischen den Konditionen STN DBS *on* und STN DBS *off* abhängig von der Reihenfolge der Stimulation und ein knapp signifikanter Unterschied zwischen den Konditionen STN DBS *on* vs. STN DBS *off* abhängig vom Geschlecht der Probanden ($p = 0,5$). Für den Parameter Timega zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Darstellung der ANOVA im Anhang Tabelle 12 und 13.

Abbildung 4 stellt die absoluten Werte des MGVs in Abhängigkeit zur Stimulationsreihenfolge dar. Es zeigt sich ein deutlich erhöhtes MGV bei den Probanden, die im zweiten Durchgang in der Stimulationskondition STN DBS *on* waren im Vergleich zu den Probanden, die im ersten Durchgang des *Loss chasing game* in der Stimulationskondition STN DBS *on* waren. Die deskriptive Statistik der Variablen in Abhängigkeit zur Stimulationsreihenfolge ist im Anhang in der Tabelle 14 zu finden.

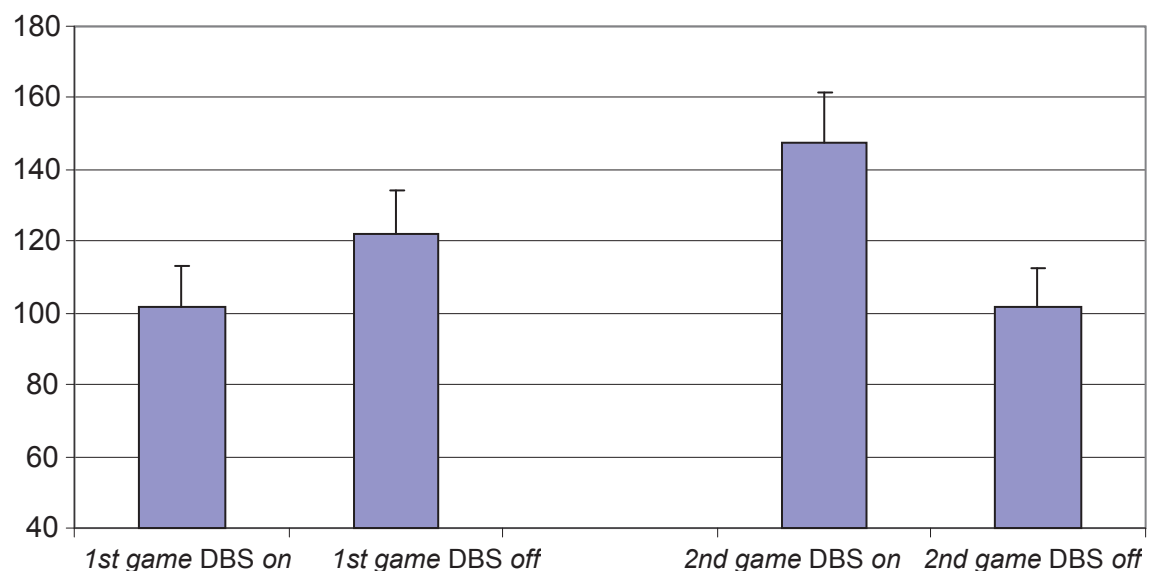


Abb. 4: Darstellung des Mean gamble value in Euro abhängig von Stimulationsreihenfolge und Stimulationsbedingung

1st game DBS on: MGv im ersten Durchgang des Spieles unter STN DBS. *1st game DBS off*: MGv im ersten Durchgang des Spieles ohne STN DBS. *2nd game DBS off*: MGv im zweiten Durchgang des Spieles unter STN DBS. *2nd game DBS off*: MGv im zweiten Durchgang des Spieles ohne STN DBS.

Untersuchung der Regressoren

Zur Analyse weiterer klinischer, demographischer und experimenteller Einflussfaktoren erfolgte eine Regressionsanalyse. Abhängige Variabel war die proportionale Veränderung des MGVs während den Sitzungen jeweils im STN DBS *on* und STN DBS *off*. Unabhängige Variablen waren Geschlecht (männlich als Referenz), Reihenfolge der Konditionen (DBS *on*/DBS *off* als Referenz), Einnahme von Dopaminagonisten (DA), Antidepressiva (AD) und Amantadin (keine Einnahme jeweils als Referenz), BDI Score (Z-Score), Maniescore (Z-Score), Jahre seit der Erstdiagnose IPS (ED_IPS) und Differenzen im UPDRS (Δ UPDRS). Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der statistischen Auswertung.

Regressor	Beta unstandardisiert	Standard- fehler	Beta standardisiert	t-Test	p-Wert
Konstante	0,589	0,173		3,405	0,005
Geschlecht	0,586	0,152	0,771	3,861	0,002
Reihenfolge	0,503	0,149	0,657	3,385	0,005
AD	-0,389	0,19	-0,463	-2,04	0,064
DA	-0,569	0,199	-0,678	-2,866	0,014
BDI	-0,067	0,091	-0,17	-0,742	0,473
Manie	-0,133	0,065	-0,288	-1,731	0,109
Δ UPDRS	0,057	0,079	0,148	0,717	0,487
ED_IPS	0,046	0,075	0,121	0,613	0,551
Amantadin	0,002	0,179	0,002	0,012	0,99

Tabelle 4: Darstellung der Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die proportionale Veränderung des MGV des *Loss chasing games*

Die Konstante des Modells ist signifikant und ergab, dass das MGV unter STN DBS *on* im Vergleich zu STN DBS *off* steigt. Allerdings zeigte sich, dass diese Signifikanz zwischen den Stimulationskonditionen ebenfalls von anderen Faktoren beeinflusst wurde. Sowohl Geschlecht ($p < 0,01$), als auch Reihenfolge ($p < 0,01$) zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Stimulationseffekte. Ebenfalls signifikant war der Effekt der Einnahme von Dopaminagonisten ($p < 0,05$) auf das Spielverhalten im Unterschied zwischen den Konditionen STN DBS *on* vs

STN DBS *off*. Weiterhin zeigte sich ein Trend bezüglich des Einflusses der Einnahme von Antidepressiva.

Bei den Probanden männlichen Geschlechts waren die Beträge, bei denen im Mittel die Entscheidung zum *Loss chasing* getroffen wurde, höher als bei Frauen. Unter STN DBS nahm sowohl bei Männern, als auch bei Frauen der mittlere Betrag, bei dem die Entscheidung zum *Loss chasing* getroffen wurde, zu. Die prozentuale Zunahme des Betrags unter Stimulation war jedoch bei Frauen deutlich größer als bei Männern.

Es lässt sich zusammenfassend festhalten, dass der Ausgangswert der untersuchten Parameter bei Männern insgesamt höher lag, der verstärkende Effekt der STN DBS jedoch bei Frauen ausgeprägter war. Abbildung 5 zeigt die absoluten Werte des MGVs abhängig vom Geschlecht der Probanden und der Stimulationskondition.

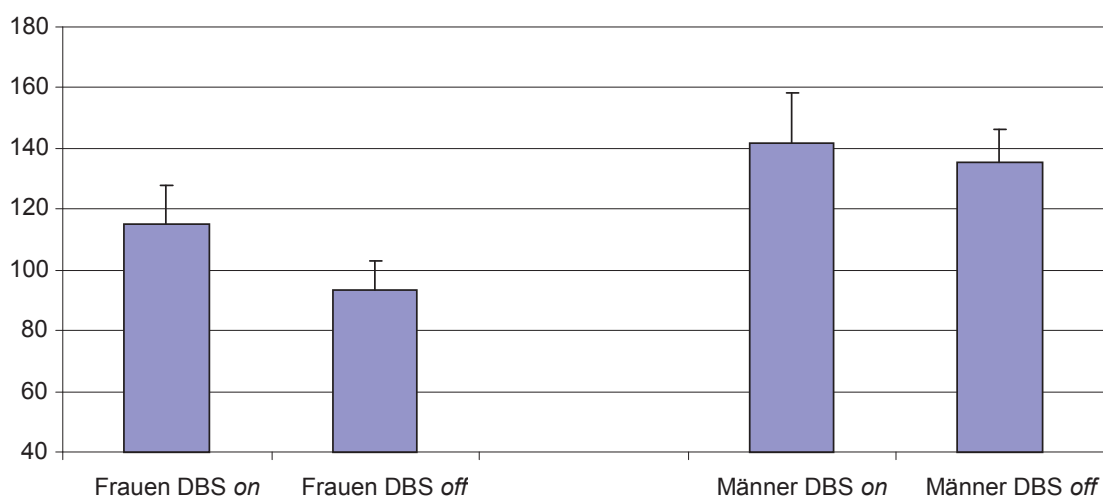


Abb. 5: Einfluss der STN DBS auf das MGv in Euro abhängig vom Geschlecht der Probanden.

Frauen DBS *on*: Betrag des MGVs in Euro der weiblichen Probanden in der Kondition STN DBS *on*. Frauen DBS *off*: Betrag des MGVs der weiblichen Probanden in der Kondition STN DBS *off*. Männer DBS *on*: Betrag des MGVs der männlichen Probanden in der Kondition STN DBS *on*. Männer DBS *off*: Betrag des MGVs der männlichen Probanden in der Kondition STN DBS *off*.

Das MGv in der Stimulationskondition DBS *off* war zwischen den Gruppen der Probanden, die in der Regel keine Dopaminagonisten einnahmen, ähnlich hoch wie bei den Probanden, denen Dopaminagonisten als Basismedikation substituiert wurde. In der Stimulationskondition DBS *on* zeigte sich jedoch ein deutlicher Anstieg des MGVs in der Gruppe der Probanden, die keine Dopaminagonisten

einnahmen. Abbildung 6 zeigt die absoluten Werte des MGVs abhängig von der Stimulationskondition und der Einnahme von Dopaminagonisten.

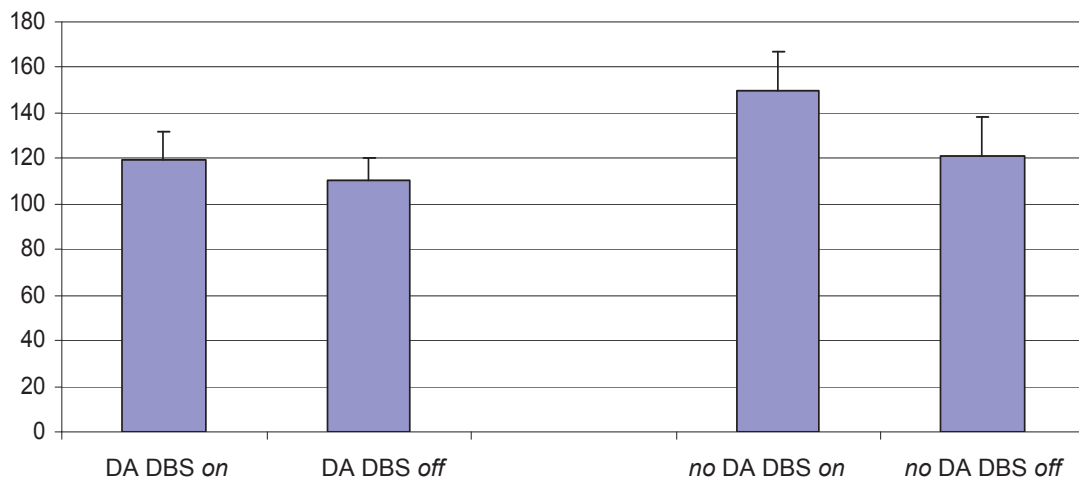


Abb. 6: Einfluss der STN DBS auf das MGV in Euro abhängig von der Einnahme von Dopaminagonisten.

DA DBS *on*: Betrag des MGVs der Probanden, die Dopaminagonisten einnehmen, unter STN DBS *on*. DA DBS *off*: Betrag des MGVs der Probanden, die Dopaminagonisten einnehmen unter STN DBS *off*. no DA DBS *on*: Betrag des MGVs der Probanden, die keine Dopaminagonisten einnehmen, unter STN DBS *on*. no DA DBS *off*: Betrag des MGVs der Probanden, die keine Dopaminagonisten einnehmen, unter STN DBS *off*.

Im Anhang finden sich die Ergebnisse der deskriptiven Statistik und des Mittelwertvergleiches zwischen den einzelnen Untergruppen mittels T-Test in Tabelle 14-16.

3.2 Affektivität und STN DBS

Bei der Untersuchung zur Auswirkung der STN DBS auf die Affektivität der Probanden gemessen an den erzielten Werten im PANAS⁶⁸ Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen STN DBS *on* und STN DBS *off* mittels T-Test. Positive und negative Affektivität war unter STN DBS gering höher. (Mittelwerte des positiven Affektes STN DBS *on* vs. *off* 23,73±1,63 vs 22,41±1,68; $p>0,05$; Mittelwerte des negativen Affektes STN DBS *on* vs. *off*: 13,27±0,64 vs 12,73±0,74; $p>0,05$)

Die Darstellung der statistischen Auswertung ist im Anhang in Tabelle 17-19 zu finden.

3.3 Einfluss der STN DBS auf die motorische Funktion

Der Einfluss der STN DBS auf die Besserung der motorischen Parkinsonsymptome wurde mittels UPDRS Teil III untersucht. Die deskriptive Statistik der erhobenen Daten sind in der Tabelle 5 aufgeführt:

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
UPDRS <i>on on</i>	6	29	15,86	6,14
UPDRS <i>off off</i>	13	60	41,14	11,04
UPDRS <i>off on</i>	10	35	24,5	7,55

Tabelle 5: Punktwert im UPDRS Test Teil III abhängig von Medikation und STN DBS

UPDRS *on on* = erreichter Punktwert im UPDRS unter STN DBS *on* und nach Einnahme von 200mg Levodopa und 50mg Benserazid, UPDRS *off off* = erreichter Punktwert im UPDRS unter STN DBS *off* und ohne Einnahme von Antiparkinsonmedikamenten seit 24 Stunden. UPDRS *off on* = erreichter Punktwert im UPDRS unter STN DBS *on* und ohne Einnahme von Parkinsonmedikation seit 24 Stunden.

Es zeigte sich unter STN DBS im Mittel eine Verbesserung der Symptomatik im UPDRS Teil III auf 59,55% des Ausgangswertes. Die zusätzlich zu STN DBS durchgeführte Verabreichung von 200mg Levodopa führte zu einer weiteren Reduktion des Punktwertes im UPDRS III um 38,55%. Die absoluten Werte sind in Abbildung 7 dargestellt.

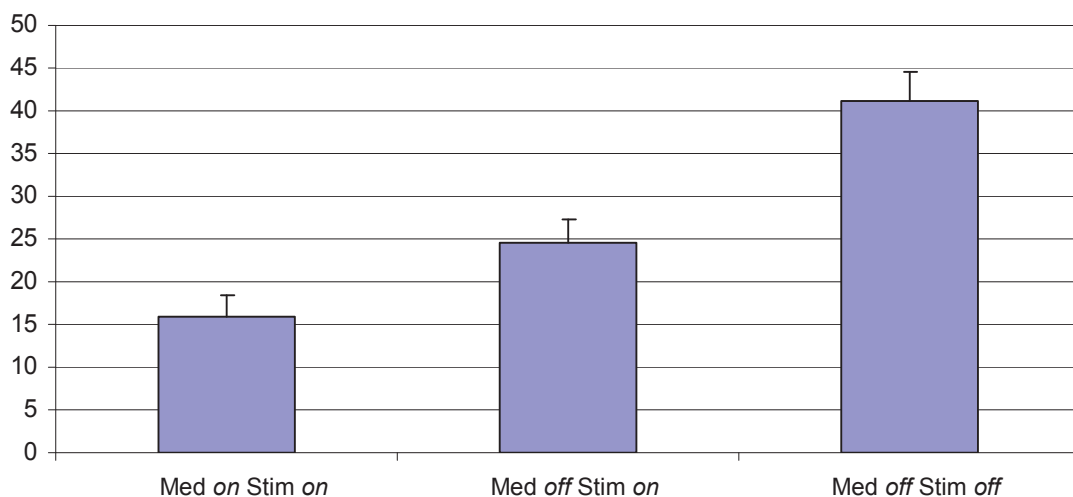


Abb. 7: Graphische Darstellung der Punktwerte im UPDRS III Test unter den verschiedenen Testungskonditionen.

Med *on* Stim *on* = erreichter Punktwert im UPDRS unter STN DBS *on* und nach Einnahme von 200mg Levodopa. Med *off* Stim *on* = erreichter Punktwert im UPDRS unter STN DBS *on* und ohne Einnahme von Parkinsonmedikation seit 24 Stunden. Med *off* stim *off* = erreichter Punktwert im UPDRS unter STN DBS *off* und ohne Einnahme von Antiparkinsonmedikamenten seit 24 Stunden.

Mittels T-Test konnte bei den normalverteilten Werten des UPDRS zwischen den einzelnen Konditionen jeweils ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die statistische Auswertung ist im Anhang in den Tabelle 20-22 zu finden. Aus der Regressionsanalyse geht hervor, dass die Einstellung der motorischen Symptome gemessen mittels UPDRS III keinen Einfluss auf die Wirkung von STN DBS auf das Spielverhalten hat.

3.4 Punding:

Mittels eines semistrukturierten Interviews von Evans et al⁴² wurde nach Hinweisen auf ein eventuelles Punding Verhalten gesucht. Das Interview wurde rein deskriptiv ausgewertet. In der relativ kleinen Gruppe von 22 Probanden beschrieben drei Patienten ein Verhalten, was unter Hobbyismus fiel. Proband 7 beschäftigte sich oft stundenlang mit Schach. Dabei zeigte er ein extensives Spielverhalten und darüber hinaus stundenlange Auseinandersetzung mit Schachtheorien. Proband 10 beschrieb, dass er oft Tag und Nacht mit Amateurfunk beschäftigt war. Probandin 11 verwies auf eine beruhigende Wirkung von stundenlangem Malen. Probandin 16 beschrieb ein Verhalten, was der Definition des Pundings entspricht. Sie sammelte Todesanzeigen. Diese sortierte sie dann nachmittagelang. Sie berichtete, dass ihr Ehemann dieses Verhalten störend und lästig empfände. Weiterhin zeigte einer der Probanden ein hypersexuelles Verhalten. Er gab viel Geld für Pornographie aus, besuchte regelmäßig Bordelle und gab eine große Befriedigung durch Nacktsein an. Während der Datenerhebung befand sich ebenfalls eine Patientin in psychiatrischer Behandlung auf Grund einer Spielsucht. Dies war auch der Grund, weshalb sie nicht an der Studie teilnahm.

In Tabelle 6 finden sich wesentliche Ergebnisse des Interviews.

Proband	Extradosis	Sammeln	Beschäftigung	Beschäftigungsdauer	Schlaf/Nacht
1	nein			0,5	7
2	ja			0,5	5
3	nein			0,5	7
4	nein			0,5	7,5
5	nein			2	7
6	nein		Modeleisenbahn	0,5	8,5
7	nein		Schach	4	7

8	nein			2	8
9	vor STN DBS ab- hängig	Becher		2	8
10	ja		Amateurfunk	teilweise Tag und Nacht	8
11	ja, beson- ders vor STN DBS		intensives malen	1	6
12	nein	Puppen	keines	3,5	7,5
13	selten	Puppen	keines	0,5	6
14	nein		keines	1,5	7
15	ja		keines	5	5
16	nein	Elefanten, Sand, Sterbebil- der	Computer	2	9
17	nein		keines	2,5	4
18	nein		keines	3	7
19	ja		Nacktsein	2,5	6,5
20	nein		keines	1	6
21	selten	Teddys	keines	6	6
22	vor STN DBS häufi- ger		keines	4	4

Tabelle 6: Darstellung der deskriptiven Auswertung des Punding Interviews. Extradosis: Einnahme von zusätzlichen Dosen an Levodopa. Beschäftigungsdauer mit der Tätigkeit oder der Sammelleidenschaft in Stunden pro Tag. Schlaf/Nacht: Anzahl der Stunden Schlaf pro Nacht.

Die Gruppe um Evans et al.⁴², die den Pundingfragebogen entwickelt hat, beschreibt als signifikante Unterschiede der Punder vs. Nonpunder eine relevant erhöhte tägliche LEU, eine signifikant erhöhte Einnahme von sogenannten *Rescue doses* an Levodopa meist in löslicher Form, eine verminderte Schlafzeit und einer prolongierte Beschäftigung mit dem Verhalten. In den oben als auffällig beschriebenen Fällen fand sich bei Proband 7, die im Vergleich der Gruppe höchste LEU (siehe Tabelle 1, Methodenteil). Bei den Probanden 9 und 11, die ebenfalls Anzeichen eines Hobbyismus zeigten, bestanden regelmäßige Einnahmen von *Rescue doses*. Allen gemeinsam war, dass sie sich entsprechend lange mit der Tätigkeit beschäftigen. In Stunden betrug die tägliche Beschäftigung 2-4 Stunden. Bei Proband 9 kam es an einzelnen Tagen zu einer Beschäftigungsdauer von bis zu 20 Stunden, jedoch dafür an anderen Tagen zu keiner Beschäftigung mit dem Hobby.

4 Diskussion

Der Arbeit zu Grunde liegt die Frage nach dem Einfluss der STN DBS auf die Impulskontrolle bei Patienten mit IPS. Sie wurde an Hand eines experimentellen Spielparadigmas bearbeitet.

Es konnte gezeigt werden, dass STN DBS die Tendenz zum *Loss chasing* Verhalten nicht reduziert und auch nicht signifikant steigert. Im Vergleich des Parameters MGW unter den Konditionsbedingungen STN DBS *on* vs. STN DBS *off* zeigte sich ein Trend in Richtung eines erhöhten MGW unter der Kondition STN DBS *on*. In einer weiteren explorativen Analyse wirkte sich die Wahl der Abfolge der unterschiedlichen Stimulationskonditionen als signifikant auf den Einfluss der STN DBS auf die zu untersuchenden Parameter aus. Weitere signifikante bzw. fast signifikante Einflussfaktoren waren das Geschlecht der Probanden und die Einnahme von Dopaminagonisten und Antidepressiva.

Das Spielparadigma ist auf dem Prinzip des *Loss chasing* aufgebaut. Dem *Loss chasing* Verhalten konnte eine zentrale Rolle in der Entwicklung von pathologischen Spielverhalten nachgewiesen werden.^{3,4} Es tritt nicht nur bei pathologischen Spielverhalten, sondern auch in alltäglichen Situationen bei unauffälligen Personen auf.⁶⁹ In einer vorausgegangenen Untersuchung mit Nutzung desselben Spielparadigmas konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil an Entscheidungen zu Spielen aus allen Entscheidungen und dem Verhalten in alltäglichen Situationen, gemessen in einem psychometrischen Interview, nachgewiesen werden.⁶⁷ Das Spielparadigma ist daher einerseits als valider Parameter zur Beurteilung des *Loss chasing* Verhaltens zu werten. Andererseits besitzt das *Loss chasing game* ausreichend Abstraktion um bei nicht prädisponierten Patienten kein pathologisches Spielverhalten im realen Leben zu induzieren.⁶⁸

Auf eine altersentsprechende Kontrollgruppe an gesunden Probanden oder an IPS erkrankten und rein medikamentös eingestellten Probanden wurde verzichtet. Die Studie wurde bewusst so konstruiert, dass jeder Proband seine eigene Kontrolle bildet. Dadurch wurde durch den Versuchsaufbau gewährleistet, dass bereits kleinste Veränderungen mit großer Wahrscheinlichkeit der tiefen Hirnstimulation zugeschrieben werden konnten und nicht wie im Fall eines Vergleiches mit einer Kontrollgruppe aus der Normalbevölkerung Veränderungen

ebenso durch die Erkrankung selbst oder die Einnahme von Antiparkinsonmedikation bedingt sein könnten. Auf eine Kontrollgruppe mit rein medikamentös therapierten IPS Patienten wurde verzichtet, da diese bei vergleichbarem Krankheitsstadium deutlich höhere Medikamentendosen einnehmen müssten oder die Krankheit bei ähnlichem Medikamentenbedarf noch nicht soweit fortgeschritten wäre.

Mit diesem Studiendesign folgte die Studie anderen Studien in denen Untersuchungen zum Einfluss der STN DBS auf andere kognitive Funktionen untersucht wurden.⁷⁰⁻⁷²

4.1 Affekt und Entscheidungsgeschwindigkeit

Sowohl zur Untersuchung ob eine kurzfristige Änderung des STN DBS Status eine Auswirkung auf die Affektivität hat, als auch zum Ausschluss des Effektes als Störvariabel auf die Veränderungen im *Loss chasing game*, wurde der PANAS⁶⁸ vor jeder Spielrunde erhoben. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen STN DBS *off* und STN DBS *on* und dem Affekt gemessen im PANAS Test. Zwar wird von Änderungen des Affektes im Rahmen von STN DBS in der Literatur berichtet, diese scheinen jedoch abhängig von der genauen Elektrodenlokalisierung und interindividuell verschieden zu sein. Es wird sowohl eine Induktion von depressiven Episoden bei bekannter Depression beschrieben^{73,74} als auch eine Stimmungsbesserung nach optimaler Elektrodenplatzierung.⁷⁵

Die Zeit, die von den Probanden für die Entscheidung „Spiel“ benötigt wurde, war unter STN DBS *on* kürzer als unter STN DBS *off*. Wohingegen die Zeit für die Entscheidung „Stop“ unter beiden Konditionen etwa gleich lang war. Durch diese Konstellation scheint die Erklärung für die erhöhte Entscheidungsgeschwindigkeit für die Option „Spiel“ unter Stimulation nicht allein auf die verminderte Beweglichkeit in der Kondition STN DBS *off* zurückzuführen zu sein. Zwar sind die Differenzen in der Entscheidungsgeschwindigkeit für die Option „Spiel“ nicht signifikant unterschiedlich, jedoch zeigte sich in dem Mittelwertvergleich ein Trend. Da das Spielparadigma eher zur Analyse des riskierten Betrages als auf die Entscheidungsgeschwindigkeit ausgelegt war, ist dies durchaus eine

Nebenbeobachtung im Sinne der in einer Studie der Gruppe um Frank postulierten Beobachtung, dass unter STN DBS die Fähigkeit der Verlangsamung des Entscheidungsprozesse zur Reevaluation bei der Konfrontation mit Konfliktsituationen abnimmt.⁷⁶

4.2 Punding und andere Impulskontrollstörungen

Andere Impulskontrollstörungen wurden im Rahmen des Pundingfragebogen abgefragt. Das Interview ist nicht als quantitative Beurteilung benutzt worden, sondern lediglich als qualitatives Screeningverfahren. Rein deskriptiv konnte beobachtet werden, dass ein Proband unter Hypersexualität litt. Eine Probandin berichtete von einer Dopaminabhängigkeit in der Vergangenheit. Eine Patientin, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung im stationären Aufenthalt befand, wurde von Beginn an aus der Studie ausgeschlossen, da sie unter einer manifesten Spielsucht litt. Bei einer anderen Probandin stellte sich während des Pundinginterviews heraus, dass sie eine übertriebene Sammel- und Sortierneigung nachging. Weitere Probanden beschrieben Verhaltensweise, die im Sinne eines Hobbyismus gedeutet werden konnten.

Sicherlich ist die gewählte Form zum Screening nach Impulskontrollstörungen nicht strukturiert und valide gewählt. Auch kann nicht zwischen dem Einfluss von STN DBS, der Erkrankung selbst oder der Medikamenteneinnahme als Ursache bzw. Einflussgröße unterschieden werden. Dennoch waren bereits in der kleinen Gruppe von 22 Probanden Auffälligkeiten vorhanden. Alle Betroffenen berichteten von sozialen Konsequenzen und Problemen in der Partnerschaft auf Grund der beschriebenen Störung. Gerade bei den von Hypersexualität und Spielsucht betroffenen Patienten wurde in der Vergangenheit große Summe Geld investiert und verloren.

Impulskontrollstörungen bei Patienten mit IPS sind wie bereits in der Einleitung aufgeführt in der Literatur vielfach beschrieben worden. Die Entwicklung von flächendeckenden Screeningverfahren und weitere Untersuchungen zum Einfluss der STN DBS auch in Abhängigkeit der genauen Elektrodenplatzierung sind erstrebenswert und sinnvoll gerade vor dem Hintergrund der Belastungen für den Patienten und sein Umfeld.

4.3 STN DBS und *Loss chasing* Verhalten

STN DBS ist seit Jahren eine erfolgreiche und effiziente Therapiemethode für die motorischen Störungen des IPS.^{24,77} Auch in der vorliegenden Studie konnte der Effekt als hochsignifikant nachgewiesen werden. Die Wirkung von STN DBS auf nichtmotorische Symptome und die Nebenwirkungen der STN DBS hingegen sind wesentlich uneindeutiger und die Datenlage ist wie bereits erwähnt zum Teil sogar divergent.

Bei den untersuchten Variablen des *Loss chasing games* als Parameter zur Darstellung der Affinität für eine erhöhte Spielbereitschaft konnte kein eindeutiger Effekt der STN DBS festgestellt werden. Es zeigte sich keine Reduktion des *Loss chasing* Verhaltens unter STN DBS. Im Gegenteil zeigte sich eine Erhöhung des MGV unter STN DBS. Dies war jedoch nicht signifikant. Es zeichnete sich lediglich ein Trend ab. Dieses nicht eindeutige Ergebnis könnte einerseits darauf hinweisen, dass noch weitere Studien an größeren Gruppen notwendig sind, andererseits aber auch die divergente Datenlage bzgl. des Einflusses der STN DBS auf pathologisches Spielverhalten darstellen. Des Weiteren konnten in der angeschlossenen explorativen Datenanalyse demographische und klinischen Einflussfaktoren festgestellt werden, was darauf hinweist, dass es sich nicht nur um einen direkten Zusammenhang zwischen STN DBS und erhöhten *Loss chasing* Verhalten handelt, sondern um ein komplexes Zusammenspiel vieler Faktoren. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung des MGV unter STN DBS abhängig von der Konditionsreihenfolge. In der Regressionsanalyse waren ebenfalls Geschlecht und die Einnahme von Dopaminagonisten signifikante Regressoren.

Einfluss der Konditionsreihenfolge auf die Wirkung der STN DBS auf das *Loss chasing* Verhalten

Die Beobachtung, dass in der zweiten Runde nach bereits einmaliger Absolvierung des Spieles und somit nach einer gewissen Erfahrung die Bereitschaft ein erneutes Risiko einzugehen steigt, erscheint primär verwunderlich.

In anderen Studien wurde gezeigt, dass eine Pause der STN DBS dazu führt, dass nach dieser Unterbrechung Entscheidungssituationen adäquater eingeschätzt werden.^{76,78,79} Weiterhin wurde beschrieben, dass STN DBS kognitive

Prozesse, assoziatives Lernen und exekutiver Funktionen verlangsamt.^{80,81} Auf Grund dieser Beobachtung wäre zu vermuten gewesen, dass der größte Einfluss der STN DBS in dem ersten Durchgang des Spieles unter STN DBS besteht, also bevor eine Stimulationspause durchgeführt wurde, so wie es in der zweiten Runde des Spieles unter STN DBS gewesen wäre. Der höchste Einsatz wäre hier zu vermuten gewesen. Andererseits könnte die mangelnde Lernfähigkeit noch über die Dauer der ersten Runde bis in die zweite Runde andauern und auch den unzureichenden Lernerfolg und den erneuten hohen Verlust durch die Entscheidung zu Spielen erklären.

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass Läsionen im STN zu einer Veränderung der Sensitivität für die Verstärkung eines Verhaltens im Sinne des Pavloschen Gesetzes führt.⁸² Daraus folgert die Hypothese, dass es nach der ersten Runde des *Loss chasing games* zu einer veränderten Beurteilung der Konsequenzen des Spielverhaltens in dem Sinne kommt, dass mit dem Spielen fortgefahren wird.

Von Tversky und Kahnman wurde beschrieben, dass es im Verlauf eines Spieles eher zu einer Steigerung des Risikoeinsatzes kommt, da das Verhältnis zwischen dem realen finanziellen Verlust und der subjektiven Wahrnehmung einem komplexen Zusammenspiel unterliegt und deutlich divergent ist. So sinkt mit angesammeltem Verlust die Empfindung für den stattgehabten Verlust.⁸³

Ein erhöhter Verlust im ersten Durchgang des Spieles könnte daher ein verminderter Anreiz für einen vorsichtigen Spielstil im zweiten Durchgang des Spieles sein.

Die dritte und favorisierte Erklärung für die Beobachtung, dass in dem zweiten Durchgang des Spielparadigmas unter STN DBS mehr Geld gesetzt wurde als in dem ersten Durchgang, könnte mit der Dauer der kontinuierlichen Stimulation zusammenhängen. Probanden, die so randomisiert wurden, dass sie in dem ersten Durchgang des Spieles unter STN DBS *on* und in dem zweiten Durchgang des Spieles unter STN DBS *off* waren, wurden vor Beginn des ersten Durchgangs zwar mit dem Programmiergerät am Generator berührt, damit Proband und Untersuchungsleiter verblindet waren, aber der Stimulator des Probanden wurde vor Beginn der ersten Runde nicht ausgeschaltet. Bei den Probanden hingegen, die so randomisiert wurden, dass sie in dem ersten Durchgang unter STN DBS *off* und in dem zweiten unter STN DBS *on* waren, wurde

für den ersten Durchgang die Stimulation unterbrochen und für den zweite wurde die Stimulation wieder eingesetzt. Es wurde lediglich eine halbe Stunde abgewartet, bis mit der Durchführung des Spielparadigmas begonnen wurde. Im Vergleich zu den gegensätzlich randomisierten Probanden, die zum Teil seit einem Jahr unter kontinuierlicher Stimulation waren, ist diese Stimulationszeit relativ kurz. Durch das neue Einsetzen der Stimulation nach vorheriger Unterbrechung könnte ein intracerebrales Arousal entstehen, was temporär zu einer erhöhten Risikobereitschaft führt. Dieser Ansatz wird durch die Beobachtung gestützt, dass Impulskontrollstörungen und die Suizidrate gerade nach Beginn und in dem zeitnahen *Follow-up* nach Beginn der STN DBS erhöht sind und sich im Verlauf der Stimulation wieder normalisieren.^{55,84}

Diese Hypothese ist in weiteren Studien zu prüfen, gerade weil sie das Ergebnis einer explorativen Datenanalyse ist und die Methode der Datenerhebung für diese Untersuchung im Vorfeld nicht geplant waren. Dennoch bietet sie einen Erklärungsansatz für die Beobachtung.

Demographische und klinische Einflussfaktoren auf die Wirkung der STN DBS

Die Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten Einfluss des Geschlechtes, der Einnahme von Dopaminagonisten und einen Trend für die Einnahme von Antidepressiva auf die Wirkung des STN DBS auf das *Loss chasing* Verhalten. Frauen setzten zwar unter beiden Stimulationskonditionen einen geringeren Betrag als Männer, aber unter Einfluss der STN DBS stieg der riskierte Betrag im Vergleich zu den männlichen Probanden signifikant an. In der Literatur ist beschrieben, dass Frauen eher risikoarme Strategien in Bezug auf Spielverhalten wählen und männliches Geschlecht ein Risikofaktor in der Entwicklung von pathologischem Spielverhalten darstellt.⁸⁵ Dies bestätigt sich auch in den vorliegenden Ergebnissen, da der Betrag, den Frauen bereit sind zu setzen, sowohl in der STN DBS *on* als auch *off* Kondition niedriger ist, als der Betrag, den die Männer bereit sind zu setzen. Dies könnte jedoch auch darauf hinweisen, dass die STN DBS einen größeren Effekt bei Frauen zeigt, da hier die *Baseline* des MGVs geringer ist.

Als weiterer Regressor stellte sich die Einnahme von Dopaminagonisten heraus. Bei den Probanden die keine Dopaminagonisten einnahmen, kam es unter STN DBS zu einer Zunahme des MGVs. Bei den Probanden, die Dopaminagonisten einnahmen hingegen, schwankte das MGV zwischen den beiden Konditionen nur wenig. In der Literatur wird beschrieben, dass die Einnahme von Dopaminagonisten das Lernen aus Verlusten hemmt und das Lernen auf Grund von Belohnungen und Gewinn fördert.^{86–88} Besonders mit Dopaminagonisten therapierte Parkinsonpatienten, die an pathologischen Spielverhalten leiden, scheinen unfähig aus ihren Verlusten zu lernen.⁸⁸ Angesichts dieser Datenlage wären gegensätzliche Ergebnisse zu erwarten gewesen. Folgenden Hypothesen könnten dennoch die Ergebnisse erklären. Die Patientensubgruppen waren relativ klein und innerhalb der kleinen Gruppe der Probanden, die keine Dopaminagonisten einnahmen, befanden sich mehrere Patienten, die in der Vergangenheit unter der Therapie mit Dopaminagonisten Tendenzen zu impuls-kontrollgestörten Verhalten zeigten oder an anderen psychiatrischen Veränderungen wie Halluzinationen litten. Es könnte sich daher um einen *Bias* zwischen dem Verzicht auf Dopaminagonisten und einer erhöhten Neigung zu impuls-kontrollgestörten Verhalten handeln. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass fronto-striatal-thalamisch Funktionskreisläufe durch unterschiedliche Spiegel an Dopaminagonisten modifiziert werden. Diese Modulation wirkt sich nicht nur in eine Richtung aus, sondern in dem Sinne, dass unterschiedliche hohe Spiegel zu gegensätzlichen Effekten führen können.⁸⁹

Eine weitere Hypothese, die den unerwarteten Effekt der Einnahme von Dopaminagonisten erklären könnte, ist daher die, dass eine gewisse Menge an Dopaminagonisten zu einer Modifizierung der fronto-striatal-thalamischen Funktionskreisen führt, in dem Sinne, dass sie relativ unsensitiv für den Effekt der STN DBS werden. Weitere Studien mit größeren und für diese Fragestellung randomisierten Subgruppen sind daher notwendig um diese Beobachtung zu prüfen.

4.4 STN DBS und die Neurophysiologie des *Loss chasing* Verhaltens

Campbell - Meiklejohn untersuchte mit dem in dieser Studie verwendeten Spielparadigma mittels fMRT die unterschiedlichen Hirnaktivitäten während der Entscheidungen für die Optionen „Stop“ oder „Spiel“ an Probanden aus der Normalbevölkerung. Campbell-Meiklejohn konnte zeigen, dass im Vergleich zwischen den Optionen das BOLD (blood oxygen level dependent) bei der Entscheidung zu spielen im ventromedialen präfrontalen Kortex sowie des subgenual gelegenen Teils des Gyrus cinguli zunimmt. Bei der Entscheidung zu stoppen kam es hingegen zu einer Aktivierung des dorsalen Anteils des vorderen Gyrus cinguli, des ventralen Striatums und der vorderen Inselrinde. Im Vergleich zur Kontroll *Task* zeigten sich bei der Entscheidung für die Option „Spiel“ sogar eine Reduktion der Aktivität in den Arealen, die bei der Entscheidung für die Option „Stop“ aktiviert waren.⁶⁷ Insgesamt könnte die unterschiedliche Hemmung und Aktivierung den Abwägungsprozess bei der Entscheidungsfindung widerspiegeln.⁶⁷

Der STN konnte als Teil eines funktionalen Kreislafs identifiziert werden, in dem auch der inferiore frontale Kortex und die präsupplementäre Bereiche einbezogen sind. Dieser Kreislauf steht im Verdacht einen hemmenden Einfluss auf motivational bedingte Aktionen und Entscheidungen auszuüben.^{79,90} Ebenfalls besteht eine modulierende Einflussnahme des vorderen Gyrus cinguli auf den STN.^{71,91,92} Der STN hat einen zum Teil hemmenden Einfluss auf Funktionen, die wesentlich durch den vorderen Gyrus cinguli gesteuert werden.^{80,93–95}. Sowohl die genauen neurophysiologischen Prozesse, als auch die Verknüpfungen des STNs mit den verschiedenen Zentren, die das *Loss chasing* und letztendlich auch die Entwicklung eines pathologischen Spielverhaltens beeinflussen, sind noch nicht abschließend geklärt. So könnte die STN DBS die Aktivität in den funktionellen Kreisen beeinflussen, sodass die Wahrnehmung und Bewertung des stattgehabten Verlustes sich verändert und der Proband bereit ist erneut ein Risiko einzugehen. Angesichts des beschriebenen Reihenfolgeeffektes könnte ein Zusammenhang zu der Stimulationsdauer und der Beeinflussung dahingehend bestehen, dass es unter chronischer Stimulation zu einer Adaptation kommt. Diese Hypothesen sind jedoch sehr spekulativ und beruhen zum

Teil auf der explorativen Datenerhebung, weswegen auch in diesem Fall weitere Untersuchungen notwendig sind.

4.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass der Einfluss der STN DBS auf die Impulskontrolle zumindest in der gewählten Probandengruppe nicht eindeutig ist. Einflüsse werden erst im Zusammenhang mit anderen Faktoren erkenntlich. Sowohl das Geschlecht der Probanden, als auch die Dauer der Stimulation und die Einnahme von weiteren Medikamenten schienen auf die Wirkung der STN DBS Einfluss zu nehmen. Bezüglich der Untersuchungen bedeutet dies, dass noch weitere Studien mit größerer Fallzahl und expliziten Fragestellungen auf bestimmte Zusammenhänge erfolgen sollten.

Dennoch können aus der Studie in ihrer jetzigen Form bereits Konsequenzen für den klinischen Alltag geschlossen werden.

Sämtliche Therapieentscheidungen sowohl der medikamentösen als auch invasiven Art sollte sorgfältig abgewogen werden und auch die psychischen Nebenwirkungen der Therapie sollten angesprochen und evaluiert werden. Während einer laufenden Therapie ist eine Anbindung an speziell ausgerichtet Zentren notwendig. Hier sollte neben der Beurteilung der motorischen Symptomkontrolle mit dem Patienten und den Angehörigen gegebenenfalls unter zur Hilfenahme eines *Screening* Fragebogens explizit nach Symptomen von Impulskontrollstörungen gesucht werden. Bereits bei der kleinen Gruppe der Probanden, die in dem *Punding* Interview Auffälligkeiten aufwiesen, berichteten alle Betroffenen von sozialen Schwierigkeiten durch ihr Verhalten.

Nur so kann die eindeutige Verbesserung der Beweglichkeit durch die STN DBS, die auch in der gewählten Studiengruppe durch eine signifikante Verbesserung des dritten Teils des UPDRS bestätigt werden konnte, optimal ausgenutzt werden und Patienten können insgesamt in allen Bereichen des täglichen Lebens von der Therapie profitieren.

5 Literaturverzeichnis

1. Tanner, C. M. & Aston, D. A. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 13, 427–430 (2000).
2. Alves, G., Forsaa, E. B., Pedersen, K. F., Dreetz Gjerstad, M. & Larsen, J. P. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 255 Suppl 5, 18–32 (2008).
3. Lesieur, H. R. The compulsive gambler's spiral of options and involvement. *Psychiatry* 42, 79–87 (1979).
4. Lesieur, H. R. *The chase: career of the compulsive gambler.* (Schenkman, 1984).
5. Fahn, S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 991, 1–14 (2003).
6. Biskup, S. *et al.* Genes associated with Parkinson syndrome. *J. Neurol.* 255 Suppl 5, 8–17 (2008).
7. Eriksen, J. L., Wszolek, Z. & Petrucelli, L. Molecular pathogenesis of Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 62, 353–357 (2005).
8. Braak, H. *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24, 197–211 (2003).
9. Gandhi, S. & Wood, N. W. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Hum. Mol. Genet.* 14, 2749–2755 (2005).
10. Lang, A. E. & Lozano, A. M. Parkinson's disease. Second of two parts. *N. Engl. J. Med.* 339, 1130–1143 (1998).
11. Mumenthaler, M. & Mattle, H. *Neurology.* (Thieme, 2004).
12. Nambu, A., Takada, M., Inase, M. & Tokuno, H. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J. Neurosci.* 16, 2671–2683 (1996).
13. Monakow, K. H., Akert, K. & Künzle, H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp Brain Res* 33, 395–403 (1978).
14. Dias, R., Robbins, T. W. & Roberts, A. C. Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380, 69–72 (1996).
15. Chudasama, Y., Baunez, C. & Robbins, T. W. Functional disconnection of the medial prefrontal cortex and subthalamic nucleus in attentional performance: evidence for corticosubthalamic interaction. *J. Neurosci.* 23, 5477–5485 (2003).
16. Baunez, C. & Gubellini, P. Effects of GPi and STN inactivation on physiological, motor, cognitive and motivational processes in animal models of Parkinson's disease. *Prog. Brain Res.* 183, 235–258 (2010).
17. Eagle, D. M. & Baunez, C. Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 50–72 (2010).
18. Poeck, K. & Hacke, W. *Neurologie.* (Springer, 2006).
19. Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 427–442 (1967).
20. Recent developments in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 22, 672–672 (1987).
21. Bar-Am, O., Weinreb, O., Amit, T. & Youdim, M. B. H. The neuroprotective mechanism of 1-(R)-aminoindan, the major metabolite of the anti-parkinsonian drug rasagiline. *J. Neurochem.* 112, 1131–1137 (2010).

22. Schapira, A. H. V. & Obeso, J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann. Neurol.* 59, 559–562 (2006).
23. Volkmann, J. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 13 Suppl 3, S462–465 (2007).
24. Kleiner-Fisman, G. *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov. Disord.* 21 Suppl 14, S290–304 (2006).
25. Deuschl, G. *et al.* A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355, 896–908 (2006).
26. Krack, P., Limousin, P., Benabid, A. L. & Pollak, P. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet* 350, 1676 (1997).
27. Benabid, A. L. *et al.* Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J. Neurosurg.* 84, 203–214 (1996).
28. Meissner, W. *et al.* Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 128, 2372–2382 (2005).
29. Brunenberg, E. J. L. *et al.* Structural and Resting State Functional Connectivity of the Subthalamic Nucleus: Identification of Motor STN Parts and the Hyperdirect Pathway. *PLoS ONE* 7, e39061 (2012).
30. Welter, M.-L. *et al.* Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch. Neurol.* 61, 89–96 (2004).
31. Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W. & Barker, R. A. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 130, 1787–1798 (2007).
32. Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A. & Kragh-Sørensen, P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch. Neurol.* 60, 387–392 (2003).
33. Aarsland, D. *et al.* Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 56, 730–736 (2001).
34. Aarsland, D. *et al.* Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 67, 492–496 (1999).
35. Wen, H.-B. *et al.* Epidemiology and clinical phenomenology for Parkinson's disease with pain and fatigue. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18 Suppl 1, S222–225 (2012).
36. Aarsland, D., Alves, G. & Larsen, J. P. Disorders of motivation, sexual conduct, and sleep in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 96, 56–64 (2005).
37. Association, A. P. & DSM-IV, A. P. A. T. F. on. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR.* (American Psychiatric Pub, 2000).
38. Lim, S.-Y., Evans, A. H. & Miyasaki, J. M. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1142, 85–107 (2008).
39. Holden, C. 'Behavioral' addictions: do they exist? *Science* 294, 980–982 (2001).
40. Petry, N. M., Stinson, F. S. & Grant, B. F. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 66, 564–574 (2005).
41. Brewer, J. A. & Potenza, M. N. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem. Pharmacol.* 75, 63–75 (2008).
42. Evans, A. H. *et al.* Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord.* 19, 397–405 (2004).
43. Hollander, E. & Allen, A. Is compulsive buying a real disorder, and is it really compulsive? *Am J Psychiatry* 163, 1670–1672 (2006).

44. Gallagher, D. A., O'Sullivan, S. S., Evans, A. H., Lees, A. J. & Schrag, A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov. Disord.* 22, 1757–1763 (2007).
45. Kumar, S. Punding in Parkinson's disease related to high-dose levodopa therapy. *Neurol India* 53, 362 (2005).
46. Nirenberg, M. J. & Waters, C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov. Disord.* 21, 524–529 (2006).
47. Voon, V. *et al.* Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 67, 1254–1257 (2006).
48. Giladi, N., Weitzman, N., Schreiber, S., Shabtai, H. & Peretz, C. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 21, 501–506 (2007).
49. Voon, V. *et al.* Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 64, 212–216 (2007).
50. Grosset, K. A. *et al.* Problematic gambling on dopamine agonists: Not such a rarity. *Mov. Disord.* 21, 2206–2208 (2006).
51. Montaurier, C. *et al.* Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain* 130, 1808–1818 (2007).
52. Pezzella, F. R. *et al.* Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 20, 77–81 (2005).
53. Evans, A. H., Lawrence, A. D., Potts, J., Appel, S. & Lees, A. J. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 65, 1570–1574 (2005).
54. Lim, S.-Y. *et al.* Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 16, 1148–1152 (2009).
55. Ardouin, C. *et al.* Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov. Disord.* 21, 1941–1946 (2006).
56. Smeding, H. M. M. *et al.* Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 78, 517–519 (2007).
57. Sato, F., Parent, M., Levesque, M. & Parent, A. Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *J. Comp. Neurol.* 424, 142–152 (2000).
58. Karachi, C. *et al.* The pallidosubthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov. Disord.* 20, 172–180 (2005).
59. Mallet, L. *et al.* Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 10661–10666 (2007).
60. Shugar, G., Schertzer, S., Toner, B. B. & Di Gasbarro, I. Development, use, and factor analysis of a self-report inventory for mania. *Compr Psychiatry* 33, 325–331 (1992).
61. First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M. & Williams, J. B. W. Structured Clinical Interview for DSM-4 Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-1/P). *Biometrics Research* (2002).
62. Beck, A. T. & Beamesderfer, A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 7, 151–169 (1974).

63. Hautzinger, M. [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Nervenarzt* 62, 689–696 (1991).
64. Schmidt, R. *et al.* The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology* 44, 964–966 (1994).
65. Llebaria, G. *et al.* Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23, 1546–1550 (2008).
66. Lesieur, H. R. & Blume, S. B. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 144, 1184–1188 (1987).
67. Campbell-Meiklejohn, D. K., Woolrich, M. W., Passingham, R. E. & Rogers, R. D. Knowing when to stop: the brain mechanisms of chasing losses. *Biol. Psychiatry* 63, 293–300 (2008).
68. Watson, D., Clark, L. A. & Tellegen, A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 54, 1063–1070 (1988).
69. Dickerson, M., Hinchy, J. & Fabre, J. Chasing, arousal and sensation seeking in off-course gamblers. *Br J Addict* 82, 673–680 (1987).
70. Weintraub, D. *et al.* Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 63, 969–973 (2006).
71. Ballanger, B. *et al.* Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann. Neurol.* 66, 817–824 (2009).
72. Jahanshahi, M. *et al.* The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 123 (Pt 6), 1142–1154 (2000).
73. Pillon, B. *et al.* Neuropsychological changes between 'off' and 'on' STN or GPI stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 55, 411–418 (2000).
74. Stefurak, T. *et al.* Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study. *Mov. Disord.* 18, 1508–1516 (2003).
75. Okun, M. S. *et al.* Mood changes with deep brain stimulation of STN and GPi: results of a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 74, 1584–1586 (2003).
76. Frank, M. J. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 19, 1120–1136 (2006).
77. Krack, P. [Parkinson's disease: deep brain stimulation]. *Rev. Neurol. (Paris)* 158, 135–141 (2002).
78. Frank, M. J. & Claus, E. D. Anatomy of a decision: striato-orbitofrontal interactions in reinforcement learning, decision making, and reversal. *Psychol Rev* 113, 300–326 (2006).
79. Swann, N. *et al.* Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus alters the cortical profile of response inhibition in the beta frequency band: a scalp EEG study in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 31, 5721–5729 (2011).
80. Heo, J.-H. *et al.* The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *J. Neurol. Sci.* 273, 19–24 (2008).
81. Saint-Cyr, J. A., Trépanier, L. L., Kumar, R., Lozano, A. M. & Lang, A. E. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 123 (Pt 10), 2091–2108 (2000).
82. Winstanley, C. A., Baunez, C., Theobald, D. E. H. & Robbins, T. W. Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: the importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur. J. Neurosci.* 21, 3107–3116 (2005).

83. Tversky, A. & Kahneman, D. Advances in prospect theory: cumulative representation of uncertainty. *J. Risk Uncertainty* 5, 297–323 (1992).
84. Voon, V. *et al.* A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 131, 2720–2728 (2008).
85. Cragh-Tyte, S. & Lepper, J. Gender Differences in Participationin, and Attitudes towards, Gambling in the UK. in *Results from the 2004 NOP Survey*
86. Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A. & Sherman, S. J. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318, 1309–1312 (2007).
87. Van Eimeren, T. *et al.* Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: a trigger for pathological gambling in Parkinson's disease? *Neuropsychopharmacology* 34, 2758–2766 (2009).
88. Voon, V. *et al.* Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron* 65, 135–142 (2010).
89. Swainson, R. *et al.* Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia* 38, 596–612 (2000).
90. Aron, A. R., Behrens, T. E., Smith, S., Frank, M. J. & Poldrack, R. A. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J. Neurosci.* 27, 3743–3752 (2007).
91. Nakano, K., Kayahara, T., Tsutsumi, T. & Ushiro, H. Neural circuits and functional organization of the striatum. *J. Neurol.* 247 Suppl 5, V1–15 (2000).
92. Takada, M. *et al.* Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *Eur. J. Neurosci.* 14, 1633–1650 (2001).
93. Alegret, M. *et al.* Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 19, 1463–1469 (2004).
94. Carter, C. S. *et al.* Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 1944–1948 (2000).
95. Klempírová, O. *et al.* Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and cognitive functions in Parkinson's disease. *Prague Med Rep* 108, 315–323 (2007).

6 Anhang

6.1 Berechnung der L-Dopa Äquivalenzdosis

Die Berechnung der LEU erfolgte nach folgendem Schema:

Äquivalent entsprechend Levodopa (L Dopa) 100mg

Apomorphin 4 mg	* 25 = L Dopa
Bromocriptin 17 mg	*6 = L Dopa
Cabergolin 1,5 mg	*66 = L Dopa
Dihydroergocriptin 30 mg	*3 = L Dopa
Lisurid 1mg	*100= L Dopa
Pergolid 1 mg	*100= L Dopa
Pramipexol 0,7 mg	*140= L Dopa
Ropinirol 4 mg	*25 = L Dopa
Entacapon / Tolcapon: L Dopa um 25 % erhöht	
Retard = L Dopa um 30% vermindert	

Nach: Ceballos-Baumann, Kap 3. Idiopathisches Parkinson Syndrom, Ceballos-Baumann, Conrad (Hrsg). Bewegungstörungen. 2. Aufl . 2005

6.2 Ergebnisse des UPDRS III der 22 Probanden

Proband	Med/Stim on/on	Med/Stim off/off	Med/Stim off/on
1	27	52	35
2	9	25	21
3	24	45	33
4	9	42	16
5	11	44	24
6	16	54	29
7	29	38	35
8	17	31	22
9	6	13	10
10	14	45	14
11	13	32	22
12	15	44	22
13	12	42	30
14	23	41	29
15	21	47	26
16	15	51	17
17	8	27	15
18	11	38	17

19	15	55	34
20	20	46	32
21	17	33	24
22	17	60	32

Tabelle 7: Ergebnisse des UPDRS III: Med/Stim on/on: Probanden unter Einfluss von STN DBS und nach Gabe von 200mg Levodopa. Med/Stim off/off: Probanden ohne Einfluss von STN DBS und ohne medikamentöse Therapie seit 24h. Med/Stim off/on: Probanden unter STN DBS ohne medikamentöse Therapie seit 24h.

6.3 Tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
MGV_on	27,27	208	127,91	10,19
MGV_off	52	180,67	113,43	8,14
MQV_on	10	162,86	91,47	9,17
MQV_off	22	160	104,9	8,31
GPR_on	0	3,25	1,49	0,23
GPR_off	0	3,25	1,31	0,2
Prop_on	0	1	0,61	0,06
Prop_off	0	1	0,56	0,06
Timega_on	968	8285	2859	370
Timega_off	929	16030	4263	902
Timequ_on	1213	16452	3992	892
Timequ_off	1607	9924	3423	805

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Variablen des *Loss chasing game*: MGV on/off: Mean gamble value unter STN DBS on/off. MQV on/off: Mean quit value unter STN DBS on/off. GPR on/off: Games per round unter STN DBS on/off. Prop on/off: Anteil der Entscheidungen zu Spielen aus der Gesamtzahl der Entscheidungen. Timega on/off: Zeit bis zu der Entscheidungswahl zu Spielen unter STN DBS on/off. Timequ on/off: Zeit bis zu der Entscheidung zu Stoppen unter STN DBS on/off.

6.4 Tabellarische Darstellung der Testung auf Normalverteilung

	Timega_on	Timega_off	Timequ_on	Timequ_off	GPR_on	GPR_off
Kolmogorov-Smirnov-Z	,813	1,464	1,284	,964	1,034	,841
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,523	,028	,074	,311	,235	,479

	Prop_ON	Prop_OFF	MGV_on	MGV_off	MQV_on	MQV_off
Kolmogorov-Smirnov-Z	,834	,541	,516	,624	,449	,580
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,490	,931	,953	,831	,988	,890

Tabelle 9: Testung auf Normalverteilung: MGV on/off: Mean gamble value unter STN DBS on/off. MQV on/off: Mean quit value unter STN DBS on/off. GPR on/off: Games per round unter STN DBS on/off. Prop on/off: Anteil der Entscheidungen zu Spielen aus der Gesamtzahl der Entscheidungen. Timega on/off: Zeit bis zu der Entscheidungswahl zu Spielen unter STN DBS on/off. Timequ on/off: Zeit bis zu der Entscheidung zu Stoppen unter STN DBS on/off.

6.5 Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des Mittelwertvergleiches

	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Konfidenz untere Grenze	Konfidenz obere Grenze	T	df	2-seitige Sig.
MGV	14,49	35,65	7,78	-1,74	30,72	1,862	20	0,077
MQV	-15,41	58,64	13,45	-43,68	12,85	-1,146	18	0,267
GPR	0,18	1,02	0,22	-0,27	0,64	0,833	21	0,414
Prop	0,04	0,28	0,06	-0,08	0,17	0,748	21	0,463
Timequ	569,12	2641,28	605,95	-703,93	1842,18	0,939	18	0,36

Tabelle 10: bei den normalverteilten Variablen mittels T-Test:

	Timega_off/Timega_on
Z	-1,755
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,079

Tabelle 11: bei der nicht normalverteilten Variable mittels Wilcoxentest

6.6 ANOVA

Ergebnisdarstellung der ANOVA

		Quadrat- summe Typ III	Freiheits- grade	Mittel der Quadrate	F	Sig.
STN_DBS MGV	Sphärizität angenom- men	913,164	1	913,164	1,819	0,195
	Greenhouse- Geisser	913,164	1	913,164	1,819	0,195
	Huynh-Feldt	913,164	1	913,164	1,819	0,195
	Untergrenze	913,164	1	913,164	1,819	0,195
STN_DBS MGV * Order	Sphärizität angenom- men	3335,761	1	3335,761	6,645	0,02
	Greenhouse- Geisser	3335,761	1	3335,761	6,645	0,02
	Huynh-Feldt	3335,761	1	3335,761	6,645	0,02
	Untergrenze	3335,761	1	3335,761	6,645	0,02
STN_DBS MGV * Gender	Sphärizität angenom- men	2235,867	1	2235,867	4,454	0,05
	Greenhouse- Geisser	2235,867	1	2235,867	4,454	0,05
	Huynh-Feldt	2235,867	1	2235,867	4,454	0,05
	Untergrenze	2235,867	1	2235,867	4,454	0,05
STN_DBS MGV * Order * Gender	Sphärizität angenom- men	0,055	1	0,055	0	0,992
	Greenhouse- Geisser	0,055	1	0,055	0	0,992
	Huynh-Feldt	0,055	1	0,055	0	0,992
	Untergrenze	0,055	1	0,055	0	0,992

Tabelle 12: Innersubjektfaktor: MGV unter den unterschiedlichen Stimulationskonditionen (DBS on vs. DBS off). Zwischensubjektfaktor: Reihenfolge der Stimulation (DBS on/DBS off vs. DBS off/DBS on) und Geschlecht der Probanden

		Quadrat- summe vom Typ III	Freiheits- gerad	Mittel der Quadrate	F	Sig.
STN_DBS Timega	Sphärizität angenom- men	10205018,16	1	10205018,16	1,331	0,265
	Greenhou- se-Geisser	10205018,16	1	10205018,16	1,331	0,265
	Huynh-Feldt	10205018,16	1	10205018,16	1,331	0,265
	Untergrenze	10205018,16	1	10205018,16	1,331	0,265
STN_DBS Timega *	Sphärizität angenom-	221421,831	1	221421,831	0,029	0,867

Order	men					
	Greenhou- se-Geisser	221421,831	1	221421,831	0,029	0,867
	Huynh-Feldt	221421,831	1	221421,831	0,029	0,867
	Untergrenze	221421,831	1	221421,831	0,029	0,867
STN_DBS Timega * Gender	Sphärizität angenom- men	381137,614	1	381137,614	0,05	0,826
	Greenhou- se-Geisser	381137,614	1	381137,614	0,05	0,826
	Huynh-Feldt	381137,614	1	381137,614	0,05	0,826
	Untergrenze	381137,614	1	381137,614	0,05	0,826
STN_DBS Timega * Order * Gender	Sphärizität angenom- men	3818645,349	1	3818645,349	0,498	0,49
	Greenhou- se-Geisser	3818645,349	1	3818645,349	0,498	0,49
	Huynh-Feldt	3818645,349	1	3818645,349	0,498	0,49
	Untergrenze	3818645,349	1	3818645,349	0,498	0,49

Tabelle 13: Innersubjektfaktor: timega unter den unterschiedlichen Stimulationskonditionen (DBS on vs. DBS off). Zwischensubjektfaktor: Reihenfolge der Stimulation (DBS on/DBS off vs. DBS off/DBS on) und Geschlecht der Probanden

6.7 Deskriptive Statistik und Mittelwertsvergleich zwischen den Untergruppen

		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes		F	Sig. (2-seitig)
MGV on	On/Off	101,4722	11,64192	Varianzen sind gleich	0,617	0,024
	Off/On	147,7418	13,74462	Varianzen sind nicht gleich		
MGV off	On/Off	101,9711	10,26332	Varianzen sind gleich	3,182	0,243
	Off/On	122,0117	12,1493	Varianzen sind nicht gleich		
MQV on	On/Off	106,531	10,75	Varianzen sind gleich	0,347	0,044
	Off/On	72,392	14,16574	Varianzen sind nicht gleich		
MQV off	On/Off	107,2111	9,67171	Varianzen sind gleich	4,772	0,821
	Off/On	101,07	15,17	Varianzen sind nicht gleich		
GPR on	On/Off	1,046	0,26155	Varianzen sind gleich	8,12	0,08
	Off/On	1,8617	0,3397	Varianzen sind nicht gleich		
GPR off	On/Off	1,152	0,27671	Varianzen sind gleich	1,477	0,486
	Off/On	1,44	0,28923	Varianzen sind nicht gleich		
Timega_on	On/Off	2704,67	318,35	Varianzen sind gleich	3,193	0,728
	Off/On	2974,42	614,591	Varianzen sind nicht gleich		
Timequ_off	On/Off	3743,7	504	Varianzen sind gleich	5,89	0,563

Timega_off	Off/On	4480,7	1588,191	Varianzen sind nicht gleich		0,566
	On/Off	4276,89	1505,826	Varianzen sind gleich	0,042	0,989
Timequ_on	Off/On	4251,8	1161,828	Varianzen sind nicht gleich		0,99
	On/Off	3744	857	Varianzen sind gleich	0,618	0,583
Prop_ON	Off/On	3066,89	732	Varianzen sind nicht gleich		0,557
	On/Off	0,4881	0,0773	Varianzen sind gleich	2,27	0,062
Prop_OFF	Off/On	0,7099	0,07943	Varianzen sind nicht gleich		0,059
	On/Off	0,5207	0,08006	Varianzen sind gleich	1,797	0,507
	Off/On	0,6008	0,08511	Varianzen sind nicht gleich		0,501

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Variablen abhängig von der Konditionsreihenfolge:
On/Off: Reihenfolge der Stimulationskonditionen in den zwei Durchgängen des *Loss chasing game* 1. STN DBS on, 2. STN DBS off.
Off/On: Reihenfolge der Stimulationskonditionen in den zwei Durchgängen des *Loss.chasing game* 1. STN DBS off, 2. STN DBS off

		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes		F	Sig. (2-seitig)
MGV on	DA	119,0795	12,5034	Varianzen sind gleich	0,27	0,187
	no DA	149,9933	17,10688	Varianzen sind nicht gleich		0,173
MGV off	DA	110,2187	9,71752	Varianzen sind gleich	0,117	0,557
	no DA	121,4333	17,09216	Varianzen sind nicht gleich		0,583
MQV on	DA	102,7471	10,88058	Varianzen sind gleich	0,025	0,072
	no DA	65,1517	15,94997	Varianzen sind nicht gleich		0,08
MQV off	DA	110,6687	9,07244	Varianzen sind gleich	0,348	0,296
	no DA	90,4917	19,46732	Varianzen sind nicht gleich		0,378
GPR on	DA	1,4606	0,28225	Varianzen sind gleich	0,049	0,838
	no DA	1,5717	0,44138	Varianzen sind nicht gleich		0,837
GPR off	DA	1,3694	0,22768	Varianzen sind gleich	0	0,633
	no DA	1,1483	0,4371	Varianzen sind nicht gleich		0,666
Timega_on	DA	2798,6	465,486	Varianzen sind gleich	0,006	0,804
	no DA	3009,33	628,168	Varianzen sind nicht gleich		0,793
Timequ_off	DA	3386,07	582,369	Varianzen sind gleich	11,881	0,3
	no DA	5345,17	2536,796	Varianzen sind nicht gleich		0,482
Timega_off	DA	4031,77	987,115	Varianzen sind gleich	1,024	0,696
	no DA	4839,5	2113,639	Varianzen sind nicht gleich		0,739
Timequ_on	DA	3125,11	416,018	Varianzen sind gleich	1,888	0,418
	no DA	3967,5	1262,476	Varianzen sind nicht gleich		0,549
Prop_ON	DA	0,5875	0,07433	Varianzen sind gleich	0,196	0,567
	no DA	0,6666	0,09755	Varianzen sind nicht gleich		0,532

Prop_OFF	DA	0,583	0,06511	Varianzen sind gleich	0,166	0,616
	no DA	0,515	0,13296	Varianzen sind nicht gleich		0,659

Tabelle 15: Deskriptive Statistik der Variablen abhängig von der Einnahme von Dopaminagonisten

DA: Probanden in diesem Kollektiv nahmen zu dem Zeitpunkt der Untersuchung Dopaminagonisten ein.

No DA: Probanden in diesem Kollektiv nahmen zu dem Zeitpunkt der Untersuchung keine Dopaminagonisten ein.

		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes		F	Sig. (2-seitig)
MGV on	Female	115,292	12,52238	Varianzen sind gleich	0,165	0,213
	Male	141,794	16,59226	Varianzen sind nicht gleich		0,219
MGV off	Female	93,2882	9,49949	Varianzen sind gleich	0,494	0,007
	Male	135,571	10,45748	Varianzen sind nicht gleich		0,008
MQV on	Female	108,0536	9,81864	Varianzen sind gleich	0,626	0,054
	Male	71,1978	15,71728	Varianzen sind nicht gleich		0,067
MQV off	Female	100,84	9,1935	Varianzen sind gleich	3,182	0,629
	Male	109,374	15,17317	Varianzen sind nicht gleich		0,637
GPR on	Female	1,385	0,32923	Varianzen sind gleich	0,06	0,63
	Male	1,618	0,34017	Varianzen sind nicht gleich		0,628
GPR off	Female	0,9758	0,25328	Varianzen sind gleich	0,478	0,066
	Male	1,709	0,2786	Varianzen sind nicht gleich		0,066
Timega_on	Female	2715,73	289,998	Varianzen sind gleich	4,903	0,696
	Male	3016,2	728,825	Varianzen sind nicht gleich		0,708
Timequ_off	Female	3156,36	638,197	Varianzen sind gleich	6,552	0,297
	Male	4972,89	1706,887	Varianzen sind nicht gleich		0,342
Timega_off	Female	3870,87	1259,407	Varianzen sind gleich	0,477	0,66
	Male	4693,4	1347,54	Varianzen sind nicht gleich		0,661
Timequ_on	Female	2975,24	412,388	Varianzen sind gleich	2,347	0,382
	Male	3795,4	849,647	Varianzen sind nicht gleich		0,401
Prop_ON	Female	0,5594	0,08744	Varianzen sind gleich	0,022	0,374
	Male	0,6687	0,0792	Varianzen sind nicht gleich		0,365
Prop_OFF	Female	0,4519	0,07862	Varianzen sind gleich	0	0,03
	Male	0,6995	0,06813	Varianzen sind nicht gleich		0,027

Tabelle 16: Deskriptive Statistik der Variablen abhängig vom Geschlecht der Probanden

Female: weibliche Probandinnen, Male: männliche Probanden

6.8 Auswertung der Ergebnisse des PANAS Test

A.) Testung auf Normalverteilung:

	PosiON	PosiOFF	NegaON	NegaOFF
Kolmogorov-Smirnov-Z	,603	,821	1,228	,936
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,861	,510	,098	,345

Tabelle 17: Test auf Normalverteilung der Ergebnisse des PANAS Tests

PosiON: Positiver Punktwert im PANAS Test unter STN DBS on. PosiOFF: Positiver Punktwert im PANAS Test unter STN DBS off. NegaON: Negativer Punktwert im PANAS Test unter STN DBS on. NegaOFF: Negativer Punktwert im PANAS Test unter STN DBS off.

B.) Deskriptive Statistik und Mittelwertsvergleich

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard abweichung
PosiON	14	42	23,00	7,503
PosiOFF	10	43	23,64	7,694
NegaON	10	23	12,81	3,516
NegaOFF	10	19	13,14	3,075

Tabelle 18: Deskriptive Statistik der Ergebnisse des PANAS Tests abhängig von den Stimulationskonditionen STN DBS on vs. off.

PosiON: Positiver Punktwert im PANAS Test unter STN DBS on. PosiOFF: Positiver Punktwert im PANAS Test unter STN DBS off. NegaON: Negativer Punktwert im PANAS Test unter STN DBS on. NegaOFF: Negativer Punktwert im PANAS Test unter STN DBS off.

	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	Sig. (2-seitig)
	unteren	Obere		
PosiON - PosiOFF	-3,775	1,204	-1,077	0,294
NegaON - NegaOFF	-1,663	,806	-,724	0,477

Tabelle 19: Mittelwertsvergleich mittels T-Test der Ergebnisse des PANAS Test abhängig von den Stimulationskonditionen STN DBS on vs. off

PosiON: Positiver Punktwert im PANAS Test unter STN DBS on. PosiOFF: Positiver Punktwert im PANAS Test unter STN DBS off. NegaON: Negativer Punktwert im PANAS Test unter STN DBS on. NegaOFF: Negativer Punktwert im PANAS Test unter STN DBS off.

6.9 Auswertung und Ergebnisse des UPDRS III

A.) Testung auf Normalverteilung.

	Med/Stim on/on	Med/Stim off/off	Med/Stim off/on
Kolmogorov-Smirnov-Z	,721	,616	,627
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,675	,842	,827

Tabelle 20: Testung auf Normalverteilung der Ergebnisse des UPDRS

Med/Stim on/on: Proband mit STN DBS und nach Gabe von 200mg Levodopa. Med/Stim off/off: Probanden ohne STN DBS und ohne medikamentöse Therapie seit 24h. Med/Stim off/on: Probanden mit STN DBS und ohne Einnahme der üblichen Medikation seit 24h.

B.) Deskriptive Statistik und Mittelwertsvergleich

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard abweichung
Med/Stim on/on	6	29	15,86	6,136
Med/Stim off/off	13	60	41,14	11,038
Med/Stim off/on	10	35	24,50	7,545

Tabelle 21: Deskriptive Statistik der Ergebnisse des UPDRS III

Med/Stim on/on: Proband mit STN DBS und nach Gabe von 200mg Levodopa. Med/Stim off/off: Probanden ohne STN DBS und ohne medikamentöse Therapie seit 24h. Med/Stim off/on: Probanden mit STN DBS und ohne Einnahme der üblichen Medikation seit 24h.

	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	Sig. (2-seitig)
	untere	obere		
Med/Stim on/on - Med/Stim off/off	-29,652	-20,894	-12,002	,000
Med/Stim on/on - Med/Stim off/on	6,484	10,789	8,343	,000
Med/Stim off/on - Med/Stim off/off	-20,599	-12,674	-8,732	,000

Tabelle 22: Mittelwertvergleich mittels T-Test der Ergebnis des UPDRS III

Med/Stim on/on: Proband mit STN DBS und nach Gabe von 200mg Levodopa. Med/Stim off/off: Probanden ohne STN DBS und ohne medikamentöse Therapie seit 24h. Med/Stim off/on: Probanden mit STN DBS und ohne Einnahme der üblichen Medikation seit 24h.

6.10 Fragebogen: Punding bei M. Parkinson

Name:

Datum:

Bitte beantworten Sie alle Fragen, so ausführlich wie möglich.

1. Haben Sie irgendwelche Hobbys oder Zeitvertreibe? (Wenn ja, wann haben Sie sich dafür zuerst interessiert?)
2. Wie fühlen Sie sich, wenn Sie dem Hobby nachgehen, oder warum gehen Sie diesem Zeitvertreib nach?
3. Finden Sie ihr Hobby beruhigend oder faszinierend?
4. Führen Sie es aus Besessenheit, Angst oder Beunruhigung aus?
5. Wie viele Stunden am Tag verbringen Sie mit ihrem Hobby?
6. Verbringen Sie manchmal überdurchschnittlich viel Zeit damit?
7. Gehen Sie ihrem Hobby nach, wenn Sie nachts nicht schlafen können?
8. Haben Sie schon mal eine ganze Nacht deshalb nicht geschlafen?
9. Lassen Sie sich leicht ablenken, wenn Sie ihrem Hobby nachgehen?
10. Wie fühlen Sie sich, wenn man sie dabei unterbricht? (Werden Sie wütend oder aufgeregt? Kommen Sie ins „OFF“?)
11. Interessieren Sie sich für ihr Hobby nur im „ON“ oder sowohl im „ON“ und im „OFF“?
12. Sind Sie sehr unordentlich, wenn sie ihrem Hobby nachgehen?
13. Fällt es Ihnen schwer, Projekte bis zum Schluss durchzuführen?
14. Wie viele Stunden am Tag verbringen Sie mit folgenden Tätigkeiten:
 - Putzen/Aufräumen
 - Heimwerken
 - Gartenarbeit
 - Sammeln
 - Reparieren/Zerlegen/Auseinandernehmen von Gegenständen, z.B. PC, Fernseher, Radio, Apomorphinpumpe etc. (Können Sie diese wieder zusammensetzen?)

- Sortieren, z.B. Papiere, Schubladen, Taschen
 - Vor dem Computer
 - Welchen Beruf üben Sie aus/haben Sie ausgeübt? Sind Sie berentet und wenn ja, warum?
15. Benutzen Sie Bedarfsmedikation? (Wenn ja, wie oft am Tag? Nehmen Sie diese schon mal nach 23 oder vor 6 Uhr?)
16. Wie viele Stunden schlafen Sie jede Nacht im Schnitt? (Wenn Sie nicht schlafen können, stehen Sie manchmal auf um ihrem Hobby nachzugehen?)
17. Geben Sie überdurchschnittlich viel Geld für ihr Hobby aus oder für unnötige Sachen bezüglich ihres Hobbys?
18. Spielen oder wetten Sie (um Geld)? Haben Sie schon mal gespielt und dabei zuviel Geld verloren?
19. Hat sich Ihre Libido seit Einnahme ihrer Anti-parkinson Medikation geändert?

Deutsche Überetzung des Punding Fragebogens nach:

Evans, A. H. *et al.* Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord.* 19, 397–405 (2004)

Für die Unterstützung bei dieser Doktorarbeit bedanke ich mich besonders bei Herrn Univ. Prof. Dr. med Alfons Schnitzler. Seine herausragende fachliche Kompetenz, seine motivierende Worte und seine konsequente Betreuung waren wesentliche Grundlage für die Fertigstellung dieser Arbeit. Ebenfalls danke ich für die Bereitstellung der Materialien zur Datenerhebung.

Besonderer Dank gilt selbstverständlich den Patientinnen und Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Lars Wojtecki, Frau Dipl.-psych. Saskia Elben und Frau Marika Biernat.

Für die hervorragende Kooperation danke ich Herrn Prof. Dr. Robert Rogers.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Köln 21.04.2014

Birgit Elisabeth Wielenberg