

**Derleme / Review**

# Parkinson Hastalığında Karar Verme

## Decision Making in Parkinson's Disease

Elif YILDIRIM,<sup>1</sup> Raif ÇAKMUR<sup>2</sup>

*İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*  
*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir*

Parkinson hastalığında (PH) seçenekleri değerlendirme, kar ve zararı dengeleme ve eylemler arasından seçim yapmayı içeren karar verme becerilerinde bozulmalar gözlenmektedir. Deneysel olarak belirsiz durumlar altında karar verme ve risk altında karar verme gibi iki paradigma ile değerlendirilen karar vermede, medial ve orbitofrontal korteks, striatum, amigdala, bazal gangliyon ve anterior singulat korteksi içeren frontostriatal ve limbik döngüleri birleştiren bir nöral ağı önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı tartışmalara karşın genel olarak Parkinson hastalarının dezavantajlı karar verme eğiliminde oldukları kabul edilmektedir. Bu dezavantajlı seçim stratejinin oluşmasında, hastalığa özgü nöropatolojik değişimler ve dopaminerjik tedaviye bağlı olarak gelişen limbik ve frontostriatal yollardaki fonksiyon bozuklukları sorumlu tutulmaktadır. Özellikle de dopaminin karar verme üzerinde bozucu bir etkisi olduğu ve bu durumun dürtü kontrol bozukluklarına yol açtığı iddia edilmektedir. Bu derlemede, (i) karar verme mekanizmaları ve bu süreç ile ilgili nöroanatomik yapılar incelenmiş; (ii) PH'de yapılan çalışmaların temel bulguları tartışılmış ve (iii) ileride bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalar için öneriler belirtilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Karar verme; dopamin; Parkinson hastalığı; risk alma.

Impairments in decision making abilities including the assessment of options, balancing gain or loss and selection among the actions are observed in Parkinson's disease (PD). Decision making which is experimentally studied under two paradigms including decision making under ambiguous conditions and at risk, neural network mainly comprising the frontostriatal and limbic loops including medial and orbitofrontal cortex, striatum, amygdala, basal ganglia, and anterior cingulate cortex, is considered to play a significant role. Despite several debates, it has been largely accepted that patients with PD tend to have disadvantageous decision making. Disease-specific neuropathological changes and dysfunctions in the limbic and frontostriatal pathways related to dopaminergic therapy are thought to be responsible for such a disadvantageous decision making strategy. Particularly, it has been claimed that dopamine has a deleterious effect on decision making, thereby leading to impulse control disorders. In this review, (i) decision making mechanisms and neuroanatomical structures related to this process were analyzed; (ii) the main findings obtained from PD studies were discussed and (iii) several recommendations on further studies in the future were proposed.

**Key Words:** Decision making; dopamine; Parkinson's disease; risk taking.

Parkinson hastalığı (PH)'nda, bradikinezi, rijidite, tremor, postural instabilite gibi motor belirtilerin yanı sıra fronto-striatal döngü disfonksiyonları ile ilişkilendirilen bilişsel ve davranışsal alanda belirtiler yaşanmaktadır.<sup>[1,2]</sup>

Parkinson hastalığındaki nöropatolojik etkilenme ve başta dopamin olmak üzere nörontransmitter düzeylerindeki değişimler nedeniyle hastaların değer biçme, kar ve zararı dengeleme ve seçenekler arasından seçim yapma gibi karar verme becerileri son yıllarda sıklıkla incelenen bir konu olmuştur.<sup>[3]</sup>

Karar verme mekanizması insan davranışının önemli bir parçasıdır. Diğer tüm yürütücü süreçler gibi karar verme süreci içinde multimodal duysal girdiler, otonomik ve emosyonel tepkiler, geçmiş deneyimler ve gelecekteki amaçlar gibi birçok farklı bilgi işlenmektedir. Tüm bu veriler belirsizlik, kar-zarar ilişkisi, risk alma ve zamanlama ile ilgili bilgiler ile bütünleştirilmekte ve ardından varılan sonuç uygun eyleme dönüştürülmektedir.<sup>[3]</sup> Ayrıca bu sürecin hem hızlı bir şekilde yürütülmesi hem de değişen çevre koşullarına uyumda esnek olunması gerekmektedir. Bunun yanı sıra karar verme süreçleri kişilik özellikleri, ödül değerlendirme, geriye dönük öğrenme, rekabet, kontrol, sosyal işbirlikçilik gibi faktörlerden de etkilenmektedir.<sup>[4,5]</sup> Bu nedenle karar verme, birçok bilişsel ve davranışsal süreçlerden etkilenen karmaşık zihinsel bir işlev olarak kabul edilmektedir.<sup>[6]</sup>

İleride doğabilecek sonuçlara ilişkin bilgi ya da ödül-ceza olasılığı ile ilgili iki farklı karar verme paradigması vardır: (i) belirsiz durumlar altında karar verme (decision making under ambiguity) ve (ii) risk altında karar verme (decision making under risk). Belirsiz durumlar altında karar verme paradigmasında ödül-ceza olasılığı belirsiz ve sonuçlara dair öncül bilgiler örtülü durumda iken; risk altında karar verme paradigmasında sonuçlara ilişkin bilgiler ve ödül-ceza riski açık bir durumda sunulmaktadır.

### **BELİRSİZ DURUMLAR ALTINDA KARAR VERME-RİSK ALTINDA KARAR VERME**

Belirsiz durumlar altında karar vermeyi değerlendirmek amacıyla Iowa kumar testi (IKT) (Iowa gambling test) geliştirilmiştir.<sup>[7,8]</sup>

Kısa vadedeki ödüle karşı uzun vadedeki kaybı dengeleme becerisinin ölçüldüğü IKT'de katılımcıdan kendilerine para kazandıracak ya da kaybettirecek A-B-C-D destelerinden toplam 100 adet kart seçmesi ve mümkün olduğunca çok para kazanması istenir. Testteki A ve B desteleri uzun dönemdeki kaybın kazançtan daha fazla olduğu dezavantajlı desteler iken, C ve D desteleri avantajlı destelerdir. Iowa kumar testinin yürütücü işlevlerle ilişkisi tartışmalı görünse de<sup>[9]</sup> test performansı uzun süreli bir strateji oluşturma becerisi gerektirdiği için geriye dönük öğrenme ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir.

Başarısız IKT performansının, beynin emosyonel döngüsünde düzenlenen ve ventromedial prefrontal kortekste bütünleştirilen davranış düzenleyici sinyallerin yani somatik belirteçlerin (somatic marker) karar vermeye kaynaklık edememesi nedeniyle ortaya çıktığı iddia edilmektedir.<sup>[10,11]</sup>

Risk altında karar vermede somatik belirteçlerin süreç üzerinde etkili olduğu kabul edilmekle birlikte, yürütücü işlevler ve işleyen bellek gibi bilişsel işlevlerle bir strateji oluşturulan ayrı bir karar verme yolu olduğu iddia edilmektedir. Ayrıca bu hipotezde önceki karar durumlarıyla ilgili somatik belirteçlerin benzer durumlarda kullanılmak üzere uzun süreli bellekte depolandığı da iddia edilmektedir.<sup>[4]</sup> Risk altında karar verme deneysel olarak en çok Cambridge kumar görevi (Cambridge gambling task), Zar oyunu (Game of dice) ve Balon analog risk testi (Balloon analog risk test) ile değerlendirilmektedir.

Cambridge kumar görevinde<sup>[12]</sup> katılımcıdan her denemede farklı kırmızı-mavi renk oranında sunulan (9 mavi: 1 kırmızı, 8 mavi: 2 kırmızı gibi) mavi ya da kırmızı renkteki 10 kutudan birinin altında gizlenmiş olan altını bulması istenir. Ardından katılımcı bu kararı için bahse girer. Başarılı bir performans için kazanma ihtimalinin yüksek olduğu renk oranında büyük, ihtimalin düşük olduğu durumda ise küçük bahse girmek gerekmektedir.

Zar oyununda,<sup>[13]</sup> katılımcıdan atılan zarda hangi rakamın geleceğini tahmin etmesi istenir.

Katılımcıya dört farklı cevap seçeneği sunulur. Toplamda 18 zar atışının yapıldığı bilgisayarlı testte daha az kazandıran 3-4'lü seçimler risksiz, daha fazla kazandıran 1-2'li seçimler riskli olarak değerlendirilir. Balon analog risk testinde<sup>[14]</sup> ise katılımcıdan her pompa ile 0.3 cm şişiren ve 5 kuruş kazandıran balonları şişirmeleri ve balonları patlatmadan mümkün olduğunca çok para kazanmaları istenmektedir. Katılımcı test boyunca farklı patlama genliğinde olan mavi, sarı ve kırmızı renklerdeki toplam 90 balonu şişirmektedir.

Normal karar vermede, frontostriatal ve limbik döngüleri birleştiren serotonerjik ve dopaminerjik yolları, medial ve orbitofrontal korteks, striatum, amigdala ve anterior singulat korteksi içeren, nöral bir ağın etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.<sup>[6]</sup> Ayrıca prefrontal korteksin karar vermede önemli bir rolü olduğu da düşünülmektedir.<sup>[6]</sup> Belirsiz durumlar ve risk altında karar vermenin değerlendirildiği 27 çalışmanın incelendiği bir meta analiz çalışmasında, belirsiz durumlarda karar vermenin dorsolateral prefrontal korteks, dorsal arteriyor singulat korteks, sağ parietal lob aktivasyonu ile risk altında karar vermenin ise orbitofrontal korteks, rostral anterior singulat korteks ve sol parietal lob aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>[15]</sup> Bu bulgu, belirsiz durumlar altında karar vermenin soyut ve kavramsal problem çözme gibi bilişsel işleme ile ilgili "soğuk (cool)" yürütücü işlevlerle, risk altında karar vermenin ise emosyonel işleme ile ilgili olan "sıcak (hot)" yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir.

### **PARKİNSON HASTALIĞINDA KARAR VERME**

Parkinson hastalığında belirsiz durumlar altında karar vermeyi değerlendiren IKT sonuçları tartışmalı olmakla birlikte genel olarak hastaların IKT performanslarının bozulmuş olduğu söylenebilir. Yapılan çalışmaların çoğunda<sup>[16-23]</sup> Parkinson hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla IKT'de daha başarısız bir performans sergiledikleri ve dezavantajlı seçimler yaptıkları belirtilirken; bazı çalışmalarda<sup>[24-26]</sup> hastaların sağlıklı kontrollere benzer bir performans sergiledikleri gösterilmiştir. Buna ek olarak, pato-

lojik kumar oynama davranışı olan Parkinson hastalarının dezavantajlı karar verme eğiliminde oldukları iddia edilmiştir.<sup>[27]</sup>

Iowa kumar testinde avantajlı karar verme performansında amigdala ve limbik döngünün bütünlüğünün etkili bir rol oynadığı kabul edilmektedir.<sup>[24,28]</sup> Parkinson hastalarının IKT performansındaki bozulmanın ise bu bütünlüğe ait bir nöronal fonksiyon bozulması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili iki hipotez ortaya atılmıştır.

Bunlardan ilki "aşırı doz dopamin hipotezi (dopamine overdose hypothesis)" olarak adlandırılan varsayımdır ki bu varsayım, dopaminerjik tedavinin, dorsal striatum gibi dopaminin azalmış olduğu bölgelerde dopamin seviyesini artırmasının yanı sıra ventral striatum gibi görece dopaminerjik azalmadan korunmuş bölgelerdeki dopamin seviyesini aşırı artırdığı üzerinedir. Bu mekanizma sonucu oluşan orbital frontostriatal döngüdeki fonksiyon bozukluğu sonucu hastaların geriye dönük öğrenme gerçekleştiremedikleri ve böylelikle dezavantajlı seçimlerden uzak durmakta zorlandıkları iddia edilmektedir.<sup>[29]</sup> Nitekim Frank ve ark.,<sup>[30]</sup> tedavi gören Parkinson hastalarının tedavi görmeyen hastalardan farklı olarak olumlu sonuçlardan geribildirim aldığını ve olumsuz sonuçlara neden olacak seçimlerden uzak durmada başarısız olduğunu iddia etmiştir.

İkinci hipotez ise, PH ile ortaya çıkan amigdala patolojisinin ya da ventral striatumdaki dopaminerjik azalmanın orbitofrontal korteks disfonksiyonu yarattığı ve bu nedenle de hastaların karar verme becerilerinin olumsuz etkilendiği yönündedir.<sup>[24]</sup> Somatik belirteç hipotezi ile bağlantılı bir şekilde Parkinson hastalarının IKT performansı sırasında düşük deri iletkenlik yanıtı göstermeleri amigdala disfonksiyon hipotezi ile uyumludur.<sup>[31]</sup> Ayrıca IKT performansı düşük olan hastalarda sağ amigdala ve orbitofrontal korteks dejenerasyonu da saptanmıştır.<sup>[21]</sup> Fakat Poletti ve ark.nın<sup>[32]</sup> yaptıkları bir çalışmada hafif amigdala fonksiyon bozukluğunun var olduğu ve ilaç tedavisi uygulanmayan hastalarda IKT performanslarının korunmuş olduğunun saptanması, bu hipotezi tartışılır kılmaktadır.

Parkinson hastalarında risk altında karar verme performanslarını değerlendiren az sayıda

çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçları, Parkinson hastalarının risk altında karar verme performanslarının sağlıklı kontrollerle göre bozulmuş olduğu yönündedir.<sup>[22,26,33,34]</sup> Ayrıca bu bozulmaların yürütücü işlev bozulmaları ile ilişki olduğu da iddia edilmektedir.<sup>[24,33]</sup>

Yakın zamanda yapılan üç çalışmada, Parkinson hastalarının hem belirsiz durumlar altında hem de riskli durumlar altındaki karar verme performansları değerlendirilmiştir. Euteneuer ve ark.,<sup>[26]</sup> hastaların IKT performanslarını korunmuş olarak bulurken, Zar testi performanslarını bozulmuş olarak bulmuşlardır. Ayrıca risk altında karar verme performansları emosyonel geribildirim işleme ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle de hastaların kaybettikleri durumlarda düşük, fakat kazanç elde ettikleri durumlarda sağlıklı kontrollere benzer deri iletim yanıtları gösterdikleri belirlenmiştir. Delazer ve ark.<sup>[22]</sup> ise, demansı olan Parkinson hastalarının her iki karar verme paradigma performansını demanssız Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda her iki hasta grubunun da belirsiz durumlar altında karar verme bozuklukları yaşadıkları, buna ek olarak demanslı hastalarda risk altında karar verme bozulmaları olduğu da belirtilmiştir.

Yapılan çalışmaların ışığında PH'deki bozulmuş risk altında karar vermenin dorsolateral prefrontal striatal döngü (yürütücü işlevler) ve limbik orbitofrontal striatal döngü (emosyonel işleme) işlevselliğindeki bozulmalar sonucunda olduğu düşünülebilir. Özellikle de hastaların negatif geribildirimlere duyarsız oldukları ve bunun da limbik lob disfonksiyonu ile ilişkili olduğu iddia edilebilir.

### DOPAMİN VE KARAR VERME

Parkinson hastalığında tipik olarak etkilenen mezokortikolimbik dopaminerjik sistem orbitofrontal yolları değiştirmektedir, bu değişiklik de karar vermeyi etkilemektedir. Dopamin sinyallesinin karar verme üzerindeki etkisi, "açık (on)" ve "kapalı (off)" durumdaki hastaların karar verme davranışını değerlendiren ilk çalışmadan itibaren tartışmalı bir konudur. Örneğin Czernecki ve ark.<sup>[17]</sup> levodopa

uygulanmasının karar verme becerilerini etkilemediğini yani açık ya da kapalı durumdaki hastaların IKT performanslarının benzer olduğunu belirtmişlerdir. Cools ve ark.<sup>[34]</sup> ise açık ilaç durumdaki hastaların kapalı ilaç durumundaki gruba göre dürtüsel bahse girme gibi anormal performansı gösterdiğini saptamışlardır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise hiç ilaç almamış Parkinson hastalarının karar verme davranışlarında bozulma olmadığı belirtilmiştir.<sup>[32]</sup> Bu sonuçlara göre PH'deki karar verme bozukluklarının orbitofrontal-striatal döngü üzerindeki dopaminerjik uyarılmanın etkisiyle olduğu düşünülmektedir. Davranışsal olarak da dopaminerjik ilaçların hastaların cezalardan ders almasını engellediği sonucuna varılmıştır.<sup>[35]</sup>

Dopaminerjik tedavinin türünün karar verme üzerindeki etkisi konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte dopamin agonistlerinin (DA) dezavantajlı karar verme stratejileri ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir.<sup>[29,30]</sup> Dopamin agonistlerinin, levodopanin aksine, belirli dopaminerjik reseptör tiplerini tonik olarak uyardığı, DA'nın tonik uyarımının öğrenme sinyallerinin zorunlu bir bileşeni olan fazik dopamin dağılımını engellediği ve bu nedenle DA'nın geriye dönük öğrenmeyi zorlaştırdığı iddia edilmiştir.<sup>[30]</sup> Ayrıca bir başka çalışmada DA ilişkili bu karar verme bozukluklarının ve geriye dönük öğrenmedeki zorlukların dürtü kontrol bozukluklarının oluşması için bir alt yapı oluşturduğu iddia edilmiştir.<sup>[27]</sup> Buna ek olarak hem kompulsif davranışların hem de karar vermenin benzer nöroanatomik yapılarla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Cilia ve ark.nın<sup>[36]</sup> kompulsif kumar oynama davranışı olan Parkinson hastalarının tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntülerini kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmada, mezokortikolimbik alanlardaki işlevsel anomalileri işaret eden bazal gangliyon, orbitofrontal korteks, hipokampus, amigdala ve insula gibi alanlarda aşırı aktivite saptamışlardır. Bu bulgular DA ile aşırı uyarılan nöroanatomik bölgelerin hem karar verme ve hem de dürtü kontrol bozukluklarına neden olabileceğini akla getirmektedir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bazal gangliyondaki dejenerasyon sonucu oluşan limbik ve frontal döngülerdeki fonksiyon bozukluğunun PH'deki karar verme bozukluklarının oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Tartışmalı olmakla birlikte genel olarak, belirsiz durumlar altında karar vermeyi değerlendiren IKT sonuçları PH'de dezavantajlı bir karar verme stratejisini işaret etmektedir. Risk altında karar vermeyi değerlendiren çalışmalar daha tutarlı bir şekilde PH'deki karar verme bozukluklarını göstermektedir. Risk altında karar vermenin daha çok yürütücü işlevlerle ilişkili olması buna karşın belirsiz durumlar altında karar vermenin kişilik özellikleri, emosyonel durum gibi faktörlerden etkilenebilir olması çelişkili sonuçların nedeni olabilir. Bu açıdan ileride yapılacak olan çalışmalarda, karar verme mekanizması hem her iki paradigma ile değerlendirilmeli hem de karar vermede etkili olabilecek faktörler incelenmelidir. Ayrıca dopaminerjik azalmanın hem dorso-lateral-frontostriatal hem de orbitofrontalstriatal döngüye yayıldığı ileri evrede de dopaminerjik tedavinin karar verme üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. Bu nedenle ileri evredeki hastaların performansları açık ve kapalı ilaç durumları altında değerlendirilmelidir.

Bir başka tartışmalı konu, dopamin seviyesindeki değişikliklerin karar verme stratejilerinde değişikliklere yol açıp açmamasıdır. Mevcut bulgular dopaminerjik tedavinin orbitofrontalstriatal döngüleri aşırı uyarması ve bu nedenle de karar verme bozulmalarının ortaya çıkması yönünde yorumlanmakla birlikte, hastaların açık ve kapalı ilaç durumlarındaki karar verme becerilerini inceleyen daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir. Buna ek olarak, dopaminerjik tedavi özellikle de dopamin agonistleri ile ilişkili olan dürtü kontrol bozuklukları ile karar verme becerileri arasındaki ilişkinin incelenmesi önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007;64:20-4.
2. Wolters ECh. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 Suppl 3:S6-12. doi: 10.1016/

- S1353-8020(09)70770-9.
3. Fellows LK. The cognitive neuroscience of human decision making: a review and conceptual framework. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004;3:159-72.
4. Brand M, Labudda K, Markowitsch HJ. Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Netw* 2006;19:1266-76.
5. Suhr J, Hammers D. Who fails the Iowa Gambling Test (IGT)? Personality, neuropsychological, and near-infrared spectroscopy findings in healthy young controls. *Arch Clin Neuropsychol* 2010;25:293-302. doi: 10.1093/arclin/acq017.
6. Gleichgerrcht E, Ibáñez A, Roca M, Torralva T, Manes F. Decision-making cognition in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* 2010;6:611-23. doi: 10.1038/nrneurol.2010.148.
7. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994;50:7-15.
8. İçellioglu S. Prefrontal yönetici işlevlere duyarlı Iowa Kumart Testi'nin sağlıklı Türk deneklerde normatif verilerinin toplanması. [Yüksek Lisans Tezi], İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul: 2008.
9. Toplak ME, Sorge GB, Benoit A, West RF, Stanovich KE. Decision-making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa Gambling Task performance, executive functions, and intelligence. *Clin Psychol Rev* 2010;30:562-81. doi: 10.1016/j.cpr.2010.04.002.
10. Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:1413-20.
11. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 2000;123:2189-202.
12. Rogers RD, Everitt BJ, Baldacchino A, Blackshaw AJ, Swainson R, Wynne K, et al. Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:322-39.
13. Brand M, Fujiwara E, Borsutzky S, Kalbe E, Kessler J, Markowitsch HJ. Decision-making deficits of korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: associations with executive

- functions. *Neuropsychology* 2005;19:267-77.
14. Lejuez CW, Read JP, Kahler CW, Richards JB, Ramsey SE, Stuart GL, et al. Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART). *J Exp Psychol Appl* 2002;8:75-84.
  15. Krain AL, Wilson AM, Arbuckle R, Castellanos FX, Milham MP. Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: a meta-analysis of decision-making. *Neuroimage* 2006;32:477-84.
  16. Stout JC, Rodawalt WC, Siemers ER. Risky decision making in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7:92-101.
  17. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia* 2002;40:2257-67.
  18. Perretta JG, Pari G, Beninger RJ. Effects of Parkinson disease on two putative nondeclarative learning tasks: probabilistic classification and gambling. *Cogn Behav Neurol* 2005;18:185-92.
  19. Pagonabarraga J, García-Sánchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1430-5.
  20. Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, Kawamura M. Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. *Mov Disord* 2008;23:547-52.
  21. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, Martí MJ, Valldeoriola F, et al. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009;30:1162-71. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06892.x.
  22. Delazer M, Sinz H, Zamarian L, Stockner H, Seppi K, Wenning GK, et al. Decision making under risk and under ambiguity in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009;47:1901-8. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.034.
  23. Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Sensitivity to reward and punishment in Parkinson's disease: an analysis of behavioral patterns using a modified version of the Iowa gambling task. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:453-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.04.011.
  24. Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Heiss WD. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *J Neural Transm* 2003;110:1289-301.
  25. Mimura M, Oeda R, Kawamura M. Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:169-75.
  26. Euteneuer F, Schaefer F, Stuermer R, Boucsein W, Timmermann L, Barbe MT, et al. Dissociation of decision-making under ambiguity and decision-making under risk in patients with Parkinson's disease: a neuropsychological and psychophysiological study. *Neuropsychologia* 2009;47:2882-90. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.014.
  27. Rossi M, Gerschovich ER, de Achaval D, Perez-Lloret S, Cerquetti D, Cammarota A, et al. Decision-making in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling. *Eur J Neurol* 2010;17:97-102. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02792.x.
  28. Hsu M, Bhatt M, Adolphs R, Tranel D, Camerer CF. Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. *Science* 2005 ;310:1680-3.
  29. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* 2001;11:1136-43.
  30. Frank MJ, Seeberger LC, O'reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 2004;306:1940-3. Epub 2004.
  31. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Role of the amygdala in decision-making. *Ann N Y Acad Sci* 2003;985:356-69.
  32. Poletti M, Frosini D, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U. Decision making in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1432-6. doi: 10.1002/mds.23098.
  33. Brand M, Labudda K, Kalbe E, Hilker R, Emmans D, Fuchs G, et al. Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2004;15:77-85.
  34. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003;41:1431-41.
  35. Poletti M, Cavedini P, Bonuccelli U. Iowa gambling task in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;33:395-409. doi: 10.1080/13803395.2010.524150.
  36. Cilia R, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Siri C, Ko JH, et al. Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: a path modeling analysis. *Mov Disord* 2011;26:225-33. doi: 10.1002/mds.23480.