

**Aus dem Institut für klinische Neurowissenschaften
und medizinische Psychologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler**

***Reversal Learning* bei Patienten mit Morbus Parkinson
unter Therapie mit tiefer Hirnstimulation**

-

Elektrophysiologie und Verhalten

Dissertation

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

vorgelegt von

Matthias Boschheidgen

2021

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD Dr. med. Lars Wojtecki

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Jan Vesper

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Assessment of Metacognition and Reversal Learning in

Parkinson's Disease : Preliminary Results

Carlos Trenado, Matthias Boschheidgen, Julia Rübenach, Karim N'Diaye, Alfons Schnitzler, Luc Mallet, Lars Wojtecki, Frontiers of Human Neuroscience, 2018

Oscillatory coupling of the subthalamic nucleus in obsessive compulsive disorder

Lars Wojtecki, Jan Hirschmann, Saskia Elben, Matthias Boschheidgen, Carlos Trenado, Jan Vesper and Alfons Schnitzler, Brain, 2018

I. Zusammenfassung

Sowohl die medikamentöse Behandlung mit Dopamin als auch die Behandlung mittels tiefer Hirnstimulation sind bekanntermaßen erprobte und wirkungsvolle Optionen zur Behandlung von Morbus Parkinson mit positivem Effekt auf die motorische Funktion (Groiss et al., 2009). Ihr Einfluss auf die Impulskontrolle und ihr genauer Wirkungsmechanismus bleiben allerdings unklar und sind aktuell Ziel wissenschaftlicher Arbeit. Impulskontrolle bedeutet in diesem Zusammenhang die Fähigkeit, eine Handlung zu unterdrücken und erst dann durchzuführen, wenn eine vernünftige Motivation vorliegt.

Flexibilität in Bezug auf Impulskontrolle beschreibt den Entscheidungsprozess, der auf Basis der vorliegenden Evidenz zu verschiedenen Ergebnissen führen kann und nicht durch einen pathologischen Impuls beeinflusst wird.

Um die Flexibilität im Verhalten von Patienten mit Morbus Parkinson zu untersuchen, wurden in der Vergangenheit wiederholt verschiedene Tasks verwendet, wie beispielsweise der sogenannte *probabilistic reversal learning task*, bei dem sich die Gewinnwahrscheinlichkeiten im Zeitverlauf änderten. Unter Verwendung dieses Tasks konnte gezeigt werden, dass die Fähigkeit zum *reversal learning* allgemein bei Patienten mit Morbus Parkinson beeinträchtigt ist (Peterson et al., 2009) und die Medikation mit L-DOPA die Ergebnisse noch zusätzlich negativ beeinflusst (Swainson et al., 2000; Cools et al., 2001). Funkiewiez et al. untersuchten zusätzlich auch den Effekt von tiefer Hirnstimulation auf das Entscheidungsverhalten im Rahmen eines *Reversal/Extinction-Tasks* mit dem Ergebnis einer verbesserten Adaptionfähigkeit, also die Kompetenz zur Anpassung an neue Regeln unter Stimulation (Funkiewiez et al., 2006). Basierend auf diesen Ergebnissen implementierten wir einen *reversal learning task*, der nicht nur isoliert die Fähigkeit der Verhaltensadaption untersuchen sollte, sondern zusätzlich noch metakognitive Aspekte miteinbezieht. Metakognition beschreibt dabei einen strukturierten Prozess bei Entscheidungen, bei denen die Handelnden ihre Entscheidungen im Rahmen eines aktiven, kognitiven Prozesses bewusst treffen und z.B. die Sicherheit bezüglich ihrer Entscheidung einschätzen können. Im Rahmen unserer Studie konnte gezeigt werden, dass tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus (STN) bei Patienten mit Morbus Parkinson in unserem Versuch keinen Effekt auf die Fähigkeit des *Reversal Learning* hat. Die Fähigkeit zur Metakognition war durch die Stimulation ebenso nicht beeinträchtigt. Auch die während der Aufgabe mittels Elektroenzephalographie gemessene elektrische Aktivität des Gehirns zeigte keine relevanten Differenzen in den verschiedenen Frequenzspektren. In der Zukunft könnte interessant sein, postoperative LFP-Ableitungen aus dem STN während der Bearbeitung eines Tasks mit metakognitiver Komponente zu gewinnen. So könnten weitere Effekte der Entscheidungsfindung und deren Modulation durch STN-Aktivität untersucht werden.

I. Abstract

L-DOPA and Stimulation of the subthalamic nucleus (STN-Stimulation) are common treatments for Parkinson's Disease (PD) with positive effects on motor function. (Groiss et al., 2009). The influence on behaviour and impulse control are less well understood and remain a goal of current studies. Impulse control in this context means the ability to avoid an action until there is enough evidence to be absolutely convinced. To examine flexibility and behaviour in PD patients, several studies used a probabilistic reversal learning task. Flexibility in relation to impulse control describes a decision-making-process which is based only on evidence and not on pathologic impulses. In the task, there are fixed reward contingencies which change from time to time after reaching a specific reversal criterion. Peterson et al. could show that the ability of reversal learning is impaired in Parkinson's disease (Peterson et al., 2009). Furthermore, there is a negative influence on RL due to medication with L-DOPA (Swainson et al., 2000; Cools et al., 2001). It could be shown that reversal learning in general is impaired in patients suffering from PD (Peterson et al., 2009) and that medication with L-DOPA has additionally a bad influence on individual performance (Swainson et al., 2000; Cools et al., 2001). Funkiewiez et al. analyzed the effect of DBS on decision making, implementing a reversal/extinction-task. They found a significant improvement of adaption under STN-DBS (Funkiewiez et al., 2006). Adaption in this case describes the ability to modify decisions after implementing new rules.

Based on these results we designed a reversal learning task with implemented self-assessment of confidence which cannot only assess behavioural adaption but also detect metacognitive aspects. Metacognition means a process of decision-making, where the person makes their decision in an active and conscious process and where they are potentially able to assess their own level of confidence regarding their choice.

Our results revealed no major effects of STN-DBS in PD patients on RL parameters, self-assessment, or metacognitive skills. Electroencephalographic activity did not reveal significant differences in power for different frequencies. For further studies it could be interesting to record postoperative LFP-Data from STN while patients perform a behavioural task with metacognitive assessment. So, we could gain more information about the role of STN in decision making process.

II. Abkürzungsverzeichnis

ANOVA:	<i>analysis of variance</i>
AUC:	<i>area under the curve</i>
BDI:	<i>Beck's Depression Inventory</i>
DBS:	<i>deep brain stimulation</i>
cCT:	cranielle Computertomographie
EEG:	Elektroenzephalographie
Hz:	Hertz
ICA:	independent component analysis
IPS:	idiopathisches Parkinsonsyndrom
LFP:	<i>local field potentials</i>
LRRK:	<i>leucin rich repeat kinase</i>
L-DOPA:	Levodopamin
MAO-B:	Monoaminoxidase B
MDRS:	<i>Mattis Dementia Rating Scale</i>
MEG:	Magnetenzephalographie
mPFC:	<i>medial prefrontal cortex</i>
MPTP:	Methylphenyltetrahydropyridin
MRT:	Magnetresonanztomographie
MS:	Multiple Sklerose
OCD:	<i>obsessive compulsive disorder</i>
PANAS:	<i>positive and negative affect schedule</i>
PD:	<i>Parkinson's Disease</i>
RL:	<i>reversal learning</i>
RT:	<i>response time</i>
SD:	<i>standard deviation</i>
SDT:	<i>signal detection theory</i>
SMC	<i>supplemental motor cortex</i>
SNCA:	Synuclein alpha
SNpc:	Substantia nigra pars compacta
STN:	<i>Subthalamic Nucleus</i>
STN-DBS:	<i>Subthalamic Nucleus deep brain stimulation</i>
UPDRS:	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>

III. Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Überblick	1
1.2 Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie und Ätiologie.....	2
1.2.1 Definition von Morbus Parkinson	2
1.2.2 Epidemiologie des Morbus Parkinson	2
1.2.3 Pathophysiologie des Morbus Parkinson	3
1.2.4 Ätiologie des Morbus Parkinson	6
1.3 Typische Klinik, Diagnostik und Therapie	7
1.3.1 Klinik.....	7
1.3.2 Diagnostik.....	8
1.3.3 Therapie	10
1.4 Neuromodulation, das TYMON-Projekt und Ziele der Arbeit	14
1.4.1 Corticale Netzwerke zur Modulation von Entscheidungsverhalten	14
1.4.2 Das TYMON-Projekt	17
1.4.3 Hypothesen und Ziele der Arbeit	20
2 Material und Methoden.....	28
2.1 Patienten	28
2.2 Unified Parkinson Disease Rating Scale	31
2.3 Reversal Learning Paradigm	33
2.4 Datenanalyse.....	36
2.5 Parameter	36
2.6 Metakognition.....	38
2.7 EEG-Messungen	40
2.8 EEG-Analyse	41
3. Ergebnisse	45
3.1 Stimulation	45
3.2 Reversal Learning Parameter	46
3.3 Metakognitive Parameter	50
3.4 EEG-Daten	54
4 Diskussion	58
4.1 Effekte der DBS auf das Reversal Learning.....	58
4.2 Effekte der DBS auf die Selbsteinschätzung und Metakognition	61
4.3 Elektrophysiologische Korrelate.....	63
4.4 Limitationen der Studie.....	65
4.5 Schlussfolgerung im Hinblick auf die Zielsetzung.....	66
Literaturverzeichnis.....	68

1 EINLEITUNG

1.1 ÜBERBLICK

James Parkinson beschreibt die Auswirkungen der nach ihm benannten Krankheit in seiner Publikation „*an essay on the shaking palsy*“ (1817) wie folgt: „*Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.*“ (Parkinson, 1817). Parkinson schildert die motorischen Effekte treffend und auch heute noch würde man die motorische Symptomatik ähnlich beschreiben. Doch die Erkrankung geht über diesen motorischen Aspekt hinaus. Viele Studien haben vor allem in den vergangenen zwei bis drei Jahrzehnten gezeigt: Auch Veränderungen von Persönlichkeit und Intellekt treten bei Patienten mit Morbus Parkinson auf und es sind gerade diese Symptome, die nur schwer zu behandeln sind. Auch wenn die klassische Trias aus Rigor, Tremor und Akinese heute noch zu den offensichtlichsten Zeichen der Parkinson-Krankheit gehören, wollen wir einen Blick auf Effekte im Bereich Kognition und Verhalten werfen.

1.2 DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE, PATHOPHYSIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE

1.2.1 DEFINITION VON MORBUS PARKINSON

Unter dem Begriff Parkinson ist eine Vielzahl verschiedener Syndrome zusammengefasst. Zunächst einmal versteht man hierunter die Kombination aus dem Kardinalsymptom Hypokinese plus ein weiteres Symptom aus der Trias Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität. Weiterhin unterscheidet man das idiopathische Parkinsonsyndrom, welches Bestandteil unserer Forschung war, von atypischen Parkinsonsyndromen wie der Multisystematrophie, der progressiven paranukleären Blickparese und als dritte Gruppe sekundäre, d.h. medikamenten- oder umweltinduzierte Parkinsonsyndrome (Cutsforth-Gregory, Boeve, & Josephs, 2015; Litvan et al., 2003). Gegenstand dieser Dissertation soll vornehmlich das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) sein, auf das ich im Folgenden weiter eingehen möchte. Dieser klassische Morbus Parkinson lässt sich weiter in drei verschiedene Typen unterteilen, die sich klinisch unterschiedlich manifestieren können. Hier gibt es den Tremor-Dominanz-Typ, einen akinetisch-rigiden Typ und schließlich einen Äquivalenztyp, bei dem alle typischen Parkinsonsymptome gleichzeitig auftreten.

1.2.2 EPIDEMIOLOGIE DES MORBUS PARKINSON

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist nach wie vor die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der

Alzheimer Erkrankung. Relativ neue Berechnungen ergaben eine Inzidenz von 14 pro 100.000 Einwohnern und sogar eine Inzidenz zwischen 140 und 160 pro 100.000 Einwohnern ab einem Alter von 65 Lebensjahren (Ascherio & Schwarzschild, 2016; Hirtz et al., 2007). Die Prävalenz liegt insgesamt wohl zwischen 100 und 300 pro 100.000 Einwohnern, wobei diese im höheren Alter wohl deutlich auf Werte von ca. 900 pro 100.000 Einwohnern zunimmt (Nerius, Fink, & Doblhammer, 2016; Wirdefeldt, Adami, Cole, Trichopoulos, & Mandel, 2011). Untersuchungen, die die Geschlechterverteilung bei IPS untersuchten, fanden eine leicht erhöhte Prävalenz für das männliche Geschlecht. Dies gilt allerdings wohl eher für unsere westliche Gesellschaft und war nicht in allen Studien reproduzierbar (Taylor, Cook, & Counsell, 2007). Ohne Zweifel lässt sich das IPS als eine Erkrankung des Alters bezeichnen. In Anbetracht des Wandels der Altersstruktur in der Bevölkerung, wird es uns auch in Zukunft vor große Herausforderungen stellen.

1.2.3 PATHOPHYSIOLOGIE DES MORBUS PARKINSON

Ursächlich für die Symptomatik des Morbus Parkinson ist in erster Linie die Degeneration dopaminerger Neurone in der pars compacta der substantia nigra, die entscheidend für die Modulation der Entstehung von Bewegung in den Basalganglien ist. Dopaminerge Neurone der SNpc wirken direkt auf das Putamen und haben dort zwei unterschiedliche Funktionen. Gabaerge Neurone des Putamens, die direkt auf den Globus pallidus internus wirken, exprimieren D1-Dopaminrezeptoren, die eine erregende Wirkung auf das Neuron nehmen. Diese Neurone sind Teil des *direct pathways*, der motorikfördernd wirkt. Gabaerge Neurone, die zum Globus pallidus externus

projizieren, exprimieren hingegen D2-Dopaminrezeptoren, die eine hemmende Wirkung auf das Neuron haben. Diese sind Teil des *indirect pathways*, der wiederum über den STN auch zum Globus pallidus internus führt. Dieser *indirect pathway* hat eine motorikhemmende Wirkung (vgl. Abb. 1). Kommt es im Rahmen der Neurodegeneration bei Morbus Parkinson nun zu einem Dopaminmangel an eben diesen Rezeptoren, wird der direkte Weg weniger erregt und der indirekte Weg weniger gehemmt, was schlussendlich zu einer verminderten und verlangsamten motorischen Erregungsbildung und damit zum Symptom der Bradykinese führt. Hauptauslöser dieser Hemmung ist dabei die gesteigerte Aktivität im STN und Globus pallidus internus/ Substantia nigra pars reticularis, die zu einer Inhibition von motorischen Kerngebieten in Thalamus und Hirnstamm führt. (s. Abb. 1) (Albin, Young, & Penney, 1989; J. A. Obeso et al., 2008; Thomas Wichmann, 2007). Histologisches Korrelat des IPS ist neben dem Zelluntergang in der Substantia nigra, der auch mit einer Entfärbung einhergeht, das Vorhandensein von Lewy-Körperchen, die hauptsächlich aus dem Protein SNCA bestehen. In experimentellen Versuchen konnte gezeigt werden, dass SNCA durchaus eine neurotoxische Wirkung hat, wenn es akkumuliert, und somit auch einen Beitrag zum Untergang der Neurone leistet. Auf der anderen Seite spielt das Protein bei Gesunden wohl eine Rolle im Dopaminstoffwechsel. Der genaue Prozess und die Wirkung des Proteins bei Patienten mit IPS bleibt jedoch unklar.

Die Lewy-Körperchen lassen sich aber nicht nur in der substantia nigra, sondern auch in vielen anderen Teilen des zentralen sowie des peripheren Nervensystems nachweisen. Dieser Prozess der Ansammlung von Lewy-Körperchen und Lewy-Neurites findet meist schon lange vor der klinischen Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms statt. So

findet man derartige Läsionen zum Beispiel auch in Kerngebieten des Hirnstamms (N. glossopharyngeus, N. vagus), dem Raphe-Kern und Teilen der Formatio reticularis. Bei Fortschreiten der Erkrankung breiten diese sich dann auch auf den Neokortex aus (Braak et al., 2003). Braak und Kollegen stellten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der Verteilung der Lewy-Körperchen in sechs Stadien und der Schwere der klinischen Symptomatik dar. So konnten sie vor allem bei weitreichendem Befall in den Stadien 5 und 6 auch eine schwere kognitive Beeinträchtigung und ein Rückgang der intellektuellen Fähigkeiten beobachten.

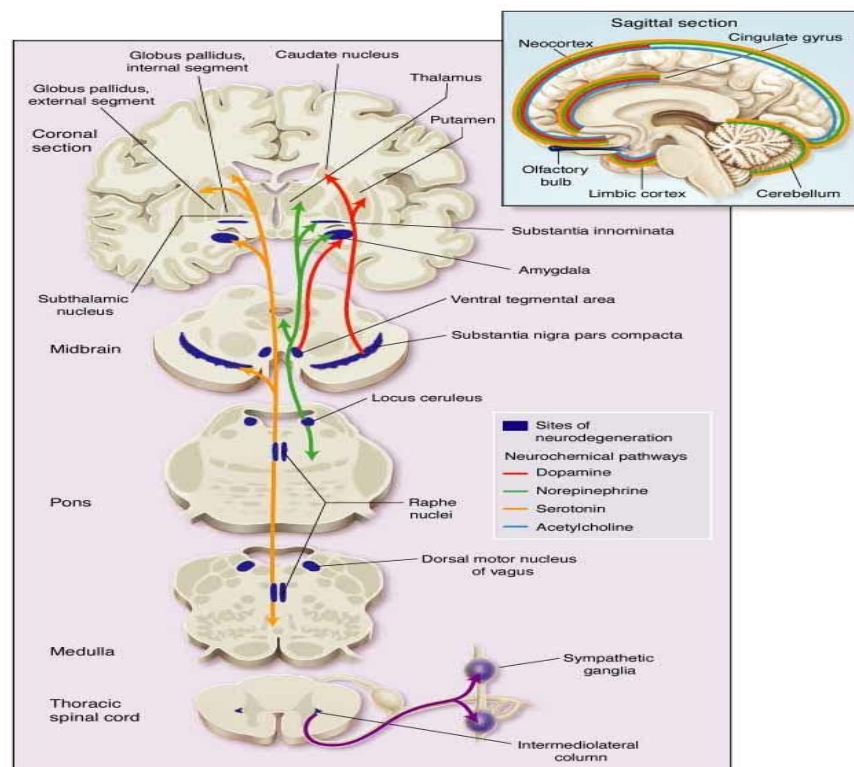


Abb.1: Neuronale Schleifen und ihre Transmitter

Reproduced with permission from (Lang & Lozano, 1998), Copyright Massachusetts Medical Society.

Als Ursache für die Entstehung dieser Lewy-Körperchen werden verschiedene Prozesse diskutiert. So werden lysosomale und proteasomale Ursachen, mitochondriale Defekte, oxidativer

Stress und Neuroinflammation erörtert. Auch eine Dysfunktion des Eisenstoffwechsels mit anschließender Akkumulation von Eisen in Zellen der substantia nigra kann ein möglicher Hintergrund sein.

1.2.4 ÄTIOLOGIE DES MORBUS PARKINSON

Die Ätiologie des Morbus Parkinson ist bis heute nicht hinreichend geklärt, obwohl sie Gegenstand einer Vielzahl von Studien ist. Bei genetischer Betrachtung können vor allem Mutationen im SNCA-Gen, welches für das SNCA codiert, sowie im LRRK2-Gen (*leucin-rich-repeat-kinase-2*) auftreten. Diese können auch im Rahmen einer familiären Vererbung auftreten, vor allem bei *early-onset-Syndromen*, die sich vor dem 40. Lebensjahr manifestieren. Dennoch lassen sich nur 25% der Parkinsonsyndrome auf eine genetische Komponente zurückführen, 75% hingegen treten sporadisch auf (Hague, Klaffke, & Bandmann, 2005; Halliday & McCann, 2008; Kumar, Djarmati-Westenberger, 2011; Polymeropoulos et al., 1996).

Neben einer genetischen Beteiligung können auch diverse Umwelteinflüsse wie Pestizide oder MPTP und Lebensstilfaktoren wie Koffein und Tabak eine Rolle spielen. Eine multifaktorielle Genese ist dabei wahrscheinlich. Definitiv haben jedoch das Alter und das Geschlecht des Patienten einen Einfluss.

1.3 TYPISCHE KLINIK, DIAGNOSTIK UND THERAPIE

1.3.1 KLINIK

Das Bild des typischen Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom ist vor allem durch eine Verlangsamung von Bewegung und deren Initiation (Bradykinese), einem erhöhten Muskeltonus (Rigor), eines Ruhetremors mit einer Frequenz von 4-6Hz (Tremors) sowie einer verminderten Stabilität der Haltung (posturale Instabilität) gekennzeichnet. Diese vier Symptome werden auch als Kardinalsymptome der Parkinsonkrankheit bezeichnet. Für eine Diagnose des IPS muss auf jeden Fall die Bradykinese sowie eines der drei weiteren Symptome vorhanden sein (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992). Sehr auffällig ist unter anderem das Gangbild der Patienten. Die Schrittlänge ist häufig stark reduziert, bei der Drehung um 180° werden häufig mehrere kleine Schritte benötigt und das Mitschwingen der Arme ist vermindert. Die Körperhaltung ist meist gekrümmt und stark vorneüber gebeugt. Weitere Symptome, die sich auf die Bradykinese zurückführen lassen, sind beispielsweise eine verminderte Mimik des Gesichts, eine verlangsamte Sprache und eine verkleinerte Handschrift. Vor allem im fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung kann auch ein sogenanntes *Freezing* auftreten, bei dem Patienten für kurze Zeit erstarren.

Der degenerative Prozess beschränkt sich jedoch nicht nur auf seine motorische Komponente; es sind eine Vielzahl von weiteren Symptomen, die sich schon ab dem Beginn der Erkrankung manifestieren können. So kann im Rahmen des Morbus Parkinson beispielsweise schon früh eine Hyposmie oder Anosmie auftreten, im Verlauf können auch vegetative

Störungen wie Obstipation, Impotenz oder Hypersalivation sowie psychologische Symptome wie Depression, kognitive Verlangsamung und Demenz hinzukommen.

1.3.2 DIAGNOSTIK

Als Goldstandard bei der Diagnose gilt die Kombination von klinischem Bild und pathologischem Korrelat. Da eine histologische Untersuchung aber erst post mortem möglich ist, müssen sich Spezialisten auf eine klinische Diagnose verlassen, die durch eine Reihe von bildgebenden Verfahren und Tests vereinfacht werden kann. Leitfaden für die klinische Diagnose sind beispielsweise die *UK Parkinson's disease society brain bank clinical diagnosis criteria*. (Tab.1) Diese setzen einerseits eine Bradykinese voraus, die begleitet wird von einem der drei weiteren Kardinalsymptome gesteigerte Rigidität, Ruhetremor und/oder posturale Instabilität. Im Übrigen finden sich eine Reihe von fakultativen Befunden, die das Vorhandensein eines IPS unterstützen, so zum Beispiel ein einseitiges Einsetzen der Symptomatik oder ein Ansprechen auf Levodopa (Hughes et al., 1992). Des Weiteren sollte immer auch eine genaue Anamnese des Patienten bezüglich familiärer Vorgeschichte, Vorerkrankungen, Lebensstil und möglicher Expositionen erfolgen. Bildgebende Verfahren können die Diagnose eines IPS zusätzlich erleichtern. So können CCT und MRT beispielsweise Differentialdiagnosen wie Hydrocephalus, kleinere Infarkte oder spezifische Atrophien, die für ein atypisches Parkinsonsyndrom sprechen, ausschließen. Auch nuklearmedizinische Verfahren, wie der DaTSCAN, bei dem ein Mangel von Dopamintransportern dargestellt wird, oder eine Positronen-Emissions-Tomographie können Hinweise auf ein

Vorliegen eines IPS geben. Ein weiteres medizinisches Testverfahren bietet die Erfassung des *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (vgl. Abb. 2). Dieser erfasst Symptome in den vier Kategorien kognitive Funktion, Aktivitäten des alltäglichen Lebens, motorische Funktion und Komplikationen. Insbesondere im Bereich der Motorik wird der Score vor und nach Gabe von löslichem L-DOPA erfasst und standardisiert bewertet und gibt so einen Hinweis auf die Wirkung von Dopamin, welches ebenfalls ein Kriterium für das Vorliegen eines IPS darstellt. Sollte es nach dem Tod des Patienten zu einer Obduktion kommen, finden sich zusätzlich zu diesem klinischen Bild Ablagerungen des SNCA sowie eine Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta. (Berg et al., 2014; Hughes et al., 1992).

Einschluss Kriterien	Ausschluss Kriterien	Unterstützende Kriterien
Bradykinese (obligat)	vorangegangene Schlaganfälle mit schrittweiser Steigerung der Symptomatik	einseitiger Beginn
plus	vorangegangene wiederholte Kopfverletzung	Ruhetremor besteht
einer der drei Symptomtrias aus:	vorangegangene Enzephalitis	Fortschreiten der Erkrankung
1. Rigidität	okulogyre Krise	persistierende Asymmetrie, die die zuerst betroffene Seite stärker beeinflusst
2. Ruhetremor 4-6 Hz	Behandlung mit Neuroleptika unter Einsetzen der Symptome	sehr gute Reaktion auf L-DOPA
3. posturale Instabilität	mehr als ein betroffener Verwandter	schwere L-DOPA-induzierte Chorea
	andauernde Remission	Levodopa Antwort für mehr als 5 Jahre
	bestehend einseitige Symptomatik nach 3 Jahren	Mindestens 10 Jahre klinischer Verlauf
	supranukleäre Blickparese	
	Kleinhirnzeichen	
	frühe und schwere autonome Beteiligung	
	frühe und schwere Demenz	
	Babinski-Zeichen	
	Hirntumor oder Hydrocephalus im CT	
	negative L-DOPA-Antwort	
	MPTP-Kontakt	

Abb. 2: UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnosis criteria

1.3.3 THERAPIE

Da es nach wie vor keine kausale Therapie des Morbus Parkinson gibt, muss man sich mit einer symptomatischen Therapie zufriedengeben. Deren Grundstein bildet normalerweise die medikamentöse Behandlung des Dopaminmangels. Hier stehen eine ganze Reihe von Substanzen zur Verfügung. Aufgabe des behandelnden Arztes ist es, eine auf den Patienten ausgerichtete, wirksame Therapie zu finden, die sowohl eine ausreichende Behandlung der Symptome berücksichtigt, aber auch schon mögliche Langzeitnebenwirkungen in Betracht zieht.

Als potentestes Medikament zur Behandlung der Erkrankung gilt L-DOPA, das den natürlichen Vorläufer des Dopamins darstellt und nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke zu Dopamin umgesetzt wird. Man gibt es in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer, der eine Verstoffwechselung in peripheren Kompartimenten hemmt und somit die Konzentration im zentralen Nervensystem erhöht. Trotz seiner unumstrittenen Wirksamkeit hat L-DOPA auch deutliche Nachteile in der Behandlung. So kann es direkt nach der Einnahme zu Übelkeit und Erbrechen führen. Aber vor allem die langfristigen Nebenwirkungen sind nicht zu unterschätzen. Patienten, die über lange Zeiträume mit L-DOPA behandelt wurden, entwickelten im Laufe der Zeit Dyskinesien und sogenannte Fluktuationen. Dyskinesien beschreiben dabei eine Phase der starken Überbeweglichkeit mit unwillkürlichen Muskelbewegungen, die vom Patienten als sehr störend wahrgenommen werden. Fluktuationen bezeichnen einen verspäteten Wirkungseintritt oder einen verfrühten Wirkungsabfall des Dopaminspiegels mit sogenannten on/off-Phänomenen. Hierbei spielen vor allem eine Übersättigung der

Rezeptoren, eine raschere Verstoffwechselung sowie der fortschreitende Zelluntergang dopaminerger Neurone eine Rolle. Auch kommt es im Rahmen der pulsatilen Stimulation zu Umbauvorgängen in der Postsynapse, die ebenfalls ursächlich für Fluktuation sind. Der Dopaminspiegel kann nicht mehr über längere Zeiträume konstant gehalten werden. Diese Symptomatik, die bei einer Vielzahl von Patienten nach 10 Jahren Behandlung mit L-DOPA auftritt, wird auch als L-DOPA-Langzeitsyndrom bezeichnet.

Besonders aus diesem Grund ist es mittlerweile Standard, vor allem jüngere Patienten oder neu diagnostizierte Fälle nicht unbedingt sofort mit L-DOPA zu versorgen, um dann im späteren Verlauf eine wirksame Option zu behalten. Als potente Alternative stellen sich dabei sogenannte Dopamin-Agonisten wie zum Beispiel die Wirkstoffe Pramipexol oder Cabergolin dar. Diese müssen nicht erst von den Neuronen aufgenommen und verstoffwechselt werden, sondern wirken direkt am Rezeptor der Postsynapse (Wojtecki, Südmeyer, & Schnitzler, 2007). Weitere Möglichkeiten der medikamentösen Therapie bieten MAO-B-Hemmstoffe wie Rasagilin oder Selegilin, die den Abbau von Dopamin im synaptischen Spalt verlangsamen, Anticholinergika, die allerdings sehr viele Nebenwirkungen aufweisen, Amantadin und Apomorphin als weiterer Dopamin-Agonist. Im fortgeschrittenen Stadium kann auch über den Einsatz einer L-DOPA-Pumpe nachgedacht werden, die kontinuierlich Apomorphin in den Gastrointestinaltrakt abgibt.

Eine weitere wirksame Option für die Therapie des fortgeschrittenen IPS ist die Tiefe Hirnstimulation (*Deep Brain Stimulation*, DBS). Sie hat sich in den vergangenen Jahren verbreitet und ist zu einer CE-zertifizierten Behandlungsoption

für die fortgeschrittene Erkrankungsphase geworden. Als Zielstrukturen für die Elektroden kommen sowohl der STN als auch der Globus pallidus internus in Frage. Ziel des Eingriffs ist es, mittels Hochfrequenzstimulation eine Modulation der pathologisch veränderten Oszillation des STN-Netzwerks herbeizuführen. Die genaue Wirkung der Tiefen Hirnstimulation ist aber weiterhin ungeklärt. McIntyre und Kollegen vermuten am ehesten eine Modulation von Netzwerken, die im Rahmen des IPS zu einer vermehrten Aktivierung der indirekten Basalganglienschleife führen und durch die Stimulation unterdrückt werden (McIntyre, Savasta, Walter, & Vitek, 2004). Ein weiteres wichtiges Netzwerk, dem eine Rolle bei der Modulation durch STN-DBS zugesprochen wird, ist der *hyperdirect pathway*. Der STN empfängt neben Signalen aus dem Striatum auch direkte Informationen aus dem Cortex und insbesondere aus frontalen Regionen wie dem Motor-Cortex (M1) oder dem *supplementary motor cortex* (SMC). Dieser Signalweg hat eine äußerst starke stimulierende Wirkung und projiziert direkt auf den Globus pallidus internus unter Umgehung des Striatums. (Nambu, Tokuno, & Takada, 2002) Durch den Untergang der dopaminergen Neurone in der substantia nigra kommt es zu einem Ungleichgewicht der verschiedenen Signalwege und zu einem unkoordinierten Feuern der Neurone im STN und im Cortex. Durch die Hochfrequenzstimulation im STN können diese Schleifen moduliert werden. Ein weiterer Effekt der Stimulation des STN ist die Unterdrückung von β -Aktivität. Dies ist insofern interessant, als dass bei Patienten mit Morbus Parkinson eine erhöhte β -Aktivität in den Basalganglien zu beobachten ist. (Abbasi et al., 2018).

Patienten, die für eine Implantation in Frage kommen, müssen allerdings bestimmten Kriterien entsprechen. So sollte noch

immer ein Ansprechen auf L-DOPA vorhanden sein, auch wenn mittlerweile schon Wirkfluktuationen auftreten. Dieser Zustand wird auch als L-DOPA-Langzeitsyndrom bezeichnet. Symptome dieser Erscheinung lassen sich in eine motorische und eine nicht-motorische Fraktion unterteilen. Typische motorische Zeichen sind Fluktuationen (*end-of-dose-Akinesie*, *Freezing*) und Dyskinesien, nicht-motorische Zeichen sind beispielsweise Psychosen, Affektstörungen oder Schlafstörungen. Patienten, die für eine Implantation in Frage kommen, sollten eine Erkrankungsdauer >5 Jahre aufweisen und die L-DOPA-Sensibilität sollte im UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) Teil III >33% entsprechen. Weitere Kriterien können ein schwer behindernder Tremor oder Dykinesien sein, die eine Operation auch schon in früheren Krankheitsstadien nötig machen. Darüber hinaus sollte der Patient die Reichweite der Operation vollumfänglich verstehen und sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, der eine Operation ohne große Risiken zulässt. Die wichtigste Voraussetzung ist aber, dass der Patient medikamentös zunehmend therapierefraktär und im alltäglichen Leben erheblich eingeschränkt ist, sodass es zu einer Minderung der Lebensqualität kommt. Kontraindikationen für eine Implantation sind u.a. folgende: nicht-idiopathisches Parkinson-Syndrom, kein Ansprechen auf Levodopa, Demenz, höhergradige Depression, schwerer Hirnschaden. Vorteil der Behandlung ist es, dass man einen dauerhaften Zustand der Unterdrückung der typischen Symptomatik erreicht, ohne dabei Fluktuationen wie unter Medikamenteneinfluss zu entwickeln.

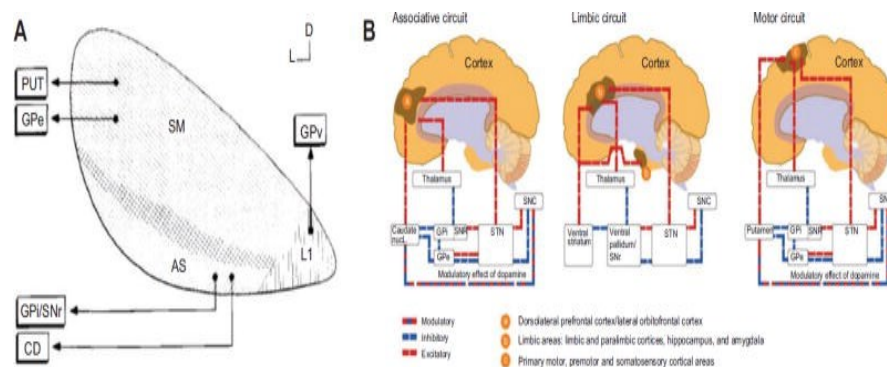
1.4 NEUROMODULATION, DAS TYMON-PROJEKT UND ZIELE DER ARBEIT

1.4.1 CORTICALE NETZWERKE ZUR MODULATION VON ENTSCHEIDUNGSVERHALTEN

Der STN spielt nicht nur eine entscheidende Rolle in der Initiierung motorischer Prozesse sondern auch in der Modulation von Entscheidungsverhalten und Entscheidungsfindung (Michael J Frank, Samanta, Moustafa, & Sherman, 2007). Dafür moduliert er die Verbindungen zwischen ventralem Striatum und frontalen, kortikalen Arealen wie dem medialen präfrontalen Kortex, dem orbitofrontalen Kortex sowie mit limbischen Arealen oder der Amygdala. So haben Patienten mit Läsionen des präfrontalen Kortex und insbesondere des orbitofrontalen Kortex große Schwierigkeiten damit, richtige Entscheidungen zu treffen. Dieses Defizit gilt nicht nur für alltägliche Entscheidungen, sondern konnte auch unter Testbedingungen nachgewiesen werden (Bechara, Damasio, Tranel, & Anderson, 1998; M. J Frank, Scheres, & Sherman, 2007). Der STN besitzt in diesem Zusammenhang so etwas wie eine Stoppfunktion. Er verschafft der handelnden Person Zeit, bis diese sich für eine bestimmte Aktion entschieden hat. Für diese Entscheidung benötigt es ein gewisses Maß an Evidenz und Sicherheit, um auf dieser Basis eine Handlung durchzuführen. Wenn man nun davon ausgeht, dass Entscheidungsfindung über eine neuronale Schleife zwischen STN und präfrontalen sowie limbischen Kortexarealen moduliert wird, dann sollte eine Beeinflussung des STN ebenfalls zu Veränderungen bei Prozessen der Entscheidungsfindung führen (s. Abb. 3). Die Stoppfunktion des STN wäre in diesem Fall nur noch bedingt gegeben und es käme zu einer gesteigerten Impulsivität beim Treffen von

Entschlüsseln, gegebenenfalls auch ohne genügend Evidenz für die Korrektheit. Genau diese Beobachtung wurde in verschiedenen Studien bei Parkinson-Patienten unter Behandlung mit tiefer Hirnstimulation gemacht. So konnte man eine Zunahme der Impulsivität bei Entscheidungen mit großem Konfliktpotential beobachten (Cavanagh et al., 2011; Michael J Frank et al., 2007; Weintraub & Zaghoul, 2013). Des Weiteren tendieren Patienten unter DBS-Behandlung dazu, höhere Risiken einzugehen und sich selbst zu überschätzen (Florin et al., 2013).

Auf der anderen Seite scheinen Patienten mit Zwangsstörungen von einem Effekt der tiefen Hirnstimulation im STN zu profitieren. Hier scheint es eine Überaktivität des ventralen Striatums zu geben, die zu einem wiederkehrenden Drang nach Überprüfung führt. Eine Stimulation im Bereich des STN durchbricht diese pathologische Aktivität und vermindert letztendlich die Symptome der OCD. Dies würde einen gegensätzlichen Effekt der Stimulation bei den verschiedenen Krankheitsbildern erklären.



(Aus: "The role of the subthalamic nucleus in cognition" von David B. Weintraub and Kareem A. Zaghoul)

Abb. 3: Die Rolle des STN in Kognition und Verhalten. Verschiedene Schaltkreise bei der Modulation von Verhalten.

1.4.2 DAS TYMON-PROJEKT

Mit Unterstützung des ERA-NET Neuron (*Network of European Funding for Neuroscience Research*) wurde 2013 das transnationale Forschungsprojekt TYMON gegründet, welches wissenschaftliche Teams aus Frankreich, Deutschland und Portugal zusammenbringt, um die Rolle des STN bei der Entscheidungsfindung und die Pathologie bei Zwangsstörungen genauer zu untersuchen.

DBS ist nicht nur ein geeignetes Verfahren für die Behandlung der Parkinson Krankheit, auch Patienten mit Zwangsstörungen profitieren erheblich von den Effekten der Stimulation (Mallet et al., 2008). Unter Zwangsstörung versteht man das Vorkommen immer wiederkehrender Handlungen oder Gedanken, die von dem Betroffenen zwar als sinnlos oder unangebracht empfunden werden, von denen sie sich aber nicht genügend abgrenzen können, um diese zu unterdrücken. Man unterscheidet hierbei in Zwangshandlungen, wie beispielsweise den immer wiederkehrenden Zwang, sich die Hände zu waschen und Zwangsgedanken, wie beispielsweise das ständige Grübeln, ob die Wohnungstür wirklich verschlossen ist (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2019; Rachman, 2002).

Für die Diagnose einer Zwangsstörung müssen folgende Kriterien vorliegen:

- Dauer der Symptome > 2 Wochen und an den meisten Tagen auftretend
- Zwangsgedanken werden als eigene Gedanken aufgefasst und als unangenehm empfunden

- Die Gedanken kehren regelmäßig in ähnlicher Art und Weise zurück

Mit einer Prävalenz von 2-3% zählt die Zwangsstörung zu einer der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Medikamentös wird in erster Linie mit Serotonin-Reuptake-Inhibitoren behandelt. Erst bei refraktärer Therapie kommt dann auch eine Behandlung mittels DBS in Frage. Bei der Auswahl des Stimulationsortes bestehen für die Zwangsstörung verschiedene Optionen. Eine aktuelle CE-Zulassung sowie eine FDA-Zulassung als *Humanitarian Device Exemption* (HDE) besteht allerdings nur für die Stimulation des vorderen Anteils der Capsula interna sowie des ventralen Striatums und des Nucleus accumbens (L Wojtecki, Klinik, Psychologie, & Hirnstimulation, 2014). Positive Ergebnisse gibt es aber auch für die Stimulation des STN (Mallet et al., 2008). So wird sowohl beim IPS als auch bei Zwangsstörungen (OCD=*obsessive compulsive disorder*) ein Teil des STN stimuliert, auch wenn die genaue Platzierung bei OCD im anterior-ventralen Teil des STN und damit weiter vorne als beim IPS liegt.

Im Rahmen des TYMON-Projekts soll nun mittels eines selbst entwickelten Verhaltensparadigmas getestet werden, inwieweit die Stimulation des STN zur Veränderung von Verhalten führt und ob sich auch bei elektrophysiologischen Ableitungen ein Äquivalent finden lässt. Dazu wird von einer Arbeitsgruppe in Paris ein Kollektiv von Patienten mit Zwangsstörungen (OCD) und vom Düsseldorfer Team eine Gruppe von Patienten mit IPS rekrutiert. Die Parkinson-Subgruppe war in diesem Zusammenhang als Vergleichskollektiv geplant. So wird es möglich, beobachtete Verhaltensweisen und elektrophysiologische Korrelate einerseits der spezifischen Erkrankung zuzuschreiben oder diese andererseits als normales

Pattern des STN zu charakterisieren. Zunächst wurden Verhaltensdaten und im Verlauf dann elektrophysiologische Daten gewonnen. Die Akquise dieser Daten beinhaltet zunächst die Methode der Elektroenzephalographie (EEG), bei der die elektrische Aktivität der Neurone über einem bestimmten Areal des Cortex gemessen wird. In einem weiteren Schritt sollen dann kombinierte Daten aus Magnetenzephalographie (MEG) und lokalen Feldpotentialen (LFP) aufgezeichnet werden. LFP bezeichnet die Aufnahme lokaler Feldpotentiale nach Implantation der Elektroden für die DBS und vor der Implantation des Generators. So können direkte Ströme aus subkortikalen Arealen gemessen werden. In Kombination dazu können durch nicht-invasive, kortikale Messungen wie die Magnetenzephalographie parallel Messungen durchgeführt werden. Durch simultane Messungen während der Durchführung von Paradigmata können so Zusammenhänge zwischen Verhalten und kortikalen sowie subkortikalen Hirnströmen gemessen werden (Trenado et al., 2016). Mittels dieser Daten soll festgestellt werden, inwiefern der STN an der Modulation von Entscheidungsverhalten beteiligt ist. Im Zusammenhang mit den Pariser Daten soll so der pathologische Aspekt von Kontrollverhalten bei OCD-Patienten charakterisiert werden.

Zu diesem Zweck hat die Pariser Arbeitsgruppe ein Verhaltensparadigma entwickelt, das in der Lage ist, insbesondere das Unsicherheitsmonitoring als Ursache für pathologisches Kontrollverhalten zu evaluieren. Unser *Reversal Task* beinhaltet zusätzlich eine Sicherheitsabfrage, bei der der Patient sich regelmäßig selbst evaluiert.

1.4.3 HYPOTHESEN UND ZIELE DER ARBEIT

Aufgrund der Tatsache, dass DBS des STN auch bei Zwangsstörungen eine Wirkung zeigt, stellt sich die Frage nach dem Mechanismus und dem kortikalen Netzwerk, welches durch die Stimulation moduliert wird. Darüber hinaus ist zu diskutieren, ob dieser Effekt der Stimulation nicht auch bei Patienten mit Morbus Parkinson auftritt und gegebenenfalls zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann.

Für die Entstehung des Kontrollzwangs wurden im Rahmen des Projektes zwei Thesen formuliert:

- i) Gesteigerte Unsicherheit, d.h. der Patient ist sich trotz wiederholter Kontrolle unsicher, ob er eine Handlung wirklich ausgeführt hat und sieht sich gezwungen, Handlungen zu wiederholen, bis er ein bestimmtes Maß an Evidenz erreicht hat.
- ii) Inhibitionskontrolle, d.h. der Patient ist nicht in der Lage, ein Kontrollverhalten zu unterlassen und vollführt diese Kontrolle so lange, bis er in der Lage ist, dass Verhalten zu beenden.

STN-Stimulation bei Patienten mit Zwangsstörungen ist in der Lage, pathologisches Verhalten, wie beispielsweise *compulsive checking* oder wiederkehrende Gedanken abzumildern. Bezogen auf die oben genannten Hypothesen wäre zu diskutieren, ob etwa die Schwelle zum Erreichen einer notwendigen Evidenz und somit Unsicherheit durch Stimulation reduziert wird oder ob Stimulation wiederkehrende Schleifen und damit verbundene Aktionen durchbricht und dazu führt, dass Patienten Impulse unterdrücken können.

Gesteigerte Unsicherheit und pathologisches Checken auf der einen Seite, sowie mangelnde Inhibitionskontrolle auf der

anderen Seite können im Rahmen der Zwangsstörung dazu führen, dass das Entscheidungsverhalten der Patienten beeinflusst wird.

Bestandteil unserer Studie ist unter anderem die Ursachenforschung für das Defizit im Bereich der kognitiven Flexibilität. Kognitive Flexibilität meint in diesem Zusammenhang die Fähigkeit, ein Verhalten an veränderte Situationen oder unerwartete Ereignisse anzupassen, wie beispielsweise beim Erlernen einer neuen Regel. Gerade bei Patienten mit pathologischer Unsicherheit erscheint es logisch, dass die Fähigkeit, schnelle Entscheidungen zu treffen, nur eingeschränkt gegeben ist.

Auch bei Patienten mit Morbus Parkinson gibt es Studien, die eine Beeinträchtigung von Konfliktverhalten und Entscheidungsfindung vermuten lassen. Eine verminderte kognitive Flexibilität muss auch hier zumindest in Betracht gezogen werden. Insbesondere die Entscheidung zwischen zwei positiv belohnten Reizen oder das *reversal learning* sind auch bei Parkinson-Patienten beeinträchtigt (Cools, Altamirano, & D'Esposito, 2006; Funkiewiez et al., 2006; Graef et al., 2010; Peterson et al., 2009; Weintraub & Zaghoul, 2013). Der Versuchsaufbau in diesen Studien bestand in der Präsentation verschiedener Bilder, die jeweils mit unterschiedlichem Feedback belegt waren. Ziel war es, immer das Bild mit dem höchsten Gewinn auszuwählen. An bestimmten Punkten änderten sich im Verlauf die Zuordnung der Gewinnwahrscheinlichkeiten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe stellte sich heraus, dass Patienten mit Morbus Parkinson Probleme hatten, insbesondere bei knappen Unterschieden das Symbol zu wählen, welches den höchsten Gewinn lieferte und darüber hinaus auch Schwierigkeiten bestanden, sich an eine

Umkehrung der neuen Wahrscheinlichkeiten und die Adaption an eine neue Regel zu gewöhnen. Einige Studien belegen in diesem Zusammenhang die Rolle des STN bei Entscheidungsverhalten (MJ Frank et al., 2007). Frank et al. postulierten eine Stopp-Funktion des STN bei Entscheidungen mit hoher Unsicherheit, beispielsweise bei der Wahl zwischen zwei positiv belohnten Reizen. Während gesunde Probanden sich mehr Zeit nahmen, schwierige Entscheidungen zu treffen, kam es bei Patienten unter STN-Stimulation zu einer Verringerung der Zeit bis zum endgültigen Entschluss (Coulthard et al., 2012). Durch die Stimulation kommt es demnach zu einer Dysfunktion des STN in Bezug auf seine Funktion als Bremse bei Entscheidungen mit hohem Konfliktpotential. Diese gesteigerte Impulsivität bei der Entscheidungsfindung könnte auch ursächlich für den positiven Effekt bei Patienten mit Zwangsstörungen sein. Durch die Stimulation wird die Schwelle zur Entscheidungsfindung herabgesetzt und Patienten fällt es leichter (oder sogar zu leicht), eine Entscheidung zu treffen, auch wenn diese dann gegebenenfalls unreflektiert getroffen wird.

Weitere Studien haben die Fähigkeit der kognitiven Flexibilität durch Versuche mit *Reversal Learning* bei Parkinson-Patienten untersucht und sind dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. Swainson und Kollegen zeigten beispielsweise im Jahr 2000 eine Beeinträchtigung von Parkinson-Patienten im Bereich des Erlernens und Anwendens einer neuen Regel in sogenannten *Reversal-Tasks* (Swainson et al., 2000). Czernecki et al. hingegen konnten zwar einen Krankheitseffekt im Vergleich zur Kontrollgruppe beim Absolvieren eines *Reversal Learning Tasks* zeigen, ein Effekt unter dopaminerger Therapie zeigte sich jedoch nicht (Czernecki et al., 2002). Cools und Kollegen beschäftigten sich intensiv mit *Reversal Learning* bei

Patienten mit IPS. In einer ihrer früheren Studien fanden sie jedoch zunächst keinen Anhalt für einen Effekt von Dopamin auf Entscheidungsverhalten bei der Ausführung der Verhaltensaufgabe, allerdings ließen sich im Rahmen von MRT-Aufnahmen verschiedene Intensitäten im Bereich des N. accumbens darstellen, die auf einen veränderten Stoffwechsel unter Einnahme von L-DOPA bei dieser Entscheidungsaufgabe schließen ließen (Cools, Lewis, Clark, Barker, & Robbins, 2007). Mit einem leicht veränderten Task aber fand sich dann auch in einer behavioralen Testung ein Effekt von Dopamin auf das *RL*. So konnten Patienten unter Einfluss von Dopamin nicht so einfach auf eine unerwartete Bestrafung im Rahmen der Verhaltensaufgabe adaptieren und benötigten in diesem Fall länger für das Anwenden der neuen Regel als Patienten ohne Therapie (Cools et al., 2006). Auch Peterson und Kollegen konnten im Rahmen ihrer Studie eine Beeinträchtigung des *Reversal Learning* nachweisen (Peterson et al., 2009). L-DOPA als Medikament bei Patienten mit Parkinson hat grundsätzlich einen positiven Einfluss auf die Motorik. Der Effekt auf Verhalten und Kognition allerdings ist komplexer, es wurden divergente Effekte beobachtet. Dabei ist entscheidend, welche Anforderungen die Aufgabe an den Patienten stellt und wie weit die Erkrankung bereits vorangeschritten ist. Eine mögliche Hypothese zur Erklärung dieser gegenläufigen Effekte ist die „*inverted u-function*“ (Arnsten, 1998; Williams & Goldman-Rakic, 1995). Dabei gibt es Bereiche des Gehirns, in denen der Untergang der Neurone weniger weit vorangeschritten ist, wie zum Beispiel das ventrale Striatum, während das dorsale Striatum schon größere Mengen an Dopamin benötigt, um die motorische Funktionalität zu gewährleisten. Ergebnis einer medikamentösen Therapie mit L-DOPA ist dann allerdings eine relative Überdosis für den ventralen Anteil des Striatums, der

wiederum mit einer Dysfunktion von Verhalten und Kognition bei Aufgaben einhergeht, die diese Anteile des Striatums beanspruchen (Cools et al., 2006; Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2003).

Ursächlich für eine solche Beeinflussung des Verhaltens könnte der bereits oben erwähnte „*hyperdirect pathway*“ sein, der das Großhirn und den STN miteinander verbindet. Hier kommt es nicht nur zur Beeinflussung von Bewegung und motorischer Aktion, sondern es existieren auch weitere Verbindungen, wie zum Beispiel zu limbischen Arealen oder dem vorderen Cingulum. Diese Bereiche sind bei der Auswahl von Entscheidungsverhalten beteiligt und es ist anzunehmen, dass hier eine mögliche Ursache für die Modulation von Entscheidungsverhalten über den STN liegt.

Im ersten Teil der Arbeit mit Parkinson-Patienten wurden ausschließlich Verhaltensdaten gesammelt und ein möglicher Medikamenteneffekt von L-DOPA auf das Entscheidungsverhalten untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei konnte ein krankheitsspezifischer Effekt von Morbus Parkinson auf die Performance bestätigt werden. Darüber hinaus zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Leistung der Probanden und ihrer Selbsteinschätzung für die Gruppe im Medikations-OFF sowie für die Kontrollen. Die Analyse der metakognitiven Daten mittels *signal-detection-theory* Typ 2 ergab einen signifikanten Unterschied zwischen meta-d und d für die Gruppe im Medikations-OFF. Dies kann darauf hindeuten, dass für die Entscheidungsfindung bei Patienten mit Morbus Parkinson nicht genügend Informationen zur Verfügung gestellt werden, um sich bei Ihrer eigenen Entscheidung wirklich sicher zu sein. Dieser Effekt wird durch die Gabe von L-DOPA

aufgehoben und deutet auf einen positiven Effekt von L-DOPA auf metakognitive Eigenschaften bei Patienten mit Morbus Parkinson hin (Trenado et al., 2018).

Bestandteil dieser Arbeit soll nun die Testung von Patienten unter Therapie mit DBS sein. Die zentrale Frage dabei lautet, inwiefern DBS Entscheidungsfindung und Entscheidungsverhalten beeinflusst. Durch die Erfassung des Sicherheitslevels gibt der Task die Möglichkeit, zunächst das Verhalten der Patienten im DBS-ON und DBS-OFF zu beobachten und anschließend zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Performance und Selbsteinschätzung besteht. Für den Effekt der Stimulation wurden zwei zentrale Hypothesen erarbeitet.

1. Unter DBS kommt es zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Flexibilität. Patienten passen ihr Verhalten verzögert an neue Regeln an. Der Prozess der Entscheidungsfindung und Adaption ist gestört. In diesem Zusammenhang ließe sich eine gesteigerte Impulsivität beobachten, die als unerwünschte Nebenwirkung von tiefer Hirnstimulation zu betrachten wäre.
2. Es kommt zu einer Entkopplung zwischen der tatsächlichen Entscheidung des Patienten und seiner persönlichen Selbsteinschätzung. Der Patient trifft also eine Entscheidung, kann aber überhaupt nicht einschätzen, ob seine Antwort richtig oder falsch ist.

Beide Arbeitshypothesen sind unabhängig voneinander zu betrachten. Während die erste Hypothese den Prozess der Entscheidungsfindung beleuchtet und sich aus den o.g. Arbeitshypothesen in Zusammenhang mit den Beobachtungen bei Zwangsstörungen ergibt, geht es bei der zweiten Hypothese um den metakognitiven Hintergrund des Prozesses. Überspitzt

könnte man also behaupten, dass Patienten unter tiefer Hirnstimulation gar nicht wissen, was sie eigentlich tun.

Zusätzlich zu den Verhaltensdaten aus dem Task wurden auch elektrophysiologische Daten per Elektroenzephalographie gewonnen, um zu überprüfen, ob sich bestimmten Verhaltensmustern auch elektrophysiologische Korrelate zuordnen lassen. Im Mittelpunkt des Interesses standen dabei insbesondere frontale Kanäle des EEGs, welche am ehesten eine Signalalteration während des Prozesses der Entscheidungsfindung aufweisen und hier somit auch Unsicherheit elektrophysiologisch abzubilden ist. So bieten beispielsweise Murray und Kollegen ein Modell an, in dem Entscheidungsfindung und Arbeitsgedächtnis im präfrontalen Kortex sowie im posterioren, parietalen Kortex moduliert werden (Murray, Jaramillo, & Wang, 2017). Elektrophysiologische Messungen bei gesunden Probanden beim Absolvieren eines Tasks im Zusammenhang mit dem Belohnungssystem zeigten erhöhte β -Power nach positivem Feedback, während negatives Feedback mit erhöhter θ -Power verbunden war und eine Aktivierung frontoparietaler Netzwerke nach sich zog. Ebenso war θ -Power mit erhöhter Impulsivität vergesellschaftet (Andreou et al., 2017).

In einem weiteren Teilabschnitt des Tymon-Projektes wurden im Anschluss an die Arbeiten, die in dieser Dissertationsschrift aufgeführt sind, zusätzlich intra- und postoperative, kombinierte LFP-MEG-Messungen durchgeführt. Eine Patientin mit Zwangsstörungen unterzog sich der Implantation von DBS-Elektroden in den anteriomedialen Anteil des STN. Intraoperative lokale Feldpotentiale zeigten eine Dominanz von θ -, α - und β -Oszillationen in posterioren Schaltkreisen. Postoperativ stellte sich ein Zusammenhang für β -Frequenzen

zwischen dem STN und dem sensomotorischen Kortex dar. Für θ -Frequenzen ergab sich eine Kohärenz zwischen STN und anteriorem, cingulärem Kortex. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass dieser Zusammenhang für β zwischen dem STN und dem Motorkortex nicht nur auf Parkinson-Patienten beschränkt ist, auch wenn die Stärke des Signals bei dieser Patientin weniger eindrücklich war.

Darüber hinaus könnten auch θ -Oszillationen und das Zusammenspiel zwischen STN und anteriorem, cingulärem Cortex (ACC) eine Rolle bei OCD spielen. In diesem Fall konnten wir eine Kohärenz für θ -Frequenzen zwischen STN und ACC darstellen, welche durch DBS-Effekte gegebenenfalls moduliert werden (Wojtecki et al., 2017).

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 PATIENTEN

Für die Studie liegt ein positives Ethikvotum (Studiennummer 3209) der Ethikkommission der Universität Düsseldorf vor. Alle Patienten haben ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie abgegeben.

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 14 Patienten von der Station des Zentrums für Bewegungsstörungen und Neuromodulation rekrutiert. Alle 14 Studienteilnehmer waren Rechtshänder. Von diesen 14 Patienten waren am Ende 12 in der Lage, das Paradigma vollständig zu absolvieren. Alle Patienten wurden neurologisch behandelt und es wurde ein idiopathisches Parkinsonsyndrom diagnostiziert. Alle Patienten wurden mittels DBS behandelt. Die Implantation lag dabei mindestens drei Monate zurück, um eine optimale Wirkung der Therapie zu gewährleisten, und erfolgte nach der üblichen Vorgehensweise (Voges, Kiening, Krauss, Nikkhah, & Vesper, 2009). Informationen bezüglich der Stimulationsparameter sowie der Elektrodenlokalisation zeigt Tabelle 2. Zwei der Patienten waren weiblich, zehn männlich. Folgende Ausschlusskriterien wurden vorab vereinbart: andere neurologische Erkrankungen (z.B. MS, Schlaganfall), Demenz, Depression. Alle Patienten wurden am Vortag der Untersuchung aufgeklärt und neuropsychologisch gescreent. Im Rahmen des neuropsychologischen Screenings wurden dazu Tests durchgeführt, um die oben genannten Ausschlusskriterien zu überprüfen. Zum Ausschluss einer chronisch entzündlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems oder eines abgelaufenen Schlaganfalls erhielten alle Patienten eine MRT-Bildgebung. Für den Ausschluss einer Demenz wurde der MDRS

(*Mattis Dementia Rating Scale*) verwendet, der *Cut-OFF* wurde hier mit einem Score von <130/144 Punkten definiert (Matteau & Dupre, 2011; Mattis, 1988). Für die Depression wurde der BDI (*Becks Depression Inventory*) verwendet (Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, 1996). Hier lag der *Cut-OFF* bei > 15 Punkten. Auf affektive Störungen wurde mittels des PANAS-Tests (*positive and negative affect schedule*) (Watson, D., Clark, L. A., and Tellegen, 1988) gescreent. Der mittlere MDRS betrug dabei 139,8 Punkte (Standardabweichung 3,6), der mittlere BDI 7 (SD 3,1). Beim PANAS ergaben sich Mittelwerte von 31,5 (SD 4,9) bzw. 12,4 (SD 2,8). Das mittlere Alter der Patienten betrug 60,3 Jahre (SD 6,7). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 7,8 Jahre (SD 4,0). Alle Patienten wurden gebeten, ab dem Abend vor der Testung auf ihre Medikation zur Behandlung des M. Parkinson zu verzichten. Patienten wurden demnach im *Medikations-OFF* getestet, um eine Beeinflussung durch einen möglichen Medikamenteneffekt zu vermeiden. Die Patienten absolvierten das Paradigma zuerst mit aktivem Stimulator. Informationen bezüglich des Stimulationsortes und der Einstellungen befinden sich in der Tabelle 2. Im Anschluss daran absolvierten alle Patienten den ersten Teil des *UPDRS-Scorings* im Medikations-OFF und Stimulations-ON. Nach diesem Test wurde der Stimulator ausgeschaltet und alle Patienten mussten 20 Minuten warten, um mögliche Späteffekte der Stimulation auszuschließen. Daraufhin mussten die Teilnehmer das komplette Paradigma erneut absolvieren. Zuletzt wurde der *UPDRS-Score* im Stimulations- und Medikations-OFF erhoben.

Zeitlicher Ablauf der Untersuchung:

- Aufklärung des Patienten am Vortag (5 Minuten)
- Neuropsychologische Testung am Vortag (5 Minuten)
- Vorbereitung der EEG-Kappe am Untersuchungstag (30 Minuten)
- Absolvieren des Paradigmas mit Stimulation (20-30 Minuten)
- UPDRS III im Stimulations-ON (10 Minuten)
- Ausschalten des Stimulators mit Pause (20 Minuten)
- Absolvieren des Paradigmas ohne Stimulation (20-30 Minuten)
- UPDRS III im Stimulations-OFF (10 Minuten)

	Geschlecht	BDI	PANAS pos	PANAS neg	MDRS	Disease Duration	Alter
PAT_101	M	4	35	10	138	15	77,7
PAT_103	M	6	28	11	142	12	56,9
PAT_105	W	9	26	11	142	12	64,8
PAT_106	W	7	45	11	143	6	53,9
PAT_107	M	1	31	11	143	6	54,4
PAT_108	M	14	27	11	142	6	53,3
PAT_109	M	6	31	11	144	3	54,6
PAT_110	M	6	33	10	142	8	62,9
PAT_111	M	10	35	20	136	9	64,1
PAT_112	M	8	28	14	136	16	64,0
PAT_113	M	7	29	14	136	6	64,1
PAT_114	M	6	30	15	133	13	63,8
Durchschnitt		7	31,5	12,4	139,8	7,8	60,3

Tabelle 1: Neuropsychologische und demographische Daten des Patientenkollektivs;

2.2 UNIFIED PARKINSON DISEASE RATING SCALE

Der *Unified Parkinsons's Disease Rating Scale* (UPDRS), (Goetz et al., 2008) ist ein von der *Movement Disorder Society* herausgegebener Bewertungsstandard für die Klassifikation kognitiver und motorischer Defizite bei Patienten mit Morbus Parkinson. Der Test gliedert sich grundsätzlich in vier verschiedene Abschnitte, die unterschiedliche Bereiche der Beeinträchtigung erfassen sollen. Der erste Teil umfasst die nicht-motorischen Aspekte des alltäglichen Lebens, der zweite Teil die motorischen Aspekte des alltäglichen Lebens. Im dritten Teil wird eine motorische Untersuchung durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurde lediglich der vierte Teil des *UPDRS* untersucht, um die motorischen Beeinträchtigungen der Patienten festzuhalten. Dabei liest der Untersucher verschiedene Bewegungsaufgaben vor, die dann umgesetzt werden müssen. Kriterien sind dabei unter anderem die Ausprägung eines Rigors oder eines Tremors sowie die Diadochokinese.

Die Patienten absolvierten die Testung jeweils in einem separaten Raum und wurden bei der Untersuchung per Kamera aufgezeichnet. Die Auswertung der Scores erfolgte jeweils von zwei unabhängigen Untersuchern.

	UPDRS OFF/ON	UPDRS OFF/OFF	Stimulationsparameter links	Stimulationsparameter rechts	System	Implantationszeitpunkt
PAT_101	38	46	1-/G+; 2,3mA; 60µs; 130Hz	9-/G+; 2,3mA; 60µs; 130Hz	Medtronic Activa PC	Jul 15
PAT_103	13	30	2-/G+; 3,2mA; 60µs; 130Hz	9-/G+; 1,6mA; 60µs; 130Hz	Medtronic Activa PC + S	Jul 15
PAT_105	5	25	2-/G+; 4,3mA; 30µs; 130Hz	11-/G+; 2,0mA; 60µs; 130Hz	BSC Vercise PC	Jun 15
PAT_106	15	24	2-/G+; 1,6mA; 60µs; 125Hz	9-/G+; 1,5mA; 60µs; 125Hz	Medtronic Activa PC	Jun 13
PAT_107	3	10	Inaktiv	11-/G+; 3,3mA; 60µs; 130Hz	BSC Vercise PC	Nov 13
PAT_108	22	34	2abc-/G+; 2,0mA; 60µs; 130Hz	10bc-/G+; 2,5mA; 60µs; 130Hz	Abbott Infinity	Jun 16
PAT_109	6	19	2abc-/G+; 4,5mA; 40µs; 130Hz	10abc-/G+; 1,5mA; 40µs; 130Hz	St. Jude, DBS segmented leads	Mai 16
PAT_110	14	38	3-/G+; 2,8mA; 50µs; 130Hz	14-/G+; 3,0mA; 50µs; 130Hz	BSC Vercise PC	Feb 16
PAT_111	5	11	2-/G+; 1,8mA; 60µs; 130Hz	10-/G+; 1,1mA; 60µs; 130Hz	Medtronic Activa RC	Mai 12
PAT_112	17	58	1-/G+; 3,9mA; 60µs; 150Hz	6-/G+; 4,0mA; 60µs; 150Hz	Medtronic Activa RC	Jul 09
PAT_113	15	26	5-/6-/7-/G+; 2,9mA; 60µs; 130Hz	10-/11-/12-/G+; 2,0mA; 60µs; 130Hz	BSC Vercise PC	Mrz 17
PAT_114	37	48	3-/G+; 2,1mA; 65µs; 130Hz	2-/G+; 1,9mA; 65µs; 130Hz	St. Jude, Libra	Jun 11
Durchschnitt	15,8	30,8				

Tabelle 2: Stimulationsparameter und UPDRS- Scores des Patientenkollektivs

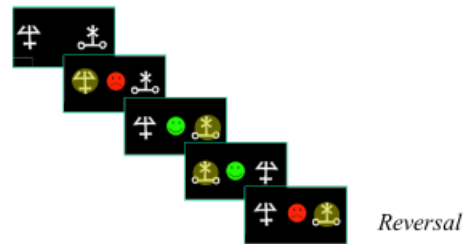
2.3 REVERSAL LEARNING PARADIGM

Im Rahmen der Testung mussten alle Patienten einen *probabilistic reversal learning task* bearbeiten. Auf einem Monitor (19 Zoll), der auf dem Tisch 50cm vor dem Patienten positioniert war, wurden zwei verschiedene Hiragana-Symbole angezeigt. Alle Teilnehmer mussten sich für eines der beiden Symbole entscheiden. Die Auswahl wurde über zwei Tasten auf einer deutschen Standardtastatur getroffen, die eigens dafür gekennzeichnet waren. Die Symbole wurden bis zur Entscheidung des Patienten auf dem Bildschirm präsentiert. Nachdem die Patienten sich für eines der Symbole entschieden hatten, erhielten sie ein *Feedback* in Form eines roten, traurigen oder eines grünen, lächelnden Smileys (s. Abb. 4). Die Präsentation des Feedbacks dauerte genau 500ms. Im Anschluss erschienen in einer zufälligen Zeit zwischen 750ms und 1250ms die neuen Symbole auf dem Monitor. Die Aufgabe bestand darin, immer das Symbol auszuwählen, welches eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein positives Feedback verspricht. Die Positionierung der beiden Symbole änderte sich über die Blocks nicht, um so für eine Vereinfachung für die getesteten Patienten zu sorgen. Da es sich um eine probabilistische Aufgabe handelte, war das richtige Symbol allerdings nur in 80% der Fälle richtig und in den übrigen 20% kam es zu sogenannten *probabilistic errors*. Dennoch sollte man sich durch diese Zufallsfehler nicht aus dem Konzept bringen lassen. Nach Erreichen einer definierten Schwelle (s.u.) kam es dann zur Umkehr der Verhältnisse, und das Symbol, dass vorher zumeist falsch war, war nun richtig. Die Schwierigkeit für alle Teilnehmer bestand darin, möglichst früh diese Umkehr zu

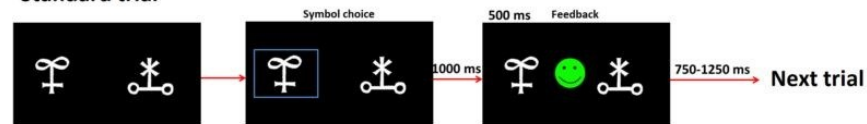
erkennen, ohne sich aber vorher von den Zufallsfehlern beirren zu lassen.

Behavioral flexibility

- Reversal-learning task



-Standard trial



-Metacognitive trial

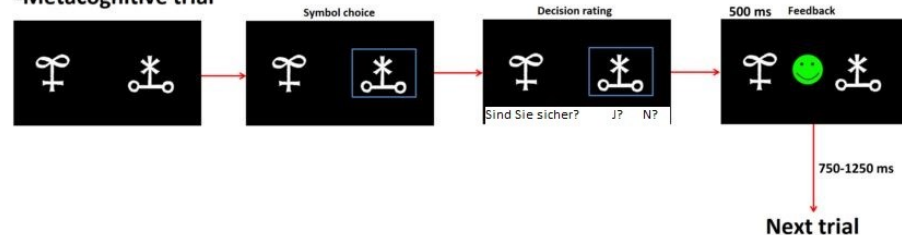


Abb. 4: Schema des *probabilistic reversal learning tasks* mit *Confidence Monitoring*.

Zusätzlich zu diesem *probabilistic reversal learning task* existierte eine Sicherheitsabfrage, um so das Unsicherheitsmonitoring zu überprüfen. Bei zufälligen Trials erschien dabei vor dem *Feedback* eine subjektive Abfrage der Sicherheit bzgl. der Entscheidung. Alle Probanden mussten nun

angeben, wie sicher sie sich waren, dass in diesem Fall ein grüner, lächelnder *Smiley* auf dem Bildschirm erscheinen würde. Auf die Frage: „Sind Sie sich sicher?“. konnten Patienten dann entweder mit „Ja“ oder mit „Nein“ antworten. Die Antwort erfolgte ebenfalls über zwei Tasten auf einer Tastatur, die eigens dafür gekennzeichnet waren.

In der Instruktion zum Versuch wurden alle Patienten darauf hingewiesen, dass gerade bei diesen Trials noch mehr Punkte erzielt, aber auch wieder verloren werden konnten.

Insgesamt bearbeiteten alle Patienten zwischen 20 und 30 Blocks. Als Kriterium, um eine Umkehrung des richtigen Symbols zu erreichen, wurde primär eine Anzahl von 8 richtigen Antworten unter den letzten 10 Versuchen fixiert. Dabei ging es nicht darum, immer ein positives *Feedback* zu erzielen, sondern vielmehr darum, immer die Seite zu wählen, die mit größerer Wahrscheinlichkeit mit einem positiven *Feedback* belohnt wurde. Dementsprechend erreichte man früher eine Umkehrung der Regel, wenn man sich nicht von einem „*probabilistic error*“ täuschen ließ und die Seite wechselte. Falls das *Reversal*-Kriterium erreicht worden war, gab es für den elften Versuch eine 25%-Chance, ein *Reversal* zu erzeugen. Bei jedem weiteren Versuch trat wiederum eine 25%-Chance für eine Umkehrung auf; spätestens beim 15. richtigen Versuch jedoch wurde die Umkehrung erzwungen. Je nachdem, wie gut Probanden dazu in der Lage waren, sich an diese Regeln zu adaptieren, divergierten natürlich auch die Längen der unterschiedlichen Blocks zwischen elf und über hundert Trials.

2.4 DATENANALYSE

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Version 24 für Windows von der Firma IBM. Zunächst erfolgte eine Überprüfung der Daten auf Normalverteilung mit dem *Shapiro-Wilk-Test*. Für normalverteilte Daten wurden parametrische Tests wie ein Vergleich der Mittelwerte mit T-Test oder eine ANOVA, für nicht normalverteilte Daten non-parametrische Tests, in diesem Fall der Friedman-Test, verwendet.

2.5 PARAMETER

Für die Auswertung der Verhaltensdaten wurden vorher spezifische Parameter festgelegt, um das beobachtete Verhalten sinnvoll zu evaluieren.

Blocklänge: Es sollte zunächst gemessen werden, wie schnell Patienten in der Lage waren, sich an die neue Regel zu adaptieren. Hierfür wurde der Parameter „Blocklänge“ verwendet. Je mehr Trials ein Block bis zur Umkehrung der Regel hatte, desto langsamer war der Patient in der Lage, die neue Regel umzusetzen und desto weniger strikt setzte er die Regel um.

Response Time: Der Parameter *Response-Time* misst den Abstand zwischen Präsentation des Stimulus und der Entscheidung des Patienten durch Tastendruck.

Consecutive Errors after Reversal: Ein weiteres Kriterium waren die Folgefehler nach einem *Reversal*. Es wurde hier die Anzahl der falschen Antworten gemessen, bis der Patient sich dafür entschied, seine Auswahl zu ändern. Die Patienten bekamen vor Absolvieren des *Tasks* die Instruktion, erst Ihre

Entscheidung über die Seitenwahl zu ändern, wenn Sie sich absolut sicher waren, dass sich die Wahrscheinlichkeitsverhältnisse auch wirklich umgedreht hatten. Eine hohe Anzahl an Folgefehlern spricht eher für eine „*Inhibition of Action*“. Patienten sind nicht in der Lage, aus ihren Fehlern zu lernen und ihre Meinung zu revidieren. Dementsprechend bringt dieser Parameter zum Ausdruck, wie flexibel die Teilnehmer auf eine neue Situation reagieren konnten.

Mean number of random switch: Die „*mean number of random switch*“ sammelt die Anzahl der Trials, in denen Patienten trotz eines positiven *Feedbacks* im darauffolgenden Versuch das Symbol wechseln. Diese Zahl soll ebenfalls Unsicherheit messen sowie das Bedürfnis quantifizieren, aus Neugier etwas Anderes auszuprobieren. Für uns sollte dieses Verhalten ein Maß für die Sprunghaftigkeit und Impulsivität des Patienten darstellen.

Accuracy: Die durchschnittliche *Accuracy* sollte messen, wie oft Patienten die „richtige“ Seite auswählten. Dabei ging es nicht, wie oben bereits erwähnt, zwangsläufig um ein positives Feedback. Vielmehr sollten die Patienten die gelernte Regel immer anwenden, bis sie sich sicher waren, dass ein *Reversal* stattgefunden hatte.

Strategy change after probabilistic error: Darüber hinaus wurde die Reaktion der Patienten nach einem *probabilistic error* erfasst. Probanden, die hier regelmäßig ihre Symbolauswahl wechselten, waren insgesamt unsicherer und konnten die gelernte Regel weniger gut umsetzen. In der Einweisung vor dem Beginn des *Tasks* wurde explizit der Hinweis auf das Vorkommen sogenannter *probabilistic errors* hingewiesen. Dabei handelt es sich um ein negatives *Feedback*

bei Auswahl des korrekten Stimulus. Diese *Trials* sorgen dafür, dass Probanden sich keine wirkliche Strategie zurechtlegen können, da die Abfolge der *Trials* zufällig erfolgt. Ebenfalls war Teil der Instruktion, dass man erst das Symbol wechseln sollte, wenn man sich absolut sicher war, dass ein *Reversal* eingetreten ist. Der Parameter *Strategy Change after probabilistic error* misst in unserem Paradigma also die Tendenz, sich von einem einmaligen negativen Feedback sofort beeinflussen zu lassen. Patienten, die dieses Verhalten zeigten, hatten ebenfalls eine längere Blocklänge, da Sie durch ihren Strategiewechsel das *Reversal Criterion* (8 richtige Versuche in den letzten 10 *Trials*) naturgemäß erst später erreichten.

Confidence Level: In den Parameter „*Confidence Level*“ gingen nur die *Trials* ein, in denen im Anschluss an die Auswahl des Symbols eine Sicherheitsabfrage gestellt wurde. Man konnte sich hier bivariat zwischen „Ja“ und „Nein“ entscheiden. Es wurde abgefragt, wie sicher man sich war, ob die gegebene Antwort auch wirklich die Richtige war, beziehungsweise dass das gewählte Symbol auch wirklich das Symbol war, was momentan die höhere Wahrscheinlichkeit auf ein positives *Feedback* gewährleistet.

2.6 METAKOGNITION

Metakognition beschreibt die Fähigkeit, sich der eigenen Gedanken bewusst zu werden und eine Entscheidung unter Reflexion zu treffen. Anders gesagt bezeichnet es das Nachdenken über die eigenen Gedanken.

Es sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Sicherheitslevel des Patienten und der Richtigkeit seiner Angabe besteht. Dafür filterte man die Anzahl der *Trials*, in

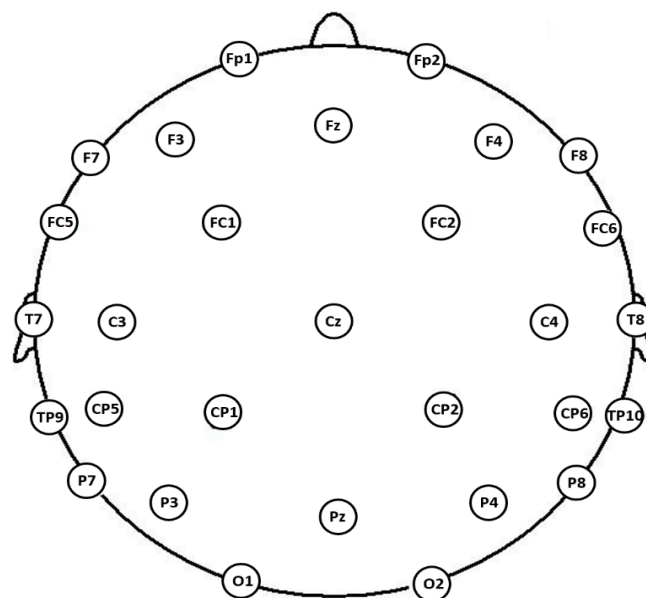
denen Patienten angegeben hatten, dass sie sich ihrer Entscheidung sicher waren, heraus und überprüfte, ob sie hier auch wirklich das Symbol ausgewählt hatten, das zu diesem Zeitpunkt die höhere Gewinnwahrscheinlichkeit besaß.

Der Zusammenhang zwischen *Confidence-Level* und Genauigkeit sollte mittels des Chi-Quadrat-Tests bestimmt werden. Hier lässt sich zwar ein Zusammenhang zwischen beiden Werten zeigen, ohne jedoch eine Korrelation zwischen ihnen bestimmen zu können.

Zusätzlich wurde die sogenannte Typ 2 *Signal Detection Theory* nach Maniscalco und Lau implementiert (Maniscalco & Lau, 2012). Mittels eines bestimmten Algorithmus wird hier die Typ 2 Sensitivität (meta-d, auf Grundlage der *Confidence Level*) berechnet und mit der Sensitivität aus dem Typ-1-Task (d, Diskrimination zwischen beiden Symbolen) verglichen. Sie zeigt die Effektivität des Beobachters, mit welcher die Ergebnisse des *Confidence Ratings* auf die korrekte oder inkorrekte Antwort bei der Stimulus-Klassifikation hindeuten. Wenn beispielsweise bei einem Patienten der Wert für meta-d deutlich unter dem ermittelten Wert für d, sprich seiner Stimulus-Klassifikations-Qualität, liegt, so spricht dies für eine ineffektive metakognitive Komponente. Der Patient ist sich in diesem Moment nicht darüber bewusst, warum er sich für ein bestimmtes Symbol entschieden hatte, da ihm bei seiner Selbsteinschätzung Informationen fehlen, die für die Entscheidungsfindung noch verfügbar waren. Weitere Informationen bezüglich der Typ 2 Signalentdeckungstheorie und dem verwendeten Algorithmus kann der Veröffentlichung von Maniscalco und Lau entnommen werden (Maniscalco & Lau, 2012).

2.7 EEG-MESSUNGEN

Während des Tasks wurden EEG-Daten von allen Patienten unter Verwendung einer 32-Kanal-EEG-Kappe (BrainCap MR, Brain Products GmbH, Munich, Germany). Als Referenzelektrode diente die Elektrode Fcz, als Ground-Elektrode diente Afz. Die Anordnung der Elektroden erfolgte nach dem 10/20 Prinzip nach Jasper (s. Abb. 5) (Lu & Germany, 1999). Die durchschnittliche Länge der Datensätze betrug dabei ca. 30 Minuten. Zur Aufzeichnung diente ein Verstärker der Firma BrainVision (BrainVision Recorder, BrainAmp MR plus, Brain Products GmbH, Munich, Germany). Das Signal wurde gefiltert zwischen 0,5 und 1000 Hz. Die Sampling-Rate betrug 5000Hz. Die Elektroden-Impedanz wurde dabei möglichst unterhalb von 5 k Ω gehalten. Für die Sequenzierung des EEG wurden innerhalb des Tasks verschiedene Triggerpunkte gesetzt. Relevant waren dabei insbesondere die Zeit zwischen Präsentation des Tasks und Auswahl des Symbols, da sich Unsicherheit am ehesten in diesem Zeitintervall beobachten lässt.



2.8 EEG-ANALYSE

Insgesamt wurden zwölf EEG-Datensätze ausgewertet. Die Analyse der elektrophysiologischen Daten erfolgte mittels des Programms *Brain Vision Analyzer* (Firma BrainProducts GmbH, München). Zuerst wurden die Daten auf eine Frequenz zwischen 0.3 und 70 Hz gefiltert. Zusätzlich wurde ein *Notch-Filter* mit einer Frequenz von 50 Hz eingesetzt. ICA (*Independent Component Analysis*) ermöglichte eine Eliminierung von Artefakten wie Augenblinzeln und muskulärer Aktivität. Ein etwa 670 Sekunden langes Segment diente der ICA dabei als Berechnungsgrundlage aus den Rohdaten. Daraus konnte die ICA 28 unterschiedliche Faktoren errechnen, die bestimmte Artefakte enthielten. Visuell konnte man dann die Faktoren auswählen, die für eine Verunreinigung sorgten und diese aus den Rohdaten herausrechnen. Dabei wurde stets versucht, eine möglichst geringe Anzahl an Komponenten auszuwählen, um die Rohdaten nur gering zu verändern. So kam es im maximalen Fall zur Eliminierung von vier Komponenten. Im Anschluss erfolgte eine *Inverse Independent Component Analysis*, um aus den Komponenten wieder EEG-Ströme zu berechnen. So wurden die Daten von Artefakten bereinigt (Stimulationsartefakt, etc.). Zuletzt wurden die Daten manuell inspiziert, um auch die letzten Artefakte zu markieren. Innerhalb des Paradigmas waren zu verschiedenen Zeitpunkten Trigger implementiert, um im Anschluss eine Segmentierung zu ermöglichen. So gab es Trigger bei der Präsentation des Symbols, bei der Auswahl eines Symbols und bei der Präsentation des Feedbacks. Mit Hilfe der integrierten Trigger konnte der Datensatz segmentiert und sortiert werden. Primär relevant waren dabei Trials, in denen es im Anschluss zu einer

Selbstevaluation der Entscheidungssicherheit kam. Im Fokus stand dabei der Abschnitt zwischen Präsentation des Stimulus und Entscheidung, da man davon ausging, dass der Proband in dieser Phase seine Entscheidung trifft und sich hier Sicherheit beziehungsweise Unsicherheit auch elektrophysiologisch demaskiert. Es wurden Trials unterschieden, in denen sich der Patient sicher bezüglich seiner Entscheidung war und Trials, in denen er sich unsicher war. Daran angeschlossen war eine *Fast Fourier Transformation* für eine Poweranalyse, um einen Durchschnitt der ermittelten Werte zu bilden. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte anschließend in SPSS, um eine Korrelation mit den Verhaltensdaten zu ermöglichen. Eine Z-Standardisierung für alle Frequenzpunkte auf den Kurven war notwendig, da die Daten aufgrund der Effekte der Stimulation sonst nicht vergleichbar gewesen wären. Die Segmentierung der AUC für die verschiedenen Frequenzbereiche erfolgte mit folgender Einteilung:

Frequenzband	Frequenzbereich
δ	1 - 3Hz
θ	4 - 7Hz
α	8 - 12Hz
β	13 – 30Hz

Die „*area under the curve*“ für die verschiedenen Frequenzbänder wurde dann sowohl für die Gruppe im Stimations-OFF als auch im Stimations-ON berechnet. In der Annahme, dass Entscheidungsfindung insbesondere in frontalen Arealen moduliert wird, erstellten wir mehrere Cluster bestehend aus frontalen Kanälen der oben abgebildeten

EEG-Kappe. Das erste dieser Cluster beinhaltete die Kanäle FP1, FP2, F3, Fz, F4, Fc1 und Fc2 (s. Abb. 6).

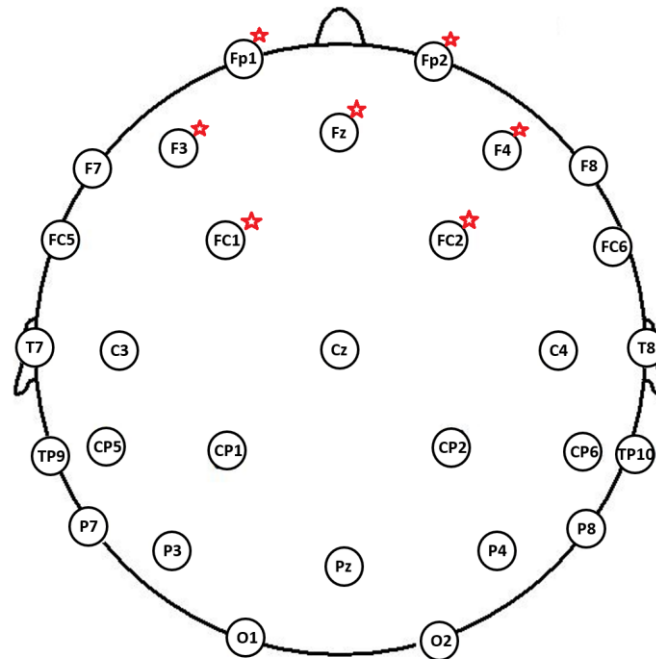


Abb. 6: frontales 7-Kanal-Cluster

Zusätzlich zu diesem Cluster untersuchten wir auch ein weiteres Cluster mit insgesamt drei Kanälen, bestehend aus F3, FZ und F4 (s. Abb. 7).

Zur Abklärung eines möglichen Stimulationseffektes als *Counfounder* wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung verwendet, welches die Stimulation als Innersubjektfaktor verwendet. Der weitere Faktor war dann das Sicherheitslevel in bivariater Ausprägung. Post hoc wurden t-Tests für abhängige (bei Innersubjektsignifikanz) und unabhängige Stichproben (bei Zwischensubjektsignifikanz) durchgeführt.

Zur weiteren Evaluation möglicher Korrelate von Unsicherheit wurde eine einfaktorielle ANOVA mit dem Faktor Sicherheitslevel verwendet.

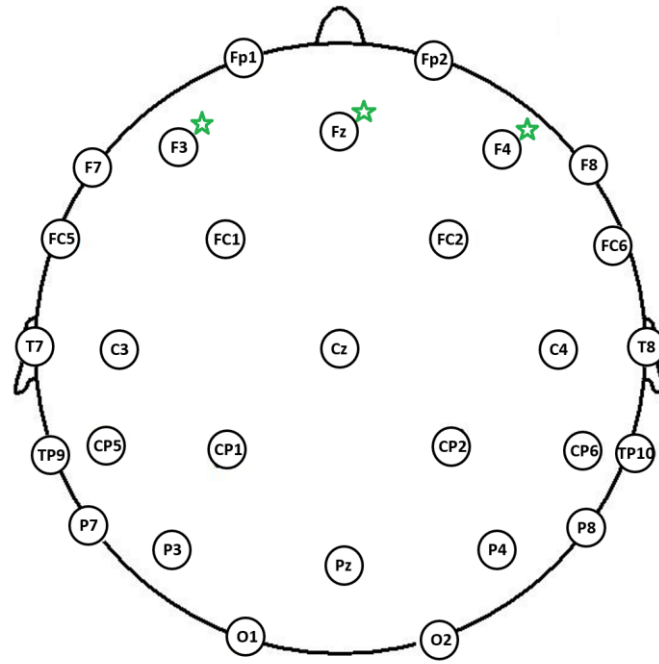


Abb. 7: frontales 3-Kanal-Cluster

3. ERGEBNISSE

3.1 STIMULATION

Stimulationseffekt

Die ermittelten *UPDRS-III-Werte* aller Patienten im Status *Med-OFF/Stim-On* und ergaben einen Mittelwert von 15,8 (SD 11,6). Nach Ausschalten des Stimulators und einer mindestens 20-minütigen Pause kam es zur erneuten Ermittlung des *UPDRS-III-Scores*. Hier ergab sich ein mittlerer Score von 30,8 mit einer Standardabweichung von 14,7 (s. Abb. 8). Im T-Test für gepaarte Stichproben waren die Unterschiede signifikant zu einem Niveau von $p < 0,01$.

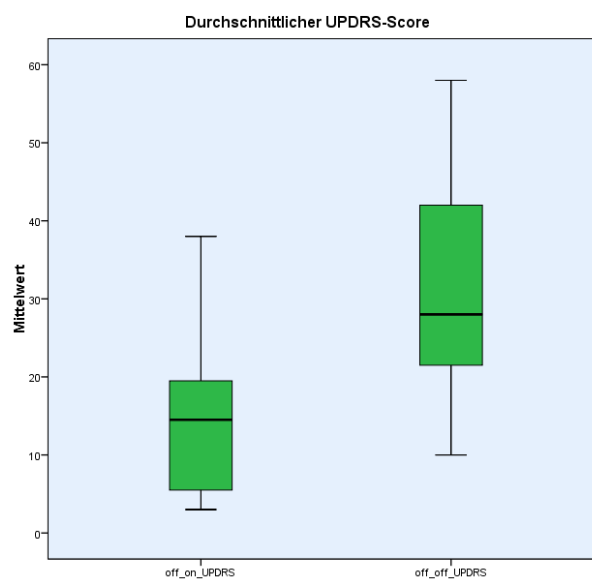


Abb. 8: Durchschnittlicher UPDRS-Score

3.2 REVERSAL LEARNING PARAMETER

Blocklänge – *Trials to reach Reversal*

Die durchschnittliche Blocklänge als Kriterium für das Erlernen der Regel betrug im OFF-OFF 15,4 *Trials* (SD 1,1). Im OFF-ON ergab sich ein Wert von 17,6 *Trials* mit einer SD von 3,9 (s. Abb. 9). Die statistische Analyse zeigte hier einen Trend in Richtung einer signifikanten Differenz ($p < 0,099$).

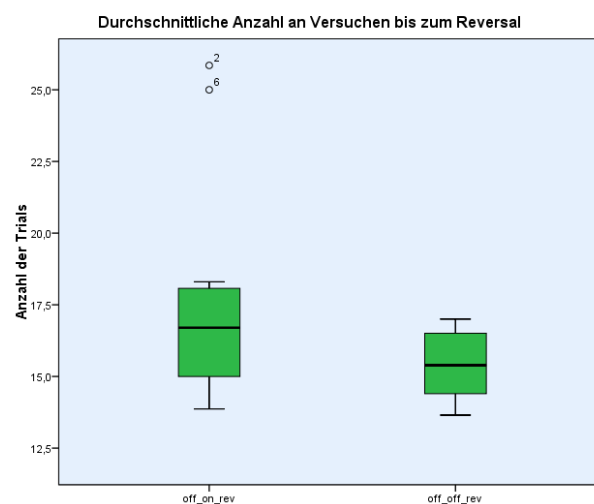


Abb. 9: Durchschnittliche Blocklänge

Response Time

Für diesen Parameter ergab sich für die OFF-OFF-Gruppe eine durchschnittliche RT von 1,1 (SD 0,17 Sekunden). Für die OFF-ON-Gruppe ergaben sich Werte von 1,0 (SD 0,09 Sekunden). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht beobachtet werden. Darüber hinaus waren die Reaktionszeiten bei Trials von Interesse, in denen Patienten ein niedriges Level an Sicherheit bezüglich ihrer Entscheidung angegeben hatten. Hier zeigte sich ein ähnliches Bild für OFF-OFF (1,104 $\pm$ 0,106) und OFF-ON (1,032 $\pm$ 0,075) (s. Abb. 10).

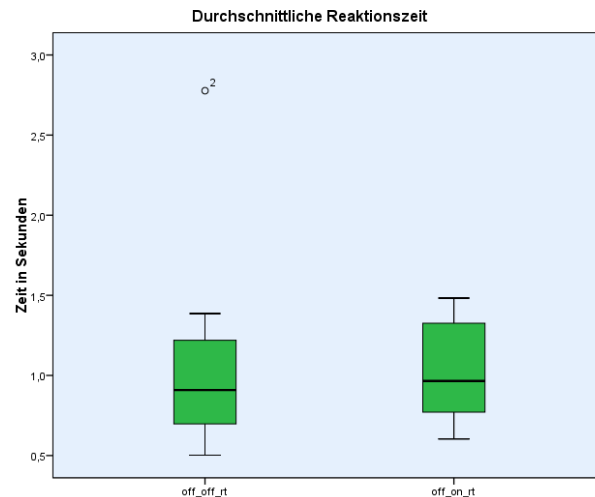


Abb. 10: Durchschnittliche Reaktionszeit

Accuracy

Die Genauigkeit der Patienten bei der Auswahl des Symbols betrug in der OFF-OFF-Gruppe 77,33% (SD 1,9%), in der OFF-ON-Gruppe 76,07% (SD 3,36%) (s. Abb. 11). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Genauigkeit bezeichnet in diesem Fall die Anzahl der *Trials*, in denen der Patient das Symbol auswählte, was zu diesem Zeitpunkt eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein positives *Feedback* besaß.

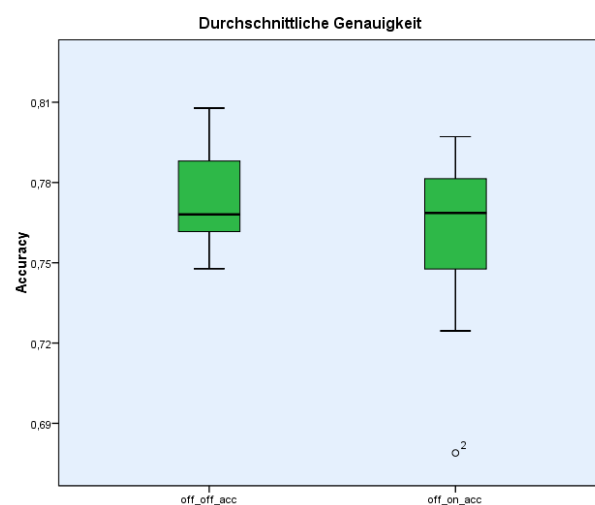


Abb.11: Durchschnittliche Accuracy

Folgefehler nach Reversal

Die meisten Patienten waren sehr schnell in der Lage, den *Reversal* zu erkennen und ihre Strategie zu ändern. So ergab sich für die OFF-Stimulationsgruppe ein mittlerer Folgefehler von 1,1 *Trials* (SD 0,3). Für die ON-Stimulationsgruppe bezifferte sich der Wert auf 1,154 (SD 0,4) (s. Abb. 12). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war ebenfalls nicht signifikant.

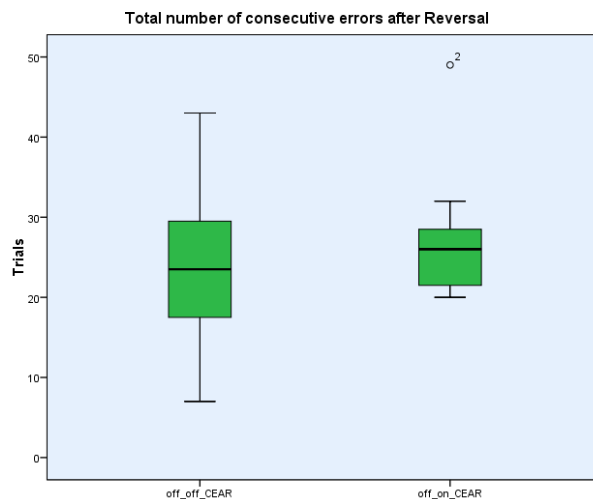


Abb. 12: Absolute Anzahl der Folgefehler nach *Reversal*

Anzahl Random Switch

Es wurde eine Zunahme mit einer gewichteten, durchschnittlichen Anzahl von 24,8 im Stimulations-ON gegenüber 20,8 im Stimulations-OFF beobachtet. Die Werte zeigten einen Trend in Richtung einer signifikanten Differenz ($p < 0,074$) (s. Abb. 13).

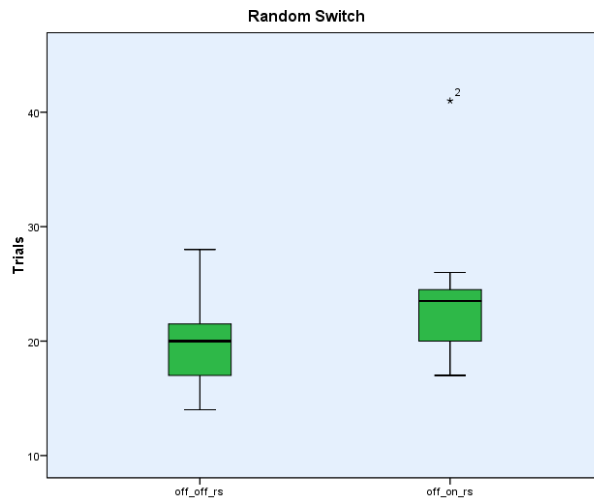


Abb. 13: Anzahl *random switch* absolut

Strategiewechsel nach einem *Probabilistic Error*

Für die OFF-OFF-Gruppe belief sich der Mittelwert auf 0,44 (SD 0,2), was beschreibt, dass die Teilnehmer in 44% nach einem *probabilistic error* ihre Entscheidung bezüglich der Strategie änderten. Für die OFF-ON-Gruppe lag dieser Anteil ähnlich bei 0,43 (SD 0,17) (s. Abb. 14). Der Unterschied war nicht signifikant.

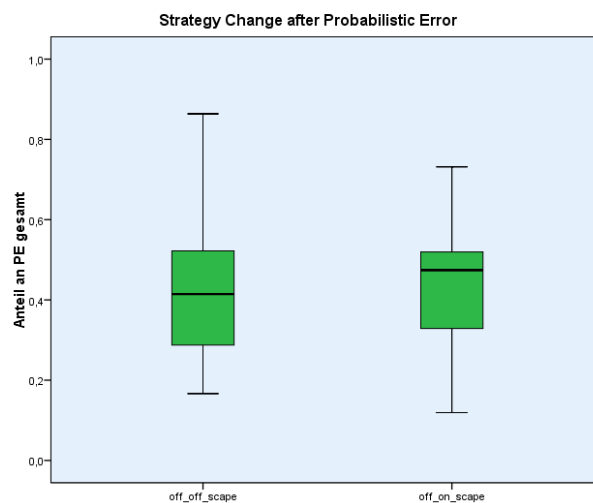


Abb. 14: Anzahl Strategiewechsel nach Zufallsfehler

Durchschnittliches Sicherheitslevel

Teilnehmer im OFF-OFF waren sich in 76,5% aller Fälle sicher bezüglich ihrer Entscheidung, Patienten im OFF-ON in 75,1%. Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3 METAKOGNITIVE PARAMETER

Confidence Level und Accuracy

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab sich für die OFF-OFF Gruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen Sicherheitslevel und *Accuracy* nachweisen ($p < 0,05$). Dieser Zusammenhang war für die OFF-ON-Gruppe nicht vorhanden ($p > 0,733$).

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,117 ^a	1	,733		
Kontinuitätskorrektur ^b	,056	1	,812		
Likelihood-Quotient	,118	1	,732		
Exakter Test nach Fisher				,755	,410
Zusammenhang linear- mit-linear	,117	1	,733		
Anzahl der gültigen Fälle	686				

Tabelle 3: Chi-Square für die Gruppe im Stimulations-ON

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,211 ^a	1	,040		
Kontinuitätskorrektur ^b	3,739	1	,053		
Likelihood-Quotient	4,032	1	,045		
Exakter Test nach Fisher				,044	,028
Zusammenhang linear- mit-linear	4,204	1	,040		
Anzahl der gültigen Fälle	605				

Tabelle 4: Chi-Square für die Gruppe im Stimulations-OFF

SDT-Typ 2-Analyse

Bei der Analyse der metakognitiven Parameter mittels *SDT-Typ 2* konnte eine positive Korrelation zwischen d und $\text{meta-}d$ im Stimulations-OFF ($r=0.497$, $p=0.10$) beobachtet werden, welche sich in der Stimulations-ON-Gruppe nicht nachweisen ließ ($r=-0.114$, $p=0.725$). Dieses Ergebnis steht in einer Linie mit den Ergebnissen aus dem Chi-Quadrat-Test zwischen Sicherheitslevel und Genauigkeit.

Unter Stimulation waren sieben Patienten metakognitiv besser oder genauso gut ($\text{meta-}d \geq d$), wie sich aus ihrer *Type-1-Task-Performance* ableiten ließ. Im Stimulations-OFF trat dies bei fünf Patienten auf. In der Stimulations-OFF-Gruppe lag das mittlere Niveau für d bei 1,6, das mittlere Niveau für $\text{meta-}d$ bei 1,5. In der Stimulations-ON-Gruppe lag das mittlere Niveau für d bei 1,5, das mittlere Niveau für $\text{meta-}d$ bei 1,4. Ein t-Test für gepaarte Stichproben zeigte keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen. In Abbildung 15 finden sich Details bezüglich der Performance der einzelnen Patienten.

Die durchschnittlichen Werte für den Quotienten aus $\text{meta-}d$ und d ($\text{meta-}d/d$) lagen bei 0,89 (Stim-OFF) bspw. 0,98 (Stim-ON). Das bedeutet, dass Patienten im OFF eine absolute Typ-2-Sensitivität von 89,36% auf Grundlage ihrer *Typ-1-Performance* aufweisen. Unter DBS verbesserte sich diese Sensitivität nochmals auf einen Wert von 98,37%. Der Unterschied war nicht signifikant.

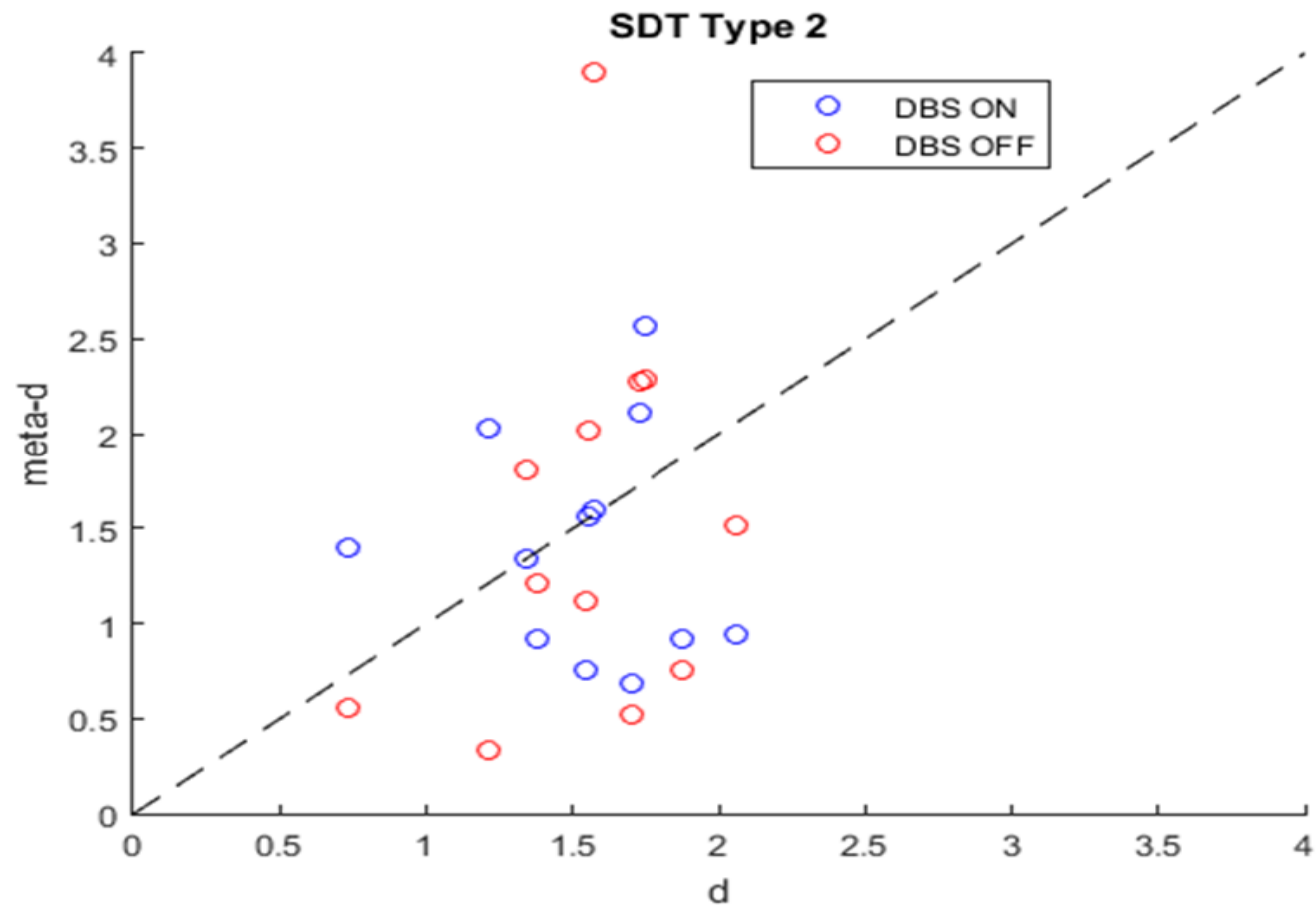


Abb.15: SDT-Typ-2 für Stimulationseffekt

3.4 EEG-DATEN

Stimulationseffekt

Das allgemeine, lineare Modell mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Effekt für den Innersubjektfaktor Stimulation ($p < 0.05$), jedoch keinen Effekt für den Faktor Sicherheitslevel.

In der abgebildeten Grafik lassen sich unabhängig vom Sicherheitslevel signifikante Unterschiede für das α - (schwarz schraffiert) und das β -Band (rot schraffiert) sowie ein Trend für θ (gelb markiert) nachvollziehen (s. Abb. 16). Für die Analyse wurde das Cluster aus sechs frontalen Kanälen verwendet. Jedoch ergaben sich analoge Ergebnisse auch für das Cluster mit nur drei frontalen Kanälen.

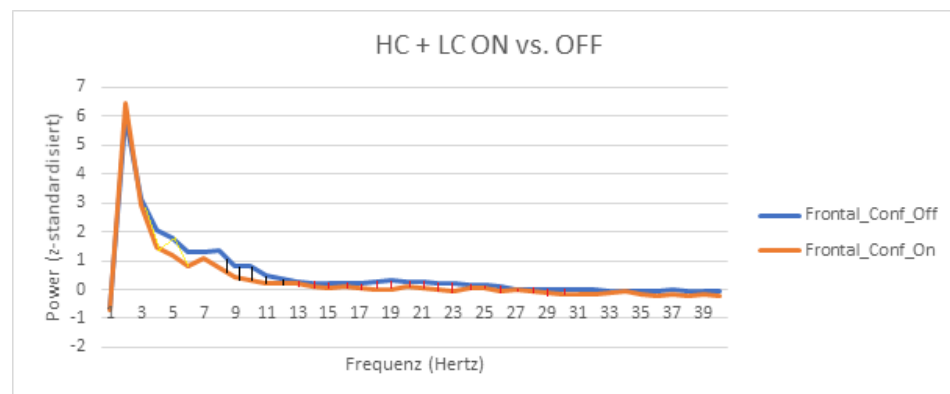


Abb. 16: EEG-Power Confidence-Monitoring ON vs. OFF; Power-Vergleich für Patienten im Stimations-OFF und Stimations-ON über alle Trials

Korrelate für Unsicherheit

Im Anschluss erfolgte der Vergleich zwischen Power bei Trials mit hohem Sicherheitslevel und Trials mit niedrigem Sicherheitslevel, unabhängig vom Stimulation-Status, um einen Marker für Unsicherheit im Allgemeinen zu identifizieren.

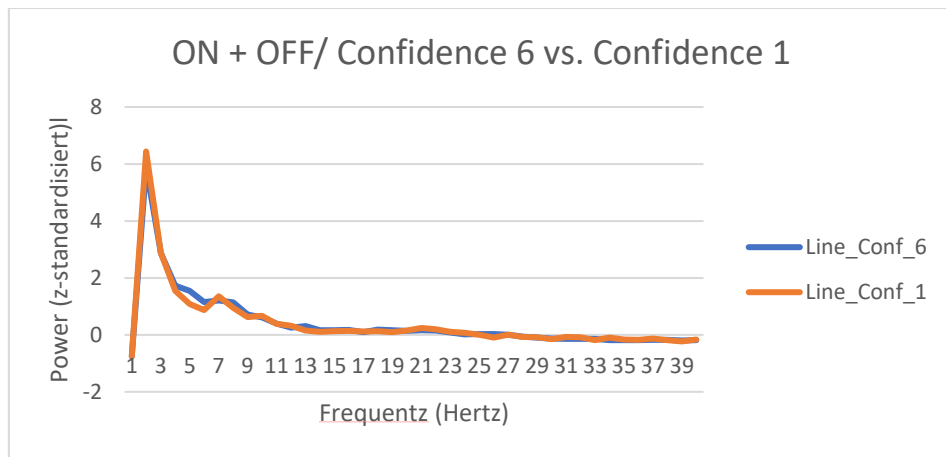


Abb. 17: EEG-Power Confidence 6 vs. Conf 1 – ON+OFF – 3-Kanal; Vergleich zwischen Trials mit hohem Sicherheitslevel und Trials mit niedrigem Sicherheitslevel unabhängig vom Stimulationstatus

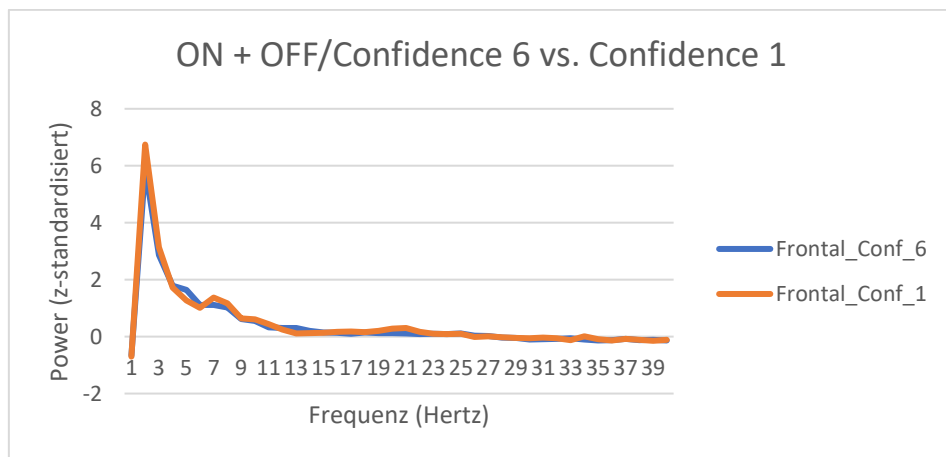


Abb. 18: EEG-Power Confidence 6 vs. Conf 1 – ON+OFF – 7-Kanal; Vergleich zwischen Trials mit hohem Sicherheitslevel und Trials mit niedrigem Sicherheitslevel unabhängig vom Stimulationstatus

Sowohl für das frontale Cluster bestehend aus sieben Kanälen (Abb. 18) als auch für das Cluster bestehend aus drei Kanälen (Abb. 17) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchen mit unterschiedlichem Sicherheitslevel.

Im Anschluss lag der Fokus auf Sequenzen, in denen Patienten bezüglich der Sicherheit Ihrer Entscheidung befragt wurden und dies nur bei Patienten im Stimations-OFF, da hier ein Zusammenhang zwischen *Confidence* und *Accuracy* nachgewiesen werden konnte.

Für die *Trials* mit hohem Sicherheitslevel gegenüber den *Trials* mit niedrigem Sicherheitslevel ergab sich kein signifikanter Unterschied (vgl. Abb. 19).

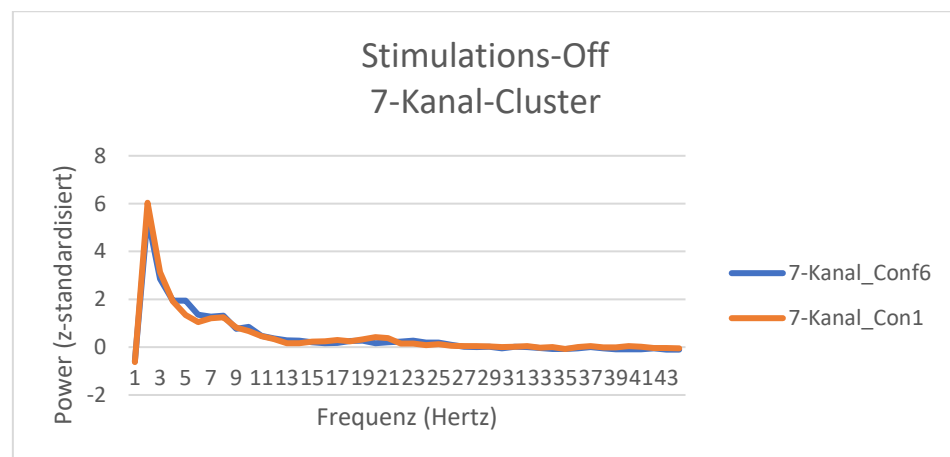


Abb. 19: EEG-Power Confidence 6 vs. Confidence 1 Stimations-OFF; Vergleich zwischen *Trials* bei hohem Sicherheitslevel und niedrigem Sicherheitslevel bei Patienten im Stimations-OFF.

Das gleiche Resultat ergab sich auch bei dem Vergleich der verschiedenen Sicherheitsniveaus in der Gruppe unter Stimulation, sowohl im 7-Kanal-Cluster (Abb. 19) als auch im 3-Kanal-Cluster.

Effektvergleich Stimulations-ON vs. Stimulations-OFF

Da sich in den ersten Analysen kein Korrelat für Unsicherheit im EEG finden ließ, erfolgte im nächsten Schritt der Vergleich der Daten im Stimulations-ON mit dem Stimulations-OFF und dabei zunächst für *Trials*, in denen die Versuchsteilnehmer sich bezüglich Ihrer Entscheidung sicher waren.

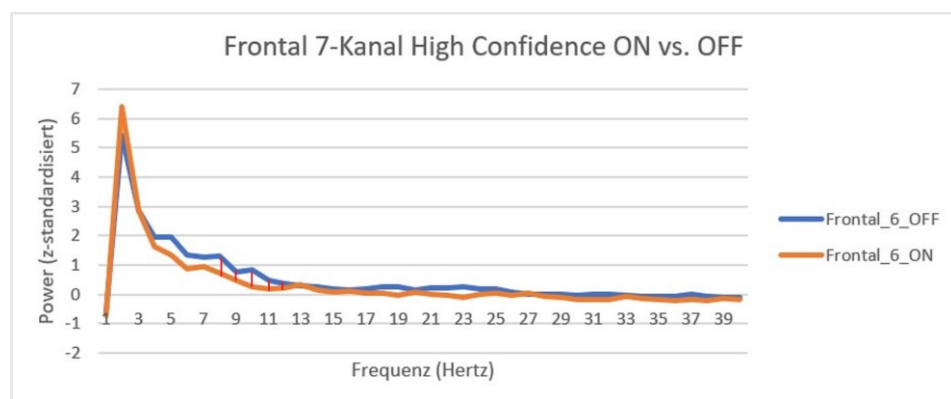


Abb. 20: EEG-Power Confidence 6 ON vs. OFF; Vergleich zwischen Patienten im Stimulations-OFF und Stimulations-ON bei Trials mit hohem Sicherheitslevel

Es zeigte sich hier ein Trend für das α -Band für die *Trials* im OFF gegenüber den *Trials* im ON (Einfaktorielle Varianzanalyse, Signifikanz 0,054) (s. Abb. 20). Dies kann jedoch im Rahmen des Stimulationseffektes begründet sein.

4 DISKUSSION

4.1 EFFEKTE DER DBS AUF DAS REVERSAL LEARNING

Zielsetzung der Studie war es, die Auswirkungen der tiefen Hirnstimulation auf das Entscheidungsverhalten im Rahmen des *Probabilistic Reversal Learning Tasks* zu untersuchen und eventuelle elektrophysiologische Korrelate bei auffälligen Verhaltensmustern darzustellen. Darüber hinaus wurde der Task um eine Abfrage des Sicherheitslevels erweitert.

Der Versuchsaufbau beschränkte sich lediglich auf eine Patientengruppe, die jeweils im Stimulations-ON und Stimulations-OFF getestet wurde. Durch den Verzicht auf eine Kontrollgruppe kann der Effekt zwischen den beiden Gruppen ausschließlich der Stimulation zugeordnet werden. Patienten wurden im Medikations-OFF getestet, da sich in der Vorstudie ein Effekt der Medikation auf die Ergebnisse im *Reversal Learning* darstellen ließ (Trenado et al., 2018). So sollten der Störfaktor Medikation vermieden und der Effekt der Stimulation isoliert dargestellt werden. Dieses Studiendesign entspricht anderen Studien, die kognitive Effekte der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Parkinson untersucht haben (Cavanagh et al., 2011; Wagenbreth, Zaehle, 2015).

Es konnte zunächst gezeigt werden, dass die Fähigkeit zur Adaption an eine neue Regel durch die DBS in unserem Versuchsaufbau nicht beeinträchtigt ist. Dies zeigte sich im Parameter Folgefehler nach *Reversal*. Ebenfalls gab es keine signifikanten Korrelationen zwischen der Symptomstärke im *UPDRS* und der Anzahl an Trials, die benötigt wurde, um das *Reversal*-Kriterium zu erlernen. Es zeigte sich allerdings ein Trend für den Parameter Blocklänge, der auf eine verzögerte

behaviorale Adaption unter Stimulation hindeutet. So benötigten die Patienten unter Stimulation etwa zwei Versuche länger bis zum Erreichen des Kriteriums. Jedoch kann dieser Sachverhalt auch auf eine gesteigerte Impulsivität hinweisen, da sich Patienten im DBS-ON häufiger dazu verleiten lassen, ihre Strategie zu wechseln. Dies führt zu einer Verlängerung der Blocks bis zum Erreichen des *Reversal*-Kriteriums.

Bisherige Studien, die das *Reversal Learning* bei Parkinson-Patienten untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Peterson und Kollegen konnten beispielsweise einen Krankheitseffekt gegenüber gesunden Probanden darstellen (Peterson et al., 2009). Cools konnte auch einen Effekt von L-DOPA auf das Entscheidungsverhalten und die Fähigkeit zur Reversalerkennung nachweisen, der sich auf bestimmte Trials mit sogenannter *reward omission* (Gewinnvorenthaltung) begrenzte (Cools et al., 2006). Unter Stimulation des STN konnte gezeigt werden, dass Patienten mit DBS-ON in einem *reversal/extinction-Task* signifikant weniger Versuche in der *extinction phase* benötigten, als es im DBS-OFF der Fall war (Funkiewiez et al., 2006). Die erste Hypothese der Arbeit konnte somit nicht bestätigt werden. Alle *Reversal-Learning-Parameter* zeigten maximal einen Trend für eine geringe Verschlechterung der behavioralen Flexibilität in Bezug auf die Adaption des Verhaltens und das Erlernen der neuen Regel, sodass davon auszugehen ist, dass DBS hier weder positiven noch negativen Einfluss nimmt. Weder eine gesteigerte Adaption noch der Verlust der Fähigkeit des Erlernens neuer Regeln konnte im Rahmen der Studie nachgewiesen werden. Somit ist unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse nicht davon auszugehen, dass DBS unerwünschte Nebenwirkungen auf Prozesse der Entscheidungsfindung hat.

Cavanagh et al. untersuchten schließlich das Entscheidungsverhalten unter tiefer Hirnstimulation im STN bei Parkinsonpatienten mit einem *reinforcement learning and choice conflict task*. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten unter Stimulation in *Trials* mit hohem Konfliktpotential eher dazu neigten, vorschnelle und suboptimale Entscheidungen zu treffen (Cavanagh et al., 2011). Auch weitere Studien konnten dieses Phänomen des *speeding-up* nachweisen (Coulthard et al., 2012; Jahanshahi, Obeso, Baunez, Alegre, & Krack, 2015; I. Obeso, Wilkinson, Rodríguez-Oroz, Obeso, & Jahanshahi, 2013). Die Schlussfolgerung hieraus war, dass die STN-Stimulation frontale, für die Entscheidungsfindung relevante Schleifen derart beeinflusst, dass Patienten dazu neigen, suboptimale und vorschnelle Entscheidungen zu treffen. Frank et. al beschrieben die Funktion des STN derart, dass er in solchen Situationen am ehesten die Rolle einer Bremse darstellt, die es erlaubt, in schwierigen Situationen Entscheidungen hinauszuzögern, um ein höheres Maß an Evidenz zu erreichen (Michael J Frank et al., 2007). Auch in dieser Studie wurde gezeigt, dass es unter Stimulation schneller zu einer Entscheidungsfindung bei *Trials* mit niedrigem Sicherheitslevel kommt. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Es zeigte sich ein Trend für den Parameter *Random Switch*, der ebenfalls ein höheres Maß an Impulsivität widerspiegelt, welches durch die Stimulation ausgelöst wird. Ein Nachteil unseres Task ist es, dass sich die objektive Schwierigkeit der *Trials* im Verlauf nicht ändert, da die Wahrscheinlichkeiten zufällig verteilt sind. Die Einordnung eines *Trials* als subjektiv schwierig wurde auf der Basis gestellt, wenn Patienten diesen mit einem niedrigen Sicherheitslevel einstufen. Dies bedeutet jedoch im Umkehrschluss nicht zwangsläufig, dass die Unterscheidung der beiden Symbole für den Patienten auch objektiv eine größere

Herausforderung darstellt. Prinzipiell kann auch eine beeinträchtigte Metakognition und eine eingeschränkte Selbsteinschätzung dazu führen, dass Probanden im Rahmen des *Confidence-Monitorings* sich bei der Entscheidung unsicher fühlten, obwohl ihre Fähigkeit zur Diskriminierung der Typ-1 Entscheidung unbeeinflusst war.

4.2 EFFEKTE DER DBS AUF DIE SELBSTEINSCHÄTZUNG UND METAKOGNITION

Die zweite Hypothese der Arbeit war, ob es im Rahmen der Entscheidungsfindung auch zu einer Beeinflussung der Selbsteinschätzung und der Metakognition des Patienten unter Stimulation kommt. Florin et al. konnten beispielsweise einen solchen Einfluss auf die Selbsteinschätzung nachweisen (Florin et al., 2013). Hier neigten Patienten unter Stimulation häufiger zu risikoreichen Strategien, obwohl ihre Fähigkeiten bei der Bewältigung der gestellten Aufgabe unterhalb der Fähigkeiten der Kontrollgruppe lagen. DBS des STN könnte also dazu führen, dass der Einfluss erworbener Evidenz bei der Entscheidungsfindung weniger berücksichtigt wird und Entscheidungen schneller und unvorbereiteter getroffen werden. Patienten treffen in diesem Fall ihre Auswahl, ohne überhaupt einschätzen zu können, wie wahrscheinlich diese Auswahl auch die Richtige ist. In diesem Fall wäre fehlende metakognitive Kompetenz der Auslöser für beeinträchtigte Entscheidungsfindung. Im Rahmen der Auswertung der metakognitiven Daten mittels Typ-2-Signalentdeckungstheorie zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen Stimulations-ON und Stimulations-OFF. Patienten im ON schnitten danach durchschnittlich bezüglich ihrer metakognitiven Leistung sogar besser ab als im Stimulations-

OFF. Das bedeutet, dass für beide Gruppen die Menge an Information, die in den Entscheidungsprozess der ersten Ordnung (welches Symbol?) eingeht auch für den Entscheidungsprozess zweiter Ordnung (Warum habe ich das Symbol gewählt? Bin ich mir sicher?) zur Verfügung steht. Auf der anderen Seite konnte für die Stimulation-OFF-Gruppe eine signifikante Beziehung zwischen *Confidence-Level* und *Accuracy* nachgewiesen werden. Diese Beziehung bestand allerdings nicht im Stimulation-ON. Diese Tatsache deutet wiederum daraufhin, dass es zu einer Entkopplung zwischen Entscheidungsprozess und Selbsteinschätzung kommt, welche durch DBS ausgelöst wird. Während also die Selbsterwartung von Patienten ohne Medikation und Stimulation mit der tatsächlichen Performance zusammenhängt, besteht dieser Zusammenhang für Patienten im Stimulation-ON nicht mehr. Überspitzt formuliert könnte man behaupten, unter Einfluss von STN-DBS treffen Patienten eine Entscheidung, ohne überhaupt zu wissen, auf welcher Evidenzgrundlage sie zu dieser Entscheidung kommen. Unsere Ergebnisse sind also dahingehend nicht eindeutig und müssen somit mit Vorsicht interpretiert werden. Die SDT Typ 2 ist zwar ein neues, aber anerkanntes Verfahren zur Messung metakognitiver Sensitivität und es sollte mit größerer Gewichtung interpretiert werden. Somit ist auch die zweite Hypothese widerlegt. Die Fähigkeit der Selbsteinschätzung und somit die Grundlage des Entscheidungsfindungsprozesses wird auf Basis unserer Ergebnisse durch DBS nicht beeinträchtigt.

4.3 ELEKTROPHYSIOLOGISCHE KORRELATE

Das allgemeine lineare Modell mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Unterschied bei allen Trials im Stimulations-OFF im Vergleich zum Stimulations-ON. Dieses Ergebnis ist konsistent mit vorangegangenen Studien (Jech et al., 2006) und kann auf einen Stimulationseffekt zurückgeführt werden. Bei der Untersuchung der elektrophysiologischen Daten ergab sich zunächst kein signifikanter Unterschied zwischen Trials mit hohem *Confidence Level* und Trials mit niedrigem *Confidence Level*. Dies galt für das DBS-OFF, das DBS-ON und auch für die aggregierte Betrachtung. Ein eindeutiger Marker für Unsicherheit war dementsprechend durch unseren Versuchsaufbau nicht zu identifizieren.

Beim Vergleich der Gruppen DBS-OFF vs. DBS-ON konnte für Trials mit niedrigem Sicherheitslevel ein Trend im β -Band ermittelt werden. So zeigte sich in der OFF-Gruppe mehr β -Aktivität, als es in der ON-Gruppe der Fall war. Obwohl die Verhaltensdaten keinen signifikanten Unterschied der Stimulation auf die Performance zeigten, kann diese β -Aktivität durchaus Korrelat dafür sein, dass es unter Stimulation zu Suppression von β kommt und dies beispielsweise ein Biomarker für Zweifel/Unsicherheit markiert, der sensativer ist, als es die eigentlichen Performance-Parameter sind. Zusätzlich ermittelten wir auch einen Trend für vermehrte θ -Aktivität in der DBS-OFF-Gruppe, unabhängig vom Sicherheitslevel. θ gilt unter anderem als Marker für die Höhe der Entscheidungsschwelle bei gesunden Patienten. Eine mögliche Schlussfolgerung ist, dass durch die Stimulation die Entscheidungsschwelle absinkt und θ hier als ein Biomarker fungiert, der eben diese Entwicklung widerspiegelt. Trotz fehlendem Korrelat in der Performance kann man darüber

diskutieren, ob die vermehrte Aktivität über frontalen Arealen, und dabei insbesondere über dem medialen, präfrontalen Kortex, in unserer Studie nicht als supersensitiver Marker für Unsicherheit steht, die ohne Stimulation für ein sinnvolles Hinauszögern und eine dezidierte Überlegung bis zur Entscheidungsfindung sorgt. Unter Stimulation wird diese Aktivität supprimiert und es kommt zur Entkopplung zwischen tatsächlicher Entscheidung und subjektiver Überzeugung von der Richtigkeit ebendieser. Da sich dieser Unterschied nicht in der tatsächlichen Leistung der Probanden korrelieren lässt, ist die These nur schwer weiter zu belegen. Jedoch muss ein solcher Zusammenhang zumindest diskutiert werden. Letztlich müssen diese Unterschiede jeweils immer unter Berücksichtigung des nachgewiesenen Stimulationseffektes interpretiert werden. Inwiefern es sich also um ein Korrelat kortikaler Hirnaktivität aufgrund unterschiedlichen Verhaltens oder aber nur um einen Stimulationseffekt handelt, ist unklar.

Frühere Studien führten schließlich bereits EEG-Messungen beim Absolvieren verschiedener Tasks bei Patienten unter DBS durch. Cavanagh et al. zeigten in ihrer Studie, dass vor allem θ -Aktivität über den medialen präfrontalen Cortex mit der Höhe der Entscheidungsschwelle korreliert und sich dieser Zusammenhang unter DBS umkehrt. Bei gesunden Probanden und Patienten im Stimations-OFF zeigte sich also bei komplizierten Trials vermehrt θ -Aktivität über dem mPFC, dieser Zusammenhang kehrte sich mit dem Einschalten der Stimulation um. Im Gegenteil zeigten Patienten dann eine verminderte Entscheidungsschwelle und beschleunigte Auswahl (Cavanagh et al., 2011; Cavanagh, Frank, Klein, & Allen, 2010). Auch wenn wir eine beschleunigte oder falsche Auswahl nicht beobachteten, so deuten zumindest unsere elektrophysiologischen Daten in eine ähnliche Richtung.

4.4 LIMITATIONEN DER STUDIE

Die Studie weist einige Limitationen auf, auf die ich im Folgenden eingehen möchte.

Unser Patientenkollektiv ist klein und inhomogen. Bei einer größeren Fallzahl bestünde durchaus die Möglichkeit, weitere signifikante Effekte zu finden. Es konnten für einige Parameter bereits Trends dargestellt werden, die sich bei einer angemessenen Gruppengröße möglicherweise als signifikant dargestellt hätten. Auf der anderen Seite muss man in Betracht ziehen, dass es gerade für Patienten mit DBS nicht einfach ist, sowohl auf Stimulation als auch auf Medikation zu verzichten und sich für ein Experiment in eine für den Betroffenen unangenehme Situation zu versetzen. Die Festlegung der Fallzahl orientierte sich an anderen Studien, die Verhaltensexperimente mit Parkinson-Patienten durchgeführt haben (Cavanagh et al., 2010; Cools et al., 2003; Cools, Clark, Owen, & Robbins, 2002; Czernecki et al., 2002; Wagenbreth, Zaehle, 2015). Individuelles Verhalten wird von einer Vielzahl von Faktoren moduliert. Jede Versuchsperson besitzt eine große Vielseitigkeit im Hinblick auf Charakter, Präferenzen, demographische Daten, Lebenserfahrungen und Intellekt. Auch bezüglich der elektrophysiologischen Daten besteht große interindividuelle Divergenz und bei der Auswertung der Datensätze fiel auf, dass selbst bei identischer Aufgabenstellung sich die EEG-Daten teils deutlich unterschieden. Diese relevanten Unterschiede lassen sich nur durch ein größeres Patientenkollektiv entscheidend glätten.

Die Ableitung der elektrophysiologischen Daten geschah im Rahmen der Studie mittels Oberflächen-EEG. Hier konnten verschiedene Effekte der Stimulation nachgewiesen werden.

Diese waren allerdings nicht mit den behavioralen Daten zu korrelieren, da sich keine entscheidenden Effekte der Stimulation auf das *Reversal Learning* und Metakognition zeigten. Dennoch wäre es interessant, neben EEG-Daten auch intra- bzw. postoperative Daten im Rahmen von LFP-Messungen zu generieren. Hier ließe sich mit deutlich höherer Ortsauflösung der Ursprung des Signals nachweisen und mit entsprechendem Verhalten korrelieren.

Darüber hinaus zeigten alle Patienten eine große Neigung dazu, ihre Entscheidung nach Erhalt eines negativen Feedbacks direkt zu revidieren und das andere Symbol auszuwählen. In der Instruktion vor Beginn des Paradigmas wurde explizit darauf hingewiesen, immer das Symbol auszuwählen, welches mit höherer Wahrscheinlichkeit positiv belohnt wird. Zusätzlich sollte man nur das Symbol wechseln, wenn man sich absolut sicher war, dass sich die Gewinnwahrscheinlichkeiten auch wirklich geändert hatten. Trotzdem schienen manche Patienten diese Instruktionen nur bedingt zu befolgen. Ob diese Tatsache an einer gesteigerten Impulsivität und risikoreichem Verhalten liegt oder eher an mangelndem Verständnis des Tasks, lässt sich im Nachhinein nicht abschließend beurteilen.

4.5 SCHLUSSFOLGERUNG IM HINBLICK AUF DIE ZIELSETZUNG

Wenn man unsere Ergebnisse nun im Hinblick auf unsere Hypothesen betrachtet, so ist davon auszugehen, dass der pathologische Zwang zur Überprüfung wohl nicht durch mangelnde Evidenz und somit Unsicherheit zu begründen ist. Ansonsten hätte man eher erwartet, dass Versuchsteilnehmer sich unter Stimulation deutlich sicherer waren und ein signifikant höheres *Confidence-Level* erreicht hätten. Eine Stimulation des ventralen Anteils des STN hätte dann so in

frontostriatale Kreise eingegriffen, dass sich die Entscheidungsschwelle verringert und Probanden schon mit weniger Evidenz eine, zum Teil vorschnelle, Entscheidung treffen. Einen solchen Zusammenhang konnte allerdings nicht beobachtet werden. Unsere erste Vermutung, dass Patienten unter Stimulation ein Defizit im Bereich der kognitiven Flexibilität aufweisen, hat sich nicht bewahrheitet. Es zeigte sich bei Parkinson-Patienten unter STN-Stimulation kein Defizit beim Erlernen der neuen Regel nach *Reversal*. Auch zeigte sich keine signifikante Entkopplung zwischen Task-Performance und Selbsteinschätzung. Dies spricht dafür, dass STN-Stimulation keinen relevanten Einfluss auf metakognitive Fähigkeiten zu haben scheint.

Im Verlauf sollten die ermittelten Daten als Vergleichsgruppe für das Kollektiv aus Paris dienen. Damit können weitere Schlüsse auf die Funktion des STN und die Wirkung von DBS abgeleitet werden und untersucht werden, inwieweit STN-DBS iteratives Verhalten bei Patienten mit *OCD* moduliert.

LITERATURVERZEICHNIS

- Abbasi, O., Hirschmann, J., Storzer, L., Ozkurt, T. E., Elben, S., Vesper, J., ... Butz, M. (2018). NeuroImage Unilateral deep brain stimulation suppresses alpha and beta oscillations in sensorimotor cortices, *174*(March), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.026>
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, *12*(10), 366–375. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-X)
- Andreou, C., Frielinghaus, H., Rauh, J., Mußmann, M., Vauth, S., Braun, P., ... Mulert, C. (2017). Theta and high-beta networks for feedback processing: a simultaneous EEG – fMRI study in healthy male subjects. *Nature Publishing Group*, *7*(1), e1016-8. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.287>
- Arnsten, A. F. T. (1998). Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, *2*(11), 436–447. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01240-6](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01240-6)
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, *15*(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Anderson, S. W. (1998). Dissociation Of Working Memory from Decision Making within the Human Prefrontal Cortex, *18*(1), 428–437.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G. K. (1996). Manual for the Beck Depression Inventory-II. *San Antonio, TX: Psychological Corporation.*
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser,

- T., ... Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(4), 454–462. <https://doi.org/10.1002/mds.25844>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Cavanagh, J. F., Frank, M. J., Klein, T. J., & Allen, J. J. B. (2010). NeuroImage Frontal theta links prediction errors to behavioral adaptation in reinforcement learning. *NeuroImage*, 49(4), 3198–3209. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.080>
- Cavanagh, J. F., Wiecki, T. V, Cohen, M. X., Figueroa, C. M., Samanta, J., Sherman, S. J., & Frank, M. J. (2011). Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nature Neuroscience*, 14(11), 1462–7. <https://doi.org/10.1038/nn.2925>
- Cools, R., Altamirano, L., & D'Esposito, M. (2006). Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence. *Neuropsychologia*, 44(10), 1663–1673. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.030>
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(11), 1431–1441. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(03\)00117-9](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(03)00117-9)
- Cools, R., Clark, L., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (2002). Defining the Neural Mechanisms of Probabilistic Reversal Learning Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging, 22(11), 4563–4567.

- Cools, R., Lewis, S. J. G., Clark, L., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2007). L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(1), 180–189. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301153>
- Coulthard, E. J., Bogacz, R., Javed, S., Mooney, L. K., Murphy, G., Keeley, S., & Whone, A. L. (2012). Distinct roles of dopamine and subthalamic nucleus in learning and probabilistic decision making. <https://doi.org/10.1093/brain/aws273>
- Cutsforth-Gregory, J. K., Boeve, B. F., & Josephs, K. A. (2015). Atypical Parkinsonian Syndromes. *Mayo Clinic Neurology Board Review. Clinical Neurology for Initial Certification and MOC*.
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J. L., Pochon, J. B., Levy, R., & Dubois, B. (2002). Motivation , reward , and Parkinson ' s disease : influence of dopatherapy, 40, 2257–2267.
- Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), K. (2019). ICD-10-GM Version 2019, (September 2018).
- Florin, E., Müller, D., Pfeifer, J., Barbe, M. T., Fink, G. R., & Timmermann, L. (2013). Subthalamic stimulation modulates self-estimation of patients with Parkinson ' s disease and induces, (December). <https://doi.org/10.1093/brain/awt241>
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your Horses: Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism. *Science*, 318. <https://doi.org/10.1126/science.1146157>
- Frank, M. J., Scheres, A., & Sherman, S. J. (2007). Understanding decision-making deficits in neurological conditions: insights

- from models of natural action selection. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 362(1485), 1641–54.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2058>
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Cools, R., Krack, P., Fraix, V., Batir, A., ... Pollak, P. (2006). Effects of Levodopa and subthalamic nucleus stimulation on cognitive and affective functioning in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(10), 1656–1662. <https://doi.org/10.1002/mds.21029>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-martin, P., ... Lapelle, N. (2008). Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results, 23(15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Graef, S., Biele, G., Krugel, L. K., Marzinzik, F., Wahl, M., Wotka, J., ... Heekeren, H. R. (2010). Differential influence of levodopa on reward-based learning in Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(October), 169. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00169>
- Hague, S. M., Klaffke, S., & Bandmann, O. (2005). Neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(8), 1058–63. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.060186>
- Halliday, G. M., & McCann, H. (2008). Human-based studies on α -synuclein deposition and relationship to Parkinson's disease symptoms. *Experimental Neurology*, 209(1), 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.07.006>
- Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., & Zalutsky, R. (2007). How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*,

68(5), 326–337.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3>

Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson ' s disease : a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55, 181–184.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>

Jahanshahi, M., Obeso, I., Baunez, C., Alegre, M., & Krack, P. (2015). Parkinson's disease, the subthalamic nucleus, inhibition, and impulsivity. *Movement Disorders*, 30(2), 128–140. <https://doi.org/10.1002/mds.26049>

Jech, R; Ruzicka, E; Urogsik, D; Serranova, T; Volfova, M; Novakova, O; Roth, J; Dusek, P; Mecir, P; Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus affects resting EEG and visual evoked potentials in Parkinson's disease; *Clinical Neurophysiology* 117 (2006), 1017-1028; DOI: 10.1016/j.clinph.2006.01.009

Kumar, K. R., Djarmati-westenberger, A., & Ph, D. (2011). Genetics of Parkinson ' s Disease, 6(10), 1687–1691.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.019>

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998 Oct 8;339(15):1044-53. doi: 10.1056/NEJM199810083391506. PMID: 9761807.

Litvan, I., Bhatia, K. P., Burn, D. J., Goetz, C. G., Lang, A. E., McKeith, I., ... Wenning, G. K. (2003). Movement disorders society scientific issues committee report: SIC task force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Movement Disorders*, 18(5), 467–486.
<https://doi.org/10.1002/mds.10459>

Lu, H. O., & Germany, C. E. (1999). The ten ± twenty electrode system of the International Federation, 44/195, 2–5.

- Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.-L., Fontaine, D., ... Ph, D. (2008). Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder.
- Maniscalco, B., & Lau, H. (2012). Short Communication A signal detection theoretic approach for estimating metacognitive sensitivity from confidence ratings. *Consciousness and Cognition*, 21(1), 422–430. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.09.021>
- Matteau, E., & Dupre, N. (2011). Mattis Dementia Rating Scale 2 : Screening for MCI and Dementia, 26(5), 389–398. <https://doi.org/10.1177/1533317511412046>
- Mattis, S. (1988). Dementia Rating Scale: DRS: Professional Manual. PAR. *Psychological Assessment Resources*.
- Mcintyre, C. C., Savasta, M., Walter, B. L., & Vitek, J. L. (2004). How Does Deep Brain Stimulation Work? Present Understanding and Future Questions, 21(1), 40–50.
- Murray, X. J. D., Jaramillo, X. J., & Wang, X. (2017). Working Memory and Decision-Making in a Frontoparietal Circuit Model, 37(50), 12167–12186. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0343-17.2017>
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico Á subthalamo Á pallidal ‘ hyperdirect ’ pathway, 43, 111–117.
- Nerius, M., Fink, A., & Doblhammer, G. (2016). Parkinson’s disease in Germany: Prevalence and incidence based on health claims data. *Acta Neurologica Scandinavica*, (September), 1–7. <https://doi.org/10.1111/ane.12694>
- Obeso, I., Wilkinson, L., Rodríguez-Oroz, M. C., Obeso, J. A., & Jahanshahi, M. (2013). Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus has differential effects on reactive and proactive inhibition and conflict-induced slowing in

- Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 226(3), 451–462. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3457-9>
- Obeso, J. A., Rodríguez-Oroz, M. C., Benitez-Temino, B., Blesa, F. J., Guridi, J., Marin, C., & Rodriguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(SUPPL. 3), 548–559. <https://doi.org/10.1002/mds.22062>
- Peterson, D. A., Elliott, C., Song, D. D., Makeig, S., Sejnowski, T. J., & Poizner, H. (2009). Probabilistic reversal learning is impaired in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 163(4), 1092–1101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.07.033>
- Polymeropoulos, M. H., Higgins, J. J., Golbe, L. I., Johnson, W. G., Ide, S. E., Di Iorio, G., ... Duvoisin, R. C. (1996). Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science (New York, N.Y.)*, 274(5290), 1197–1199. <https://doi.org/10.1126/science.274.5290.1197>
- Rachman, S. (2002). A cognitive theory of compulsive checking. *Behaviour Research and Therapy*, 40(6), 625–639. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(01\)00028-6](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(01)00028-6)
- Swainson, R., Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (2000). 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(5), 596–612. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00103-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00103-7)
- Taylor, K. S. M., Cook, J. a, & Counsell, C. E. (2007). Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(8), 905–906. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.104695>
- Thomas Wichmann^{1, 2} and Mahlon R. DeLong^{1 *}. (2007).

Anatomy and physiology of the basal ganglia: relevance to Parkinson's disease and related disorders. *Handbook of Clinical Neurology. Parkinson's Disease and Related Disorders, Part I*, 3–18.

Trenado, C., Boschheidgen, M., Rübenach, J., Diaye, K. N., Schnitzler, A., Mallet, L., & Wojtecki, L. (2018). Assessment of Metacognition and Reversal Learning in Parkinson ' s Disease : Preliminary Results, *12*(September), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00343>

Trenado, C., Elben, S., Petri, D., Hirschmann, J., Groiss, S. J., Vesper, J., ... Wojtecki, L. (2016). Combined Invasive Subcortical and Non-invasive Surface Neurophysiological Recordings for the Assessment of Cognitive and Emotional Functions in Humans, (111), e53466. <https://doi.org/doi:10.3791/53466>

Voges, J., Kiening, K., Krauss, J., Nikkhah, G., & Vesper, J. (2009). Neurochirurgische Standards bei tiefer Hirnstimulation, (April), 666–672. <https://doi.org/10.1007/s00115-009-2698-0>

Wagenbreth, Zaehle, G. et al. 2015. (2015). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus modulates reward processing and action selection in Parkinson patients, 1541–1547. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7749-9>

Watson, D., Clark, L. A., and Tellegen, A. (1988). (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J. Pers. Soc. Psychol.*, 54(1063–1070). <https://doi.org/10.1037//2F0022-3514.54.6.1063>

Weintraub, D. B., & Zaghoul, K. A. (2013). The role of the subthalamic nucleus in cognition. *Reviews in the Neurosciences*, 24(2), 125–138. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06148.x>

- Williams, G. V, & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/376572a0>
- Wirdefeldt, K., Adami, H., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology, Suppl. Supplement, 26, S1-58*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s10654-011-9581-6>
- Wojtecki, L., Hirschmann, J., Elben, S., Boschheidgen, M., Trenado, C., Vesper, J., & Schnitzler, A. (2017). Letter to the editor, 1–3. <https://doi.org/10.1093/brain/awx164>
- Wojtecki, L., Klinik, N., Psychologie, M., & Hirnstimulation, T. (2014). Tiefe Hirnstimulation bei Zwangsstörungen Deep Brain Stimulation in Obsessive Compulsive Disorder, 118–121.
- Wojtecki, L., Südmeyer, M., & Schnitzler, A. (2007). Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndrom. *Deutsche Ärzteblatt, 37*(Kasten 2), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00112-004-0898-z>