

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

Der Einfluss von bilateraler subthalamischer Stimulation auf
nicht-motorische Symptome bei Patienten mit
idiopathischem Parkinson-Syndrom

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

vorgelegt von
Stefanie Wawro
aus Naumburg/Saale

promoviert am 01. Dezember 2017

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. L. Timmermann
2. Berichterstatterin: Frau Universitätsprofessor Dr. med. V. Visser-Vandewalle

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (http://typo3-8169.rrz.uni-koeln.de/fileadmin/templates/uni/PDF/Ordnung_gute_wiss_Praxis.pdf) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.06.2017

Stefanie Wawro

Die Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik für Neurologie unter Betreuung von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. L. Timmermann und Herrn Dr. med. H. Salimi Dafsari durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch die „Non Motor Symptoms Study Group“.

Die Datenerhebung am Kölner Standort erfolgte zu Beginn der Studie durch Frau Christiane Herchenbach unter Aufsicht von Herrn Dr. med. H. Salimi Dafsari. Von August 2012 bis September 2013 übernahm die Verfasserin der vorliegenden Arbeit die Betreuung der Studienpatienten bzw. die Datenerhebung ebenfalls unter Aufsicht von Herrn Dr. med. H. Salimi Dafsari. Dies beinhaltete die Durchführung der Follow-Up-Untersuchungen und das Einschließen neuer Patienten in die Studie.

Die statistische Auswertung der Kölner Daten wurde durch die Autorin dieser Arbeit vorgenommen. Die Überprüfung der Ergebnisse erfolgte durch Herrn Dr. med. H. Salimi Dafsari ebenso wie die Verfassung des Artikels „Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease“.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Timmermann der über dieses Projekt wachte und stets mit wissenschaftlichem Rat zur Seite stand. Seine ansteckende Begeisterung für die Wissenschaft und die Patienten waren für mich eine Quelle der Motivation und Inspiration.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. med. Haidar Salimi Dafsari für die umfassende Betreuung dieses Projekts. Er stand mir mit Engagement und sachkundigen Ratschlägen immer zur Seite.

Ich möchte außerdem den zahlreichen Mitgliedern der AG Timmermann danken, die mich stets unterstützten und eine Lösung für jedes Problem fanden.

Ein herzliches Dankeschön an alle Patienten, die sich bereit erklärten an dieser Studie mitzuwirken.

Meiner Familie und Freunden gebührt mein Dank für ihr Vertrauen in mich.

Für Irmgard und Walter Rehmann

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung.....	11
1.1. Das idiopathische Parkinson-Syndrom	11
1.2. Epidemiologie	11
1.3. Pathophysiologie	12
1.4. Modell des Zusammenspiels der Basalganglien	14
1.5. Motorische Symptome	18
1.6. Nicht-motorische Symptome	20
1.6.1. Neuropsychiatrische nicht-motorische Symptome	20
1.6.2. Schlafstörungen.....	21
1.6.3. Vegetative NMS	22
1.7. Diagnostik.....	24
1.8. Therapie	27
1.8.1. Nicht-invasive Therapieoptionen des IPS	27
1.8.2. Invasive Therapieoptionen des IPS	28
1.8.2.1. Medikamentenpumpen beim IPS	28
1.8.2.2. Tiefe Hirnstimulation beim IPS	29
1.9. Ziel dieser Arbeit.....	31
2. Material und Methoden.....	32
2.1. Studiendesign	32
2.2. Patientenauswahl	32
2.3. Ethische Zustimmung	33

2.4.	Implantation von Stimulationselektroden	34
2.5.	Klinische Untersuchung	37
2.5.1.	Non-motor Symtoms Scale	37
2.5.2.	Non-motor Symptoms Questionnaire.....	38
2.5.3.	SPES/SCOPA.....	38
2.5.4.	Parkinson's Disease Questionnaire-8.....	39
2.6.	Berechnungen	41
2.6.1.	Levodopa-Äquivalenztagesdosis	41
2.6.2.	Übermittelte elektrische Gesamtenergie	43
2.6.3.	Statistische Analysen.....	44
3.	Ergebnisse	46
3.1.	Demografische Daten	46
3.2.	Normalverteilung	46
3.3.	Entwicklung der Ergebnisparameter	47
3.4.	Korrelationen der Ergebnisparameter	53
4.	Diskussion.....	59
4.1.	Pathophysiologische Überlegungen.....	59
4.1.1.	Schlaf.....	60
4.1.2.	Miktion	61
4.1.3.	Wahrnehmung/Halluzination.....	62
4.1.4.	Verschiedenes	64
4.1.5.	Geruchssinn.....	65
4.1.6.	Gastrointestinaler Trakt und kardiovaskuläre Symptome.....	66
4.1.6.1.	Gastrointestinale Symptome	67
4.1.6.2.	Kardiovaskuläre Symptome	68

4.2.	Die Bedeutung von nicht-motorischen Fluktuationen	69
4.3.	Kritische Reflektion von Studiendesign und Methoden	70
4.4.	Kritische Betrachtung der verwendeten Skalen	71
4.4.1.	NMSS	71
4.4.2.	NMSQ	72
4.4.3.	PDQ-8	73
4.4.4.	SPES/SCOPA	74
4.5.	Zusammenhang zwischen NMS und gesundheitsbezogener Lebensqualität	74
5.	Zusammenfassung	77
6.	Literaturverzeichnis	79
7.	Anhang	100
7.1.	Tabellenverzeichnis	100
7.2.	Abbildungsverzeichnis	100

Abkürzungsverzeichnis

6MFU	6-Monats-Follow-Up
ATP	Adenosintriphosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CT	Computertomografie
EEG	Elektroenzephalografie
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
LD	Levodopa Gesamttagesdosis
LEDD	tägliche Levodopaäquivalenzdosis
MAO	Monoaminoxidase
MedOff	ohne Medikamenteneinnahme
MedOn	unter Medikamenteneinnahme
MIBG	Metaiodobenzylguanidin
MPP+	1-Methyl-4-phenylpyridin
MPPP	1-Methyl-4-phenyl-4-propion-oxy-piperidin
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMS	nicht-motorische Symptome
NMF	nicht-motorische Fluktuationen
NMSQ	Non-Motor Symptoms Quest
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire-39
PDQ-8	Parkinson's Disease Questionnaire-8
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PPN	Nucleus pedunculopontinus
REM	Rapid Eye Movement
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticularis
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography

SPES/SCOPA	Short Parkinson's Evaluation Scale/Scales for Outcomes in Parkinson's disease
StimOff	ausgeschaltete Stimulation
StimOn	eingeschaltete Stimulation
STN	Nucleus subthalamicus
TEED	Übermittelte elektrische Gesamtenergie
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Das idiopathische Parkinson-Syndrom

James Parkinson (1755-1824), ein englischer Arzt, Apotheker und Wissenschaftler, untersuchte seiner Zeit sechs Fälle von Patienten mit „unwillkürlichen, zitternden Bewegungen mit verminderter Muskelkraft, teilweise selbst mit Unterstützung vollkommen unbeweglich, mit vorn übergebeugter Körperhaltung und der Tendenz vom Gehen ins Rennen überzugehen“ [1]. Er veröffentlichte 1817 seinen „Essay on the shaking palsy“, welcher die erste ausführliche Beschreibung des später nach ihm benannten Parkinson-Syndroms darstellt.

1.2. Epidemiologie

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine häufige Erkrankung. Die Prävalenz in Europa wird angegeben mit 108 bis 257/100.000 und die Inzidenz mit 11 bis 19/100.000 pro Jahr [2]. Untersucht man nur Personen im Alter über 60 Jahre, fallen diese Zahlen wesentlich höher aus. Die Prävalenz liegt dann bei 1280 bis zu 1500/100.000, bzw. die Neuerkrankungsrate bei 346/100.000. Die meisten Menschen erkranken im Alter zwischen 70 und 79 Jahren [3]. Man kann also davon ausgehen, dass im Zuge des demografischen Wandels die Erkrankungshäufigkeit weiter ansteigen wird.

Männer sind häufiger betroffen als Frauen [4]. Das IPS ist keine direkte Todesursache, jedoch konnte eine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung nachgewiesen werden [5]. Eine mögliche Ursache sind die schweren motorischen Störungen bei fortgeschrittener Erkrankung, welche zu einem erhöhten Aspirations- oder Sturzrisiko führen [6].

1.3. Pathophysiologie

Das IPS ist eine progressive degenerative Erkrankung des menschlichen Nervensystems. Als allgemein bekannt gilt dabei, dass es zu einem Verlust der dopaminergen Neurone der Substantia nigra pars compacta (SNc) kommt. Neueren Forschungsergebnissen zufolge handelt es sich beim IPS jedoch um eine multiple Systemerkrankung, bei der einige vulnerable Teilbereiche des Nervensystems degenerieren [7]. In den betroffenen Zellen finden sich Einschlusskörper, welche hauptsächlich aus alpha-Synuclein (ein Protein, welches normalerweise an synaptische Membranen gebunden ist) sowie abnorm phosphorylierten Neurofilamenten (Bestandteile des Zytoskeletts) und Ubiquitin (ein Abbauprotein) bestehen. Diese werden Lewy-Körperchen (kugelförmig, im Zelleib) und Lewy-Neuriten (fadenförmig, in den Zellfortsätzen) genannt. Um die Diagnose des IPS neuropathologisch zu bestätigen, ist der Nachweis dieser Lewy-Körper und -Neuriten zwingend erforderlich. Manche der betroffenen Nervenzellen können mit diesen pathologischen Veränderungen eine Zeit lang überleben, jedoch ist ihre Funktion beeinträchtigt und sie sterben vorzeitig ab.

Die Entwicklung der Erkrankung folgt zumeist einem bestimmten Ausbreitungsmuster, das Braak et al. 2003 in einer Studie beschrieben haben (siehe Abbildung 1), die den neuropathologischen Verlauf des IPS darstellt und eine Stadieneinteilung vornimmt [8].

Die ersten Krankheitsstadien verursachen noch keine klinischen Symptome. Diese präklinische Krankheitsphase kann erst nach dem Tod der Patienten histopathologisch diagnostiziert werden. Es wird vermutet, dass die Erkrankung im Bulbus olfactorius mit daraus resultierender Riechstörung und in den Nervenplexen des Gastrointestinaltrakts beginnt [9]. Die ersten Läsionen im Gehirn treten oftmals in den dorsalen motorischen Kernen des Nervus glossopharyngeus und des Nervus vagus sowie im Nucleus olfactorius anticus auf. Der Krankheitsprozess breitet sich dann in aufsteigender Richtung vom Hirnstamm weiter aus, allerdings nicht nur in unmittelbar benachbarte Areale, sondern hauptsächlich in prädisponierte Bereiche. Die im Hirnstamm betroffenen Gebiete stellen in erster Linie der Locus coeruleus, die Formatio

reticularis und die unteren Raphekerne dar [9]. Hier gabelt sich der Prozess; eine Route erfasst über die Amygdala das limbische System und eine andere verläuft über den Nucleus pedunculo pontinus im Tegmentum zur Substantia nigra. Ab diesem Stadium, wenn die Krankheit bereits relativ weit fortgeschritten ist und etwa 50 Prozent der Neurone der Substantia nigra durch degenerative Prozesse abgestorben sind, können erstmals motorische Symptome auftreten [10]. Im nächsten Schritt wird der anteromediale temporale Kortex erreicht [9]. In fortgeschrittenen Stadien ist auch der Neokortex betroffen, was sich in kognitiver Beeinträchtigung oder visuellen Halluzinationen auswirken kann [9,11].

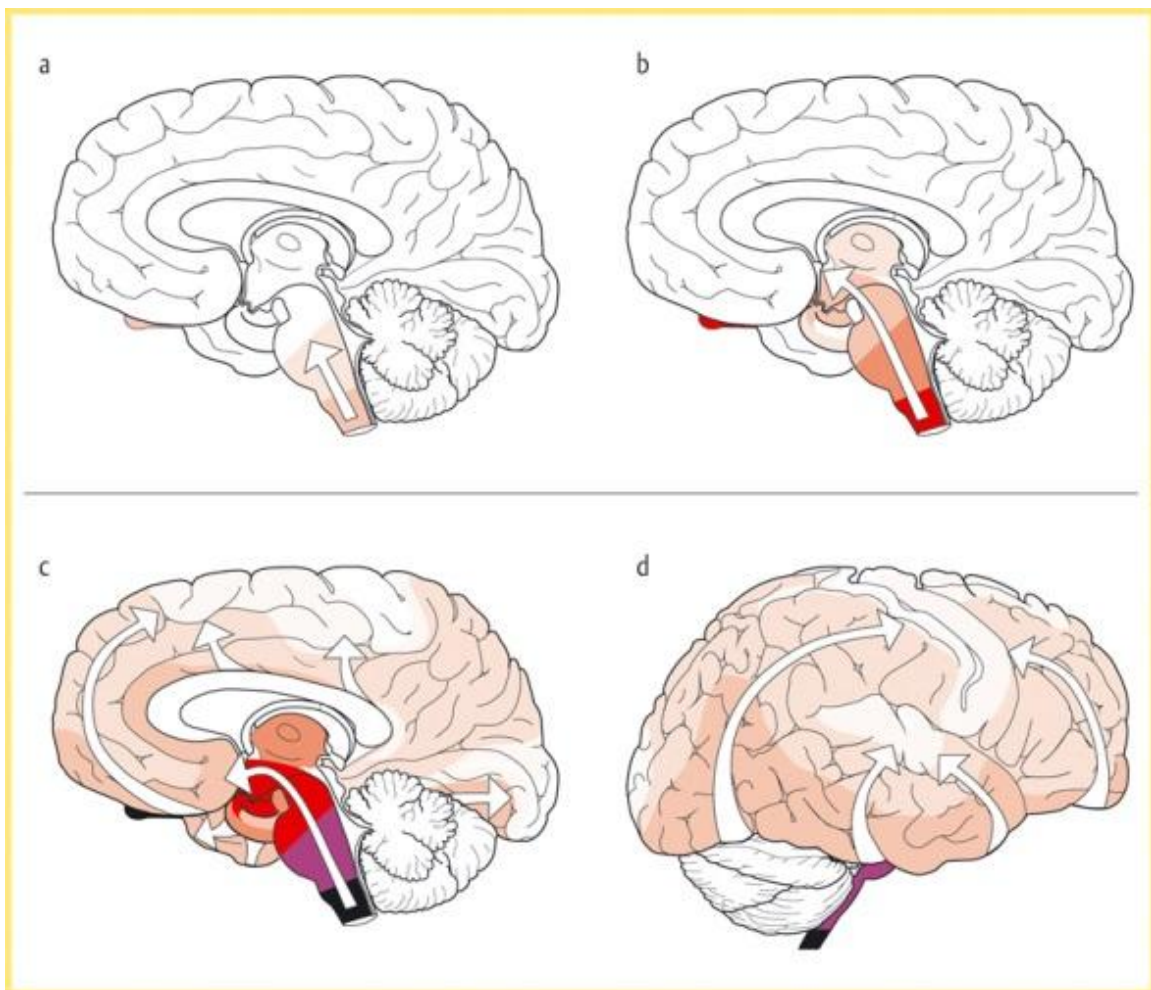


Abbildung 1: Pathophysiologie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms

aus Braak H, and Del Tredici K. [Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease]. Fortschr Neurol Psychiatr 78 Suppl 1: S2-4, 2010.

1.4. Modell des Zusammenspiels der Basalganglien

Die Basalganglien liegen subkortikal und sind an der Planung und Durchführung von Bewegungen beteiligt. Zu ihnen gehören aus anatomischer Sicht Putamen, Nucleus caudatus und Globus pallidus. Der Nucleus subthalamicus (STN) und die Substantia nigra stehen funktionell in enger Beziehung zu den eben genannten Basalkernen und werden ihnen deshalb ebenfalls zugeordnet.

Die Basalganglien integrieren Informationen aus dem Kortex sowie aus subkortikalen Gebieten und koppeln diese wieder zurück an die Hirnrinde. Dies kann über einen direkten und einen indirekten Weg geschehen (siehe Abbildung 2). Auf dem direkten Weg hemmt das Putamen über GABAerge Verbindungen den Globus pallidus internus (GPi) und die Substantia nigra pars reticularis (SNr). Dadurch entfällt die Inhibition des Thalamus durch Afferenzen aus GPi und SNr. Der Thalamus projiziert über glutamaterge Verbindungen wieder in den Kortex zurück. Die Aktivierung dieses Wegs wirkt prokinetisch, das heißt, Veränderungen des motorischen Status quo sind leichter möglich. Auf dem indirekten Weg wird über einen Umweg via Globus pallidus externus (GPe) und STN der GPi und die SNr aktiviert, welche beide inhibitorische Verbindungen zum Thalamus haben. Der Kortex bekommt keine Impulse vom Thalamus und es kommt zu einer antikineticen Wirkung, das heißt, Veränderungen des motorischen Status quo sind nur erschwert möglich.

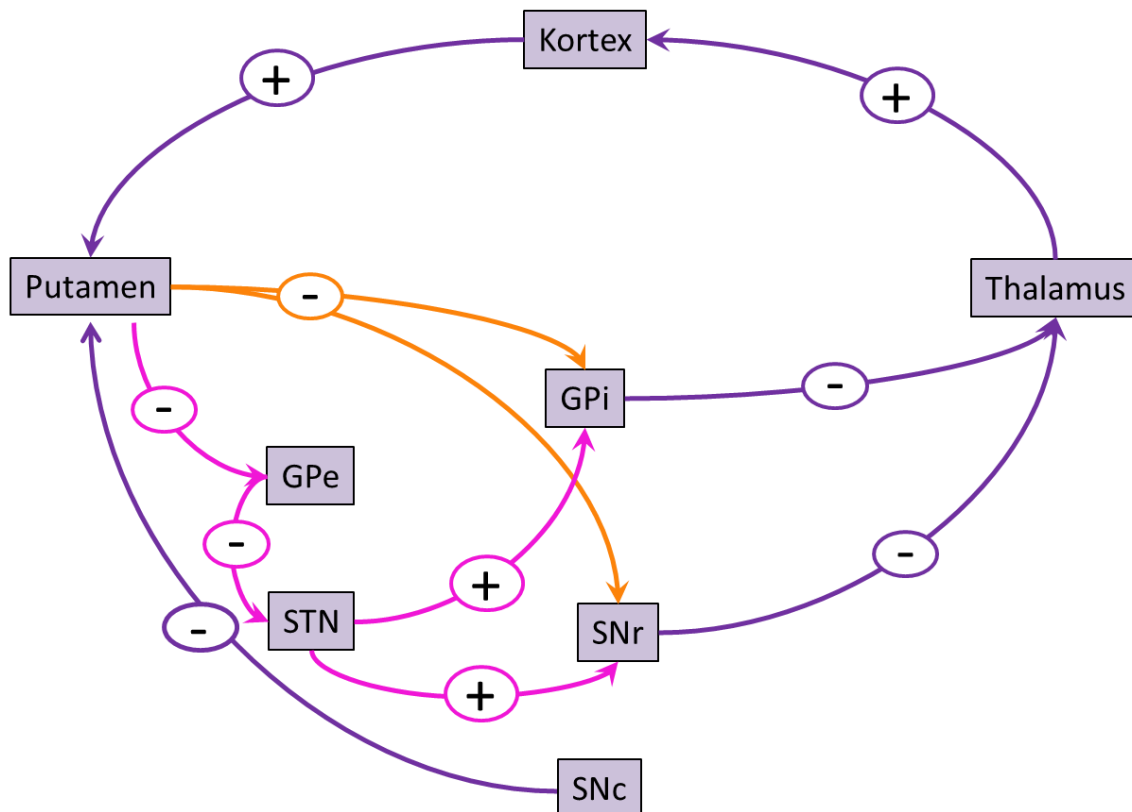


Abbildung 2: Informationsfluss zwischen motorischen Kortexarealen und Basalkernen: motorische Schleife

nach Prometheus, Kopf und Neuroanatomie (Schülke, Schulte, Schumacher, Voll, Wesker) S. 341
 Eine Aktivierung des direkten Wegs (orange Pfeile) wirkt prokinetisch (der motorische Status quo kann leichter verändert werden) und der indirekte Weg (rosa Pfeile) antikinisch (der motorische Status quo kann nur erschwert verändert werden).

Fallen nun hemmende dopaminerge Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc) aus, wird der indirekte Weg enthemmt und der direkte Weg fällt aus – das führt dazu, dass der Informationsfluss vom Thalamus zum Kortex eingeschränkt ist. Das Resultat des somit dann dauerhaften Überwiegens des antikinischen Wegs ist eine hypokinische Störung [12-14]

Die Ursachen der Entstehung der Erkrankung sind bisher nicht abschließend geklärt. Der wohl am häufigsten benannte Risikofaktor für die Entstehung eines IPS ist das Alter [15].

Ursächlich für die motorischen Symptome der Patienten mit IPS ist das Absterben bestimmter Neuron in der SNc. Dabei spielen nicht korrekt gefaltete Proteine (alpha-Synuclein, welches Bestandteil der Lewy-Körperchen ist), oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion eine Rolle. Genetische Faktoren wurden bisher nur für einen kleinen Anteil der Parkinson-Fälle

ermittelt, sollen hier aber trotzdem mit genannt werden, um den möglichen Krankheitsentstehungsprozess zu verdeutlichen.

Wie bereits erwähnt, ist das Protein alpha-Synuclein ein Hauptbestandteil der Lewy-Bodys, welche aus neuropathologischer Sicht Voraussetzung für die Diagnose dieser Krankheit sind. Für das Gen dieses Proteins wurden Mutationen beschrieben, die zur Erkrankung führen können [16]. Eine andere Ursache für die Akkumulation des alpha-Synucleins könnten Veränderungen im Ubiquitin-Abbausystem sein [17]. Ein weiteres Gen, welches relativ häufig zum Parkinson-Syndrom führen kann, ist das Parkin-Gen. Es codiert für eine E3 Ubiquitin-Ligase und unterstützt somit die These, dass das IPS durch eine Ubiquitin-Dysfunktion hervorgerufen werden könnte [18]. Jedoch entwickeln Patienten mit dieser Mutation oft nicht die typischen Lewy-Körperchen [19]. Sie treten bei Parkin-Mutationsträgern sowie in der älteren nicht erkrankten Normalbevölkerung in etwa 10 Prozent der Fälle auf [20]. Die häufigste Mutation, die das Parkinson-Syndrom auslösen kann, ist eine Mutation im LLRK2-Gen. Auch bei Trägern dieser Mutation findet man häufig keine alpha-Synucleinakkumulation [21]. Die konkrete Wirkungsweise von LLRK2 ist bislang noch unbekannt.

Eine andere mögliche Ursache für die Proteinakkumulation kann eine Interaktion zwischen alpha-Synuclein und Dopamin sein. Dieser Sachverhalt würde die besondere Anfälligkeit der Substantia nigra für den Neuronenverlust erklären [22].

Ebenso wie genetische Krankheitsauslöser, kommen Umwelteinflüsse als Ursachen infrage. Es ist auch denkbar, dass eine Interaktion zwischen Genetik und Lebensumständen die entscheidende Rolle bei der Entwicklung der Parkinsonerkrankung spielt [23].

Bekanntester Vertreter der Umwelttoxine, die Parkinson-Syndrome auslösen können, ist die Substanz MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin). Es kann beim Herstellungsprozess der Designerdroge MPPP (synthetisches Heroin) entstehen. Sein toxischer Metabolit MPP⁺, welcher von der Monoaminoxidase-B gebildet wird, ist ein Komplex-I-Inhibitor der mitochondrialen Atmungskette. Die so verursachte mitochondriale Dysfunktion führt zum ATP- bzw. Energiemangel. Die Nervenzellen sind infolgedessen

oxidativem Stress ausgesetzt. Schließlich führt die Akkumulation von alpha-Synuclein zum programmierten Zelltod dopaminerger Neurone [24]. Die Symptome, die durch MPTP verursacht werden, sind dem IPS sehr ähnlich [25]. Ein interessanter Gedanke zur Frage, warum ausgerechnet die dopaminergen Neurone der SNc beim IPS in erster Linie zugrunde gehen, ist die Tatsache, dass im Gegensatz zu anderen Neuronen im ZNS die Zellen der SNc L-Typ Calcium-Kanäle besitzen, die sie in die Lage versetzen, selbstständig eine Stimulationsfrequenz von 2-4 Hz zu generieren. Um diese Menge an Kalzium wieder aus den Zellen auszuschleusen, ist eine große Menge an ATP und somit eine gute Mitochondrienfunktion essenziell. Ist diese den hohen Anforderungen nicht mehr gewachsen, sind die Zellen einer großen metabolischen Belastung ausgesetzt [26].

1.5. Motorische Symptome

Die Kardinalsymptome des IPS sind

Bradykinese (Bewegungsarmut)

Rigor (Steifheit der Muskulatur)

Tremor (Zittern)

Posturale Instabilität (Haltungsinstabilität)

Bei den meisten Patienten beginnt die Symptomatik zunächst einseitig und auch, wenn im weiteren Verlauf beide Körperseiten betroffen sind, liegt meist weiterhin eine Asymmetrie bzgl. der Schwere der Symptomatik vor [27].

Das Kernsymptom, welches für die Diagnose des IPS laut den UK Parkinson's Disease Brain Bank Kriterien zwingend vorhanden sein muss, ist die **Bradykinese** [28,29]. Sie wird definiert als Verlangsamung der Willkürmotorik. In Abgrenzung zu atypischen Parkinson-Syndromen, wie der progressiven supranukleären Blickparese, zeigt sich beim IPS bei wiederholenden Bewegungen auch eine sogenannte „Bradykinese mit Dekrement“, also eine fortschreitende Reduktion der Bewegungsgeschwindigkeit und –amplitude [30].

Der Begriff **Rigor** beschreibt einen erhöhten Tonus der Muskulatur („wächserner Widerstand“) und ist ebenfalls ein sehr häufig auftretendes Symptom bei Patienten mit IPS [31]. Der Rigor betrifft jedoch nicht nur die Muskulatur der Extremitäten, sondern auch die Rumpfmuskulatur und insbesondere den Nacken. Schwere Fehlhaltungen können die Folge sein.

Der **Tremor**, das Zittern der Hände, Füße oder auch des Kinns, ist ein häufiges und typisches Symptom bei Patienten mit IPS und veranlasste James Parkinson damals, die von ihm beschriebene Erkrankung „Schüttellähmung“ (im englischen Original: „shaking palsy“) zu nennen. Der Parkinsontremor ist zumeist ein Ruhetremor [32,33]. Es handelt sich um einen mittelfrequenten Tremor (ca. 4 bis 6 Hz) und er verstärkt sich bei psychischem Stress oder kognitiven Aufgaben [34].

Ein weiteres Kardinalsymptom des IPS ist die **posturale Instabilität**. Ihre Ursache ist eine Störung der Stellreflexe, sodass es dem Patienten nicht oder nur schwer gelingt mit Hilfe von Korrekturbewegungen das Gleichgewicht aufrecht zu erhalten. Sie tritt umso häufiger auf, je weiter fortgeschritten die Erkrankung ist und erhöht ebenfalls die Sturzgefahr um ein Vielfaches. [35]

1.6. Nicht-motorische Symptome

Die Parkinsonerkrankung gehört zu den Bewegungsstörungen, jedoch gibt es auch eine Reihe von nicht-motorischen Symptomen (NMS), die typisch für diese Erkrankung sind [36]. Einige von ihnen können in einer präklinischen Phase des IPS sogar schon mehrere Jahre vor den klassischen motorischen Symptomen vorhanden sein [37]. Als Beispiel hierfür kann die Verschlechterung des Geruchssinns genannt werden [38]. Ähnliches gilt für Depressionen [39], Obstipation [40] und REM-Schlafstörungen [41].

Sehr viele Patienten leiden an NMS, welche die Lebensqualität stark beeinträchtigen können [42]. Trotzdem werden sie bei Arztbesuchen vergleichsweise wenig thematisiert, möglicherweise weil die Patienten nicht wissen, dass auch diese Beschwerden Teil des IPS sind oder weil es ihnen unangenehm ist, darüber zu sprechen [43].

1.6.1. Neuropsychiatrische nicht-motorische Symptome

Zu den neuropsychiatrischen und kognitiven Symptomen gehören in erster Linie Angst, Apathie, Depression, Halluzinationen und Demenz. Patienten mit IPS und depressiven Symptomen haben meist weniger Schuldgefühle und selbstdestruktive Gedanken als Patienten mit einer primären Depression [44]. Freudlosigkeit, Antriebslosigkeit sowie Interessen- und Motivationsverlust stellen für viele Parkinsonerkrankte Probleme dar. Einige Patienten leiden auch unter einer Major Depression, jedoch sind diese mit etwa 8 Prozent weniger als ursprünglich angenommen [45]. Die Ursache für diese Stimmungsverschlechterung ist nicht nur in der Reaktion auf die Mitteilung der Diagnose zu suchen. Bei der Entstehung von Depression im Rahmen des Parkinson-Syndroms spielt eine Dysregulation verschiedener monoaminerger mesokortikaler Transmittersysteme eine wichtige Rolle [46].

Während ausführlicher neuropsychologischer Testungen sind bei vielen Patienten mit IPS in fast allen Bereichen auch in frühen Krankheitsstadien leichte kognitive Defizite festzustellen [47].

Des Weiteren entwickeln bis zu 40 Prozent der Betroffenen im Laufe der Zeit eine klinisch feststellbare Demenz [48]. Die Demenz ist assoziiert mit

zunehmend schnell voranschreitendem Behinderungsgrad und ist somit ein starker Prädiktor für Verlust der Selbstständigkeit, wachsende Hilfsbedürftigkeit und erhöhte Mortalität [49]. Die Pathophysiologie der Parkinsondemenz ist wahrscheinlich multifaktoriell; eine Rolle spielen Dopamin-Mangel im Nucleus caudatus und in den mesocorticalen Bereichen, Acetylcholin-Mangel im Kortex, kortikale Lewy-Körperchen und ggfs. eine zusätzlich auftretende Alzheimer-Pathologie [50].

Halluzinationen und psychotische Episoden gehören zu den am schwierigsten zu behandelnden NMS des IPS [46], da sie von Anti-Parkinson-Medikamenten ausgelöst werden können, insbesondere von Dopaminagonisten, Anticholinergika und Amantadin [51]. Die Halluzinationen sind meist visueller Art, zudem bleibt die Einsicht, dass es sich um Halluzinationen handelt, in leichten Fällen erhalten. Wahnvorstellungen und floride Psychosen können ebenfalls auftreten. Diese psychiatrischen Symptome sind ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Pflegebedürftigkeit [52]. Außerdem können Impulskontrollstörungen wie Spielsucht, Hypersexualität oder Kaufsucht auftreten, die insbesondere im Zusammenhang zur Einnahme dopaminergischer Medikation stehen können. Die Prävalenz bei Parkinsonpatienten liegt zwischen 8 und 14 Prozent [51,53].

1.6.2. Schlafstörungen

Ein großer Anteil der Patienten mit IPS, je nach untersuchter Population und Methodik 40 bis 90 Prozent, leidet unter Schlafstörungen [54-57]. Dazu gehören Probleme beim Einschlafen, häufiges nächtliches Erwachen, Muskelkrämpfe, schmerzhafte Dystonien, ein nächtlich manifestes Restless Legs Syndrom, nächtliche Inkontinenz und Schläfrigkeit tagsüber. Mögliche Ursachen für Beschwerden dieser Art sind einerseits die motorischen Symptome des IPS wie Tremor und Akinese, andererseits beeinträchtigt die zugrunde liegende Neurodegeneration die Schlafstruktur [56]. Oft manifestiert sich diese pathologische Schlafstruktur im Rahmen einer REM-Schlafverhaltensstörung. Diese zeichnet sich durch den Verlust der normalerweise in der Rapid Eye Movement (REM)-Schlafphase auftretenden Muskelatonie aus [58]. Die Folge sind unkontrolliertes Zucken (Myoklonien) und unkontrollierte Bewegungen,

insbesondere während des Träumens bzw. bei Alpträumen [46]. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung tritt bei Erkrankungen, die mit einer Synucleinopathie einhergehen (nicht nur beim IPS, sondern auch bei einer Lewy-Body-Demenz und Multisystematrophie) [59], wesentlich häufiger als in der Normalbevölkerung auf [60]. Eine Hypothese, die zur Erklärung des Pathomechanismus aufgestellt wurde, lautet: aufgrund des Dopaminmangels im Striatum und der daraus folgenden Hemmung des GPi kommt es zu einer GABA-vermittelten Hemmung des retrorubralen Feldes und mesencephaler extrapyramidalen Areale [61]. Infolgedessen entfällt die Glutamat-vermittelte Aktivierung medullärer Regionen, die REM-Atonie auslösen können, und somit wird die REM-Atonie reduziert [61].

1.6.3. Vegetative NMS

Regulationsstörungen des vegetativen Nervensystems bereiten ebenfalls vielen Patienten Schwierigkeiten. Orthostatische Hypotension ist ein Symptom, welches im Allgemeinen eher in späteren Krankheitsstadien mit langer Krankheitsdauer und ausgeprägter Beeinträchtigung auftritt sowie im Zusammenhang mit einer hohen Medikamentendosis stehen kann [62]. Ursächlich für die autonome Dysfunktion ist möglicherweise eine periphere sympathische kardiovaskuläre Denervation [63]. Womöglich ist diese Denervation mit einer verminderten Einlagerung von zytosolischen Katecholaminen in Vesikel assoziiert. Zytosolische Katecholamine sind toxisch und könnten somit einen Teil des Pathomechanismus darstellen [64].

Auch das enterische Nervensystem ist von einer Denervation durch Lewy-Pathologie betroffen, was zu einer verlängerten Darmpassage und Obstipation führt. Insgesamt ist der Pathomechanismus der Obstipation als Zusammenwirken von zentralen und peripheren Anteilen zu betrachten [65]. Braak et al. beschrieben bei ihrer Stadieneinteilung des IPS eine frühe Beteiligung des Nucleus dorsalis nervi vagi [8], welcher an der Motilität des oberen Gastrointestinaltrakts beteiligt ist. Zudem ist denkbar, dass ein unbekanntes Pathogen die mucosale Barriere des Gastrointestinaltrakts überwindet, in die enterischen Neurone eindringt und über transneuronalen sowie retrograden Transport entlang der Axone des Nucleus dorsalis nervi vagi

das ZNS erreicht [66,67]. Ein weiterer Teilbereich der autonomen Regulationsstörungen ist die urogenitale Dysfunktion. Dazu zählen ein Rückgang des sexuellen Interesses, erektile Dysfunktion, vorzeitige Ejakulation [68], Nykturie, Pollakisurie und imperativer Harndrang bzw. Dranginkontinenz. Über den Zeitpunkt des Auftretens der urogenitalen Beeinträchtigung wird noch diskutiert. Es wurde angenommen, dass es sich bei Blasenstörungen um ein eher in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auftretendes Symptom handelt [69], jedoch konnten einige Studien keinen Zusammenhang mit dem Erkrankungsstadium nachweisen [70].

Exzessives Schwitzen gehört ebenfalls zu den häufigen autonomen Regulationsstörungen bei Parkinson-Patienten [71]. Es tritt insbesondere am Kopf, im Gesicht und am Rumpf auf. An den Extremitäten zeigt sich hingegen eine reduzierte Aktivität der Schweißdrüsen. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, dass hier ein Kompensationsmechanismus zugrunde liegt – aufgrund der reduzierten sympathischen Funktion in den Extremitäten muss der Körper den Temperatúrausgleich hauptsächlich über den Körperstamm bewerkstelligen, was der Patient als massives Schwitzen wahrnimmt [72].

Zu den sensorischen Symptomen, die beim Parkinson-Syndrom auftreten, zählen Kribbeln, Taubheitsgefühl, Brennen, aber auch Schmerz [73]. Dieser Schmerz kann einerseits durch den Rigor oder Parkinson-bedingte Fehlhaltungen ausgelöst werden, andererseits kann die Ursache auch in peripheren Nervenschäden oder Veränderungen der Signalwege im ZNS liegen. Bei manchen Patienten tritt der Schmerz insbesondere in „off“-Phasen auf [73,74].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Parkinson-Patienten wird maßgeblich durch das Vorhandensein von NMS und deren Ausprägung bestimmt [75]. Außerdem haben sie einen großen Einfluss auf die Selbstständigkeit der betroffenen Personen im täglichen Leben. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, die NMS zu erkennen und mit effektiven Maßnahmen zu therapieren.

1.7. Diagnostik

Diagnostiziert wird das IPS in erster Linie durch eine gründliche Anamnese und eine gezielte körperliche Untersuchung. Zeigt der Patient eine Bradykinese und mindestens ein weiteres Kardinalsymptom, also Tremor, Rigor oder posturale Instabilität, kann die Diagnose Parkinson-Syndrom klinisch gestellt werden. Der Verdacht auf das Vorliegen eines IPS wird erhärtet durch einen einseitigen Beginn der Symptome und eine weiter bestehende Asymmetrie im Verlauf. Des Weiteren sollte im Regelfall beim Levodopa-Test eine Verbesserung der motorischen Symptome nachweisbar sein. Bei diesem Test werden dem Patienten 100 bis 200 mg L-Dopa plus Decarboxylasehemmer bzw. das 1,5fache der Morgendosis verabreicht. Die Beurteilung erfolgt vor Medikamentengabe und nach Wirkungseintritt anhand der Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS)-III. Alternativ kann auch eine Einstellung auf L-Dopa innerhalb weniger Tage als positives Ansprechen gewertet werden. Statt des Dopa-Tests kann auch der Apomorphintest durchgeführt werden. Dabei wird beim Patienten subkutan 2 mg Apomorphin appliziert, bzw. bei Nicht-Ansprechen die verabreichte Apomorphindosis in sukzessiven Schritten um 2 mg gesteigert bis zu einer maximalen Dosis von 10 mg. Um peripheren Nebenwirkungen (wie Übelkeit, Erbrechen und Blutdruckschwankungen) beim L-Dopa und Apomorphintest vorzubeugen, kann ein bis drei Tage zuvor Domperidon als peripher wirksamer Dopaminantagonist verabreicht werden. In der Anamnese ist es sinnvoll, gezielt nicht-motorische Symptome zu erfragen, namentlich: Schlafstörungen, kognitive Beeinträchtigung, Apathie und gedrückte Stimmung, Obstipation, Probleme mit dem Wasserlassen, Schmerz, Schwitzen, Riechstörungen und vermehrter Speichelfluss. Der Geruchssinn kann mit „sniffing sticks“ überprüft werden, auch wenn subjektiv aus Sicht des Patienten keine Riechstörungen vorhanden sind.

Ein schlechtes Ansprechen auf dopaminerge Medikamente, frühzeitig auftretende schwere autonome Funktionsstörungen, sehr häufig auftretende Stürze innerhalb der ersten Erkrankungsjahre, eine supranukleäre vertikale Blickparese, ein positives Babinski-Zeichen, eine dementielle Entwicklung innerhalb der ersten zwei Erkrankungsjahre oder eine Apraxie deuten eher auf das Vorhandensein eines atypischen Parkinson-Syndroms hin. Die

Familienanamnese spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. So kann beispielsweise bei mehreren betroffenen Familienmitgliedern eine humangenetische Testung sinnvoll sein.

Eine diagnostische Maßnahme, die beim Verdacht auf IPS durchgeführt werden sollte, ist eine kranielle Bildgebung (MRT) zum Ausschluss von Differentialdiagnosen wie Raumforderung, Normaldruckhydrozephalus oder ischämische Läsionen. Ein altersentsprechender Normalbefund ist ein Hinweis auf das Vorliegen eines IPS [76]. Bei ausgewählten Patienten mit einer schwer zuzuordnenden klinischen Präsentation können weitere bildgebende Verfahren angewandt werden. Als erstes Beispiel ist hier die ^{123}I -FP-CIT-SPECT (sog. „DaT-Scan“) zu nennen [77], welche eine große Rolle bei der Differenzierung zwischen essenziellem Tremor und IPS spielt [78]. Zusätzlich zeigen Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom im Gegensatz zu Patienten mit IPS häufig das Degenerationsmuster des „burst striatum“ [79], jedoch kann die ^{123}I -FP-CIT-SPECT nicht verlässlich das IPS vom atypischen Parkinson-Syndrom abgrenzen [80]. Ein Verfahren, welches dagegen zur Differenzierung von atypisches Parkinson-Syndrom und IPS geeignet ist, ist das FDG-PET. Dabei wird mit Hilfe von Fluordesoxyglucose (^{18}F) eine Messung des regionalen Glukosestoffwechsels durchgeführt. Beim IPS zeigt sich ein relativer Hypermetabolismus im Putamen, Globus pallidus, Thalamus, Pons, Zerebellum und sensomotorischen Kortex. In der Gruppe der atypischen Parkinson-Syndrome findet sich meist ein relativer Hypometabolismus in spezifischen Hirnregionen [81].

Ein weiteres bildgebendes Verfahren zur Diagnosesicherung des IPS ist die transkranielle Hirnstammsonografie, welche bei Vorliegen eines IPS eine Hyperechogenität der Substantia nigra sichtbar machen kann [82]. Die ^{123}I -MIBG-Szintigrafie ist eine nuklearmedizinische Untersuchung, die eine Visualisierung und Quantifizierung von funktionell intakten adrenerge Neuronen und Zellen ermöglicht. Beim IPS tritt bereits in frühen Stadien ein Verlust von kardialen sympathischen Neuronen auf. Diese Denervation kann mit Hilfe der ^{123}I -MIBG-Szintigrafie dargestellt werden und somit die Differenzierung von IPS und atypischen Parkinson-Syndrom unterstützen [83,84]. Weitere Informationen

zur Integrität des nigrostriatalen Systems kann das F-Dopa-PET liefern, welches momentan nicht flächendeckend verfügbar ist und hauptsächlich für Forschungszwecke eine Rolle spielt [85]. Trotz der Vielfalt der bildgebenden Maßnahmen kann jedoch die klinische Diagnose mit wiederholten Evaluationen nicht ersetzt werden [86].

1.8. Therapie

1.8.1. Nicht-invasive Therapieoptionen des IPS

Die Therapie des IPS stützt sich in erster Linie auf den Dopaminersatz. L-Dopa in Kombination mit einem peripheren Decarboxylaseinhibitor (z.B. Carbidopa) [87] ist der Goldstandard [88], um die Symptome zu lindern und die Alltagskompetenz des Patienten möglichst zu erhalten.

Ein krankheitsmodifizierender Effekt könnte Rasagilin zugeschrieben werden, ein Medikament, welches zur Gruppe der MAO-B-Hemmer gehört. In ihren Studien, bei denen ein Teil der Patienten Rasagilin zu Beginn der Studie und ein Teil das Medikament mit verzögertem Beginn erhielt, zeigten Olanow et al., dass Rasagilin möglicherweise den Krankheitsfortschritt moduliert [89]. Eine Therapie mit Rasagilin ist daher insbesondere zu Beginn der Erkrankung zu empfehlen, eventuell in Kombination mit dopaminerger Medikation [85]. Bei Patienten, die zu Erkrankungsbeginn unter 70 Jahre alt sind, sollte die Therapie zunächst mit einem Dopaminagonisten erfolgen. Zurückhaltung ist bei der Gabe von L-Dopa geboten (das heißt in einer maximalen Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht), um die im späteren Krankheitsverlauf auftretenden L-Dopa induzierten Dyskinesien und Wirkfluktuationen hinauszuzögern [90]. Bei Patienten über 70 Jahren oder Multimorbidität ist die L-Dopa-Monotherapie Methode der Wahl. Es sollte versucht werden, die Monotherapie auszureizen, bevor weitere Medikamente hinzukommen. Eine Therapie mit Ergot-Agonisten wird aufgrund des Fibroserisikos in aller Regel nicht mehr begonnen; in Ausnahmefällen, in denen diese Medikamentenklasse noch eingesetzt wird, müssen die Patienten mit Hilfe von Echokardiografie des Herzens und Röntgen-Thorax regelmäßig beobachtet werden. Treten unter L-Dopa-Therapie Wirkfluktuationen (Wearing-Off Akinesie) oder Dyskinesien auf, kann zunächst versucht werden, die Anzahl der Einnahmezeitpunkte bei gleichbleibender Gesamttagesdosis zu erhöhen (Therapiestrategie der „Fraktionierung“). Auch ein zusätzlicher COMT-Inhibitor kann zur Symptomlinderung führen. Bei weniger häufigen, aber plötzlich auftretenden Off-Phasen hilft im Bedarfsfall oft ein subkutan einzusetzender Apomorphin-Pen („Apomorphin Rescue Therapie“).

Der NMDA-Antagonist Amantadin kann das Auftreten von L-Dopa-induzierten Dyskinesien vermindern [91]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Amantadin Freezing reduzieren kann [92]. Das Symptom Tremor spricht oft gut auf Anticholinergika an, wobei jedoch die zahlreichen Nebenwirkungen wie Verwirrung, Mundtrockenheit oder Harnverhalt zu bedenken sind [93].

1.8.2. Invasive Therapieoptionen des IPS

Sind mit diesen Maßnahmen die Wirkfluktuationen nicht gut zu kontrollieren, besteht die Möglichkeit, eine invasive, symptomatische Therapie mit Medikamentenpumpen oder Tiefer Hirnstimulation anzuwenden.

1.8.2.1. Medikamentenpumpen beim IPS

Der große Vorteil dieser Therapieoption ist die gleichmäßige Applikation des Wirkstoffs, sodass konstantere Plasmaspiegel entstehen. Die Wirkstoffe, die für die Pumpentherapie zur Verfügung stehen, sind zum einen Apomorphin, der stärkste Dopaminagonist, welcher subkutan appliziert wird und zum anderen L-Dopa, welches über eine jejunale Sonde dem Patienten zugeführt wird [85].

Studien konnten eine Reduktion von Off-Phasen um bis zu 80 Prozent [94] und eine Reduktion von Dyskinesien bis zu 60 Prozent durch die subkutane Apomorphin-Therapie [95] zeigen.

Dyskinesien entstehen möglicherweise auf Grund einer Sensitivierung von striatalen dopaminergen Rezeptoren infolge wiederkehrender Spitzenkonzentrationen bei Vorhandensein eines chronischen dopaminergen Defizits [96,97]. Treten diese Spitzenkonzentrationen nicht mehr auf, ist es denkbar, dass sich dieser Prozess wieder zurückbildet.

Die möglichen Nebenwirkungen subkutanen Apomorphin-Therapie sind Granulombildung, Schläfrigkeit, Übelkeit, Niereninsuffizienz und orthostatische Hypotension. Für Patienten mit einer Neigung zu Halluzinationen ist die subkutane Apomorphin-Therapie eher ungeeignet [98].

Auch für per Jejunal-Sonde appliziertes L-Dopa wurde bereits eine Verminderung von Off-Phasen [99] und Dyskinesien [100] beschrieben. Bei dieser Therapieform ist besonders die Möglichkeit von chirurgischen

Nebenwirkungen oder Infektionen abzuwägen. Des Weiteren können Obstruktion, Diskonnektion und Sondendislokation auftreten [100] und Ursache für einen plötzlichen Wirkverlust sein.

Beide Pumpentherapien erfordern eine intensive Schulung der Patienten und sinnvollerweise auch der Angehörigen. Je besser der Patient von seinem sozialen Umfeld unterstützt wird, desto wahrscheinlicher ist der Erfolg der Behandlung [85].

1.8.2.2. Tiefe Hirnstimulation beim IPS

Eine weitere Therapieoption, die bei Patienten mit Wirkungsfluktuationen angewendet werden kann, ist die Tiefe Hirnstimulation (THS).

Etablierte Zielgebiete für die THS bei Patienten mit IPS sind der STN und der GPi. In beiden Zielpunkten zeigt sich eine Verringerung von Off-Phasen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [20]. Die unerwünschten Ereignisse sind in beiden Gruppen etwa gleich häufig [101]. Bei der Implantation in den STN können die Medikamentendosen stark reduziert werden, bei der Implantation in den GPi ist dies jedoch nicht der Fall [20,102]. In beiden Gruppen konnten die vorhandenen Dyskinesien etwa gleich stark gemindert werden. Das könnte darauf hinweisen, dass GPi-Stimulation die Dyskinesien direkt reduziert, während die STN-Stimulation über eine Reduktion der Medikamente wirkt [103]. Derzeit ist im Allgemeinen die THS im STN bei den meisten Patienten zu favorisieren und wird in deutschen und europäischen Zentren häufiger durchgeführt [104]. Der GPi wird hingegen als Zielpunkt vorgezogen für Patienten mit einer Neigung zu neuropsychologischen und neuropsychiatrischen Symptomen [20]. Ältere Patienten mit besonders ausgeprägtem Tremor und geringer Belastung durch andere Symptome können möglicherweise von einer THS im Nucleus ventralis intermedius (VIM) profitieren, welche lediglich Tremor reduziert. Als mögliches neues Zielgebiet, insbesondere um auch stammnahe Symptome des IPS, z.B. Gangstörungen, zu behandeln, wird zur Zeit der Nucleus pedunculopontinus erforscht. Ob sich dieser Kern in Zukunft als neues Zielgebiet mit spezifischer symptomorientierter Indikation etablieren kann, ist jedoch noch offen [105]. Ferner bestehen Hinweise für einen positiven Effekt einer kombinierten Stimulation des STN und

der Substantia nigra auf andernfalls nicht kontrollierbare Freezing-Symptomatik [106].

Vor Entwicklung der THS konnte unter Umständen eine Pallidotomie die Symptome von Patienten mit IPS lindern. Es gibt Studien, die zeigen, dass der GPi von Affen, die mit MPTP behandelt wurden, eine höhere Aktivität aufweist als der GPi von gesunden Affen [107,108]. Die Ursache hierfür ist vermutlich ähnlich wie beim IPS ein überaktiver STN aufgrund der fehlenden Hemmung durch den GPe, was wiederum zu einer gesteigerten Aktivität des GPi und einer Unterdrückung von thalamischer Aktivität führt [109].

Bei einer THS-Operation werden Elektroden in ein definiertes Zielgebiet im Gehirn implantiert und anschließend mit einem subkutan gelegenen Pulsgenerator verbunden, welcher meist pectoral, gelegentlich auch in der Abdominalregion, eingesetzt wird. Die Einstellung des Generators können individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Darin liegt auch der besondere Vorteil der THS gegenüber den früher angewandeten läsionellen chirurgischen Verfahren: Die THS ist potenziell reversibel und bleibt im Krankheitsverlauf adaptierbar. Die konkreten physiologischen Mechanismen der THS sind bisher noch nicht vollständig erforscht. Die THS entwickelt bei einer hohen Stimulationsfrequenz (über 100 Hz) Effekte, die zumindest klinisch denen einer Läsion ähnlich sind. Das heißt, die Überaktivität von STN und GPi wird möglicherweise reduziert. Paradoxe Weise wurde gezeigt, dass eine Stimulation des STN zu gesteigerter GPi-Aktivität führt und trotzdem Symptome reduziert werden [110]. Die Erklärung für dieses Paradox ist womöglich in einer Änderung der Aktivitätsmuster der Neurone zu suchen. Die pathologischen Aktivitätsmuster werden durch die THS überdeckt und durch ein regelmäßiges stimulationsinduziertes Muster ersetzt [111].

1.9. Ziel dieser Arbeit

In der Ära von hochkomplexen und individualisierbaren Therapiemöglichkeiten des IPS wie der THS, ist eine Stratifizierung der Patienten und möglicher Nutzen der verschiedenen Behandlungsoptionen notwendig. Die Erfolge bei der Linderung der motorischen Symptome durch die THS sind bereits gut dokumentiert, wogegen zu den Effekten der THS auf die NMS noch keine ausreichend verlässlichen Informationen zur Verfügung stehen. An dieser Stelle ist nochmals zu betonen, dass ausgeprägte NMS eine größere Beeinträchtigung für die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten darstellen können als motorische Symptome [75]. In dieser Arbeit erfolgt die Prüfung folgender Hypothesen:

H0: Die STN-THS kann NMS bei Patienten mit IPS nicht lindern.

H1: Die STN-THS kann NMS bei Patienten mit IPS lindern.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie [112] ist eine multizentrische, offene, prospektive, europäische Registerstudie (beteiligte Zentren: Köln, London, Manchester) wird als Längsschnittstudie durchgeführt mit Verlaufsbeobachtungen der Patienten für jeweils fünf Jahre. Die Studie wurde im Rahmen der „Non-Motor Parkinson’s Disease Study Group“ der „International Parkinson’s disease and Movement Disorders Society“ konzipiert. Die „Non-Motor Parkinson’s Disease Study Group“ hat zuvor bereits die Ergebnisse zweier anderer Arme der EuroInf-Studie veröffentlicht (subkutane Apomorphin- und intrajenunale Levodopa-Infusionstherapie) [113]. Für Patienten mit THS, dem dritten Arm der Studie, wurden Zentren aufgrund ihrer Kompetenz und Erfahrung bei der Durchführung von THS-Operationen und THS-Therapie sowie ihrer Expertise im Forschungsbereich NMS ausgewählt.

2.2. Patientenauswahl

Bei allen Patienten erfolgte die Festlegung der Diagnose entsprechend der British Brain Bank Kriterien [29]. Für jeden Patienten wurde die Eignung der THS-Therapie in Übereinstimmung mit den Konsensuskriterien des internationalen Dachverbands „International Parkinson and Movement Disorder Society“ überprüft. Voraussetzung für eine THS war eine unzureichende medikamentöse Kontrolle der motorischen Symptome. Alle Patienten sprachen auf Levodopa mit einer größer als 30-prozentigen Verbesserung der motorischen Symptome an, ermittelt mit Hilfe der UPDRS–III Skala. Präoperativ wurden neuropsychiatrische sowie neuropsychologische Tests von konsiliarisch hinzugezogenen Psychiatern und Neuropsychologen durchgeführt.

Ausschlusskriterien der Studie waren signifikante psychiatrische Erkrankungen oder weniger als 25 Punkte im Mini-Mental-Test als Ausdruck einer deutlichen neuropsychologischen Beeinträchtigung. Weitere Gründe, einige THS-Patienten

nicht in die Studie aufzunehmen, waren eine Sprachbarriere sowie ein fehlendes Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Alle Probanden wurden über Ziele, Ablauf und Tragweite der Studie ausführlich schriftlich und mündlich aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

2.3. Ethische Zustimmung

Für diese Studie lagen positive Voten der örtlichen Ethikkommissionen vor (Master Votum 12–145, Köln; Deutsches Register Klinischer Studien: DRKS00006735; United Kingdom: National Research Ethics Service South East London REC 3, 10/H0808/141; NIHR portfolio (UKCRN) number: 10084). Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki geplant und durchgeführt.

2.4. Implantation von Stimulationselektroden

Alle Patienten, für die eine THS infrage kam, wurden zur weiteren Diagnostik stationär aufgenommen. Im Rahmen der klinischen Routine nahm ein multidisziplinäres Team bestehend aus Neurologen, Neuropsychologen, Psychiatern und stereotaktischen Neurochirurgen zahlreiche Untersuchungen zur Indikationsprüfung für die THS vor (s.o., Ausschlusskriterien). Zu diesen Untersuchungen gehörten ein L-Dopa-Test, eine kranielle MRT-Untersuchung, eine Elektroenzephalographie, somatosensible evozierte Potenziale, eine neuropsychologische Beurteilung von Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, eine neuropsychiatrische Beurteilung, eine konsiliarische Vorstellung des Patienten mit allen Untersuchungsergebnissen bei den Kollegen der Klinik für Stereotaxie zur Beurteilung der Indikation für die THS aus neurochirurgischer Sicht und eine abschließende Diskussion der OP-Indikation mit den o.a. Fachdisziplinen im Beisein des Patienten in der multidisziplinären THS-Fallkonferenz.

Wenn die Indikation gestellt war, erfolgte eine elektive Wiederaufnahme des Patienten. Zuvor sind bereits Dopaminagonisten mit langen Halbwertszeiten auf L-Dopa-Präparate, die nur eine kurze Halbwertszeit besitzen, umgestellt worden. Alle Anti-Parkinson-Medikamente (inklusive L-Dopa-Präparate) wurden am Vorabend der OP abgesetzt.

Am OP-Tag wurde der stereotaktische Rahmen (modifizierter Riechert-Mundiger-Rahmen [114], siehe Abbildung 3) angebracht und zur Planung der stereotaktischen Operation eine feingeschichtete kranielle MRT-Bildgebung mit T1-Wichtung mit Gadolinium-Kontrastierung (Schichtdicke: 1 mm) und T2-Wichtung (Schichtdicke: 2 mm) durchgeführt [115].

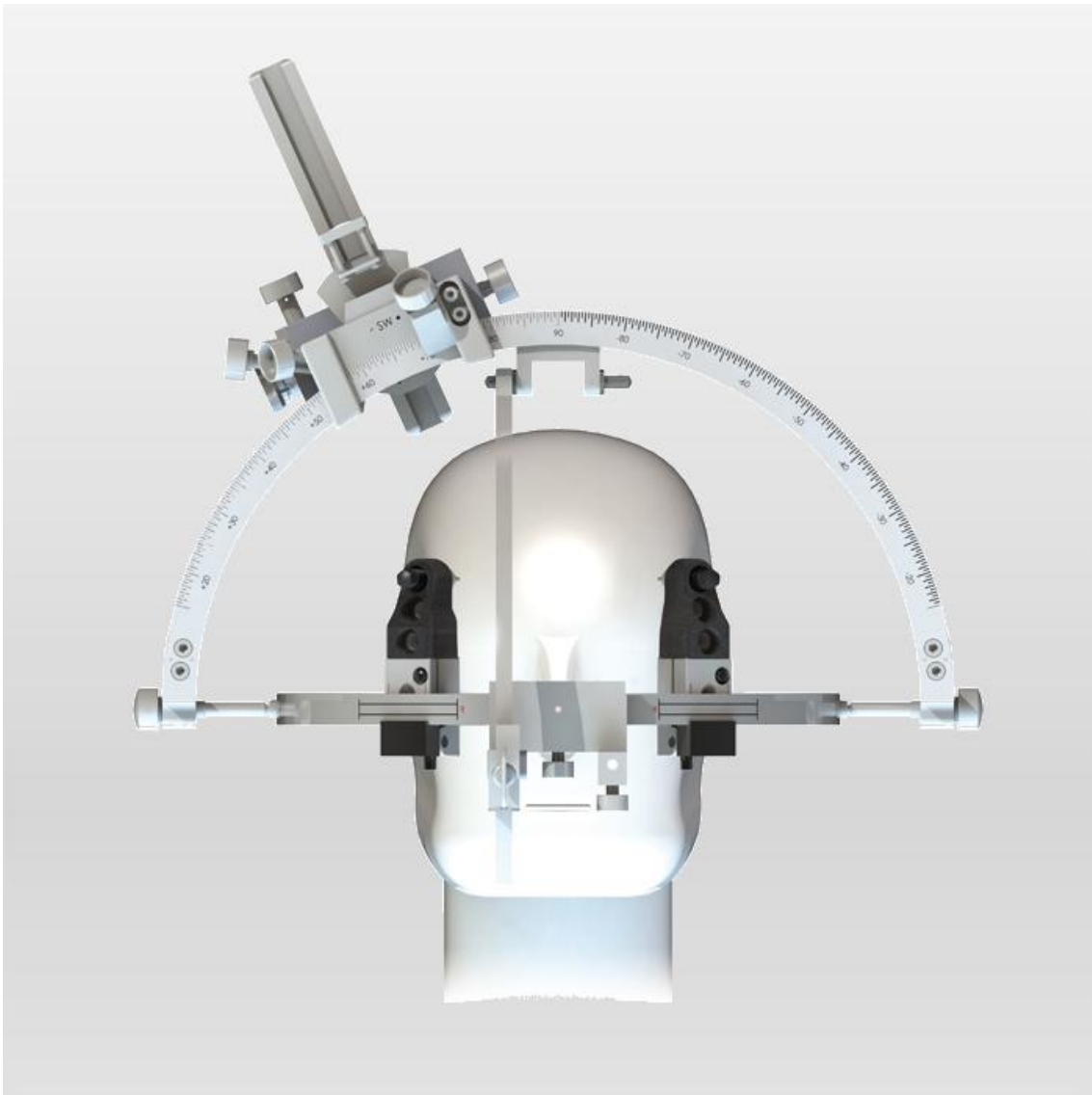


Abbildung 3: Stereotaktischer Rahmen nach Riechert-Mundinger

<http://www.en.inomed.com/products/functional-neurosurgery/stereotactic-systems/rm-stereotactic-system/>

Im Anschluss wurden die Bilder an die Planungsstation übermittelt, wo die Stereotaktiker anhand visueller Kriterien den Zielpunkt (in den meisten Fällen den dorsolateralen Anteil des STN) identifizierten und die Trajektorien für die zu implantierenden Stimulationselektroden berechneten.

Die Operation fand in Abschnitten bei analgesiert wachen Patienten statt, sodass eine klinische Austestung der Wirkung und Nebenwirkungen der THS durch speziell geschulte Neurologen möglich war. Nach Bohrlochtrepantion erfolgte zur Zielpunktkontrolle ein elektrophysiologisches „Mapping“ mit Mikroelektrodenableitungen, die anhand des charakteristischen Einzelzellpotentialmusters eine millimetergenaue Identifikation der Grenzen des

STN [116] und eine Abgrenzung zur SNr [117] ermöglichte. Neben diesem elektrophysiologischen Mapping erfolgte durch den anwesenden Neurologen eine Beurteilung der klinischen Wirkung und Nebenwirkungen der THS. Hierzu wurden die Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor sowie mögliche Nebenwirkungen der THS (insbesondere Dysarthrie, Doppelbilder und tetanische Kontraktionen der Gesichts- und Extremitätenmuskulatur) intraoperativ während des Vorschubs der Stimulationselektroden entlang der Trajektorien systematisch ausgetestet. Die Ergebnisse dieser Austestung waren maßgebend für die endgültige Elektrodenlage.

Postoperativ wurde eine CCT-Untersuchung zur Kontrolle der Elektrodenlage und zum Ausschluss von intrakraniellen Blutungen durchgeführt. Der Generator wurde direkt im Anschluss an die Implantation der Stimulationselektroden oder am Folgetag infraklavikulär (siehe Abbildung 4) oder abdominal implantiert und mit den Elektroden verbunden.

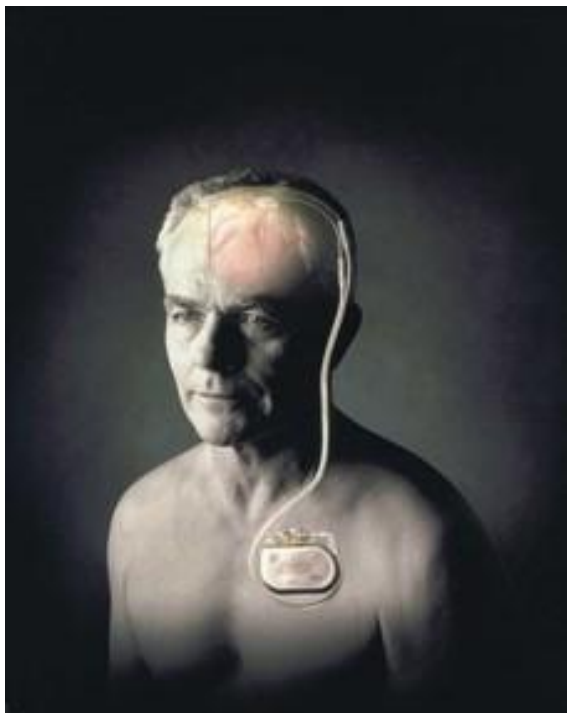


Abbildung 4: Schrittmacher infraklavikulär

<https://www.bvmed.de/de/technologien/gehirn-nervensystem/hirnschrittmacher>; Quelle: Medtronic

2.5. Klinische Untersuchung

Es wurden die gleichen Skalen wie in bereits zuvor veröffentlichten Real-Life-Studien zum Thema invasive symptomatische Therapien des IPS (Apomorphin- und intrajejunalen Levodopa-Infusionstherapie) verwendet, da die vorliegende Studie einen Teil der EuroInf-Studie darstellt. [113,118,119]

Die Datenerhebung fand präoperativ im klinischen MedOn-Status und sechs Monate postoperativ in MedOn/StimOn-Status vor einer Anpassung der Stimulationsparameter statt. Da die NMS Skalen Symptome im Verlauf des letzten Monats inklusive On- und Off-Zeiten erfassen, sind sie geeignete Instrumente, um die Belastung durch NMS in Real-Life-Studien zu analysieren [113,118,119].

In den nun folgenden Unterkapiteln wird im Detail erläutert, welche Skalen eingesetzt und wie NMS untersucht wurden:

2.5.1. Non-motor Symtoms Scale

Die Daten wurden bei diesem Test durch den klinischen Untersucher erfasst. Es wurde nach Häufigkeit und Ausprägung der NMS im letzten Monat gefragt. Die Non-motor Symptom Scale (NMSS) besteht aus 30 Fragen, die sich in neun Domänen zusammenfassen lassen: Kardiovaskulär/Stürze (zwei Fragen), Schlaf/Müdigkeit (vier Fragen), Stimmung/Kognition (sechs Fragen), Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen (drei Fragen), Aufmerksamkeit/Gedächtnis (drei Fragen), Gastrointestinaltrakt (drei Fragen), Miktion (drei Fragen), Sexualfunktion (zwei Fragen) und Verschiedenes (vier Fragen). Zu jeder Frage wird vom Untersucher die Ausprägung (keine entspricht null, leicht entspricht einem Punkt, mäßig zwei Punkten und schwer drei Punkten) und die Häufigkeit (selten ergibt einen, gelegentlich zwei, häufig drei und sehr häufig vier Punkte) erfasst. Anschließend werden die beiden Werte miteinander multipliziert, sodass bei jeder Frage maximal zwölf Punkte erreicht werden können. Daraus ergibt sich der zu erreichende Höchstwert mit 360 Punkten, welcher einer maximalen Symptombelastung entspricht.

2.5.2. Non-motor Symptoms Questionnaire

Der Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) ist ein Instrument zur patientenbasierten Selbsteinschätzung. Die Patienten wurden nach dem Vorhandensein von NMS im letzten Monat gefragt und sollten dies dichotomisiert beantworten („Ja“/„Nein“). Zur Auswertung wurde für jedes Item, welches mit „ja“ beantwortet wurde, ein Punkt vergeben, sodass maximal 30 Punkte erreicht werden konnten.

2.5.3. SPES/SCOPA

Die motorische Beeinträchtigung wurde mit der Short Parkinson's Evaluation Scale/Scale for Outcome in Parkinson's Disease (SPES/SCOPA) beurteilt (Teil A: motorische Untersuchung). Zusätzlich wurden mit der SPES/SCOPA-Skala auch Beeinträchtigungen des täglichen Lebens (Teil B) und motorische Komplikationen (Teil C) erfasst. Diese Skala wurde auf der Grundlage des UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) entwickelt mit dem Ziel, eine kürzere und präzisere Skala zu erstellen, bei deren Anwendung die gute Reliabilität und Validität des UPDRS erhalten bleibt. Rabey et al. wiesen in ihrer Arbeit nach, dass die SPES/SCOPA-Skala diesen Anforderungen gerecht wird [120]. Zu jedem der oben genannten drei Teile der Skala gibt es jeweils eine unterschiedliche Anzahl von Stichpunkten (motorische Untersuchung: zehn, Aktivitäten des täglichen Lebens: sieben, motorische Komplikationen: vier), welche durch den Untersucher jeweils von null bis drei Punkten bewertet wird. Dabei entsprechen null Punkte einem nicht vorhandenen Symptom bzw. keiner Einschränkung und drei Punkte der vollen Symptomlast bzw. einer hochgradigen oder vollständigen Abhängigkeit von einer Hilfsperson. Es können maximal 63 Punkte erreicht werden.

Die UPDRS-Skala war zum Zeitpunkt der Datenerhebung die am häufigsten genutzte und am besten untersuchte Skala zur Beurteilung von Parkinsonpatienten [121]. Sie besteht aus vier Teilen: Erstens „Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung“, zweitens „Aktivitäten des täglichen

Lebens“, drittens „Motorische Untersuchung“ und viertens „Komplikationen der Behandlung“. Insgesamt gibt es 42 Fragen, welche sich ungleichmäßig auf die verschiedenen Untersuchungsabschnitte aufteilen. Meist kann eine Bewertung zwischen null bis vier Punkten erfolgen, wobei ähnlich wie bei der SPES/SCOPA-Skala null Punkte das Nichtvorhandensein eines Symptoms und vier Punkte die maximale Belastung abbilden. Im letzten Teil „Komplikationen der Behandlung“ gibt es sieben nur dichotom zu beantwortende Fragen. Insgesamt sind maximal 199 Punkte zu erreichen, was einer maximalen Symptomlast entspricht. Für manche Patienten der vorliegenden Studie wurde zusätzlich zur SPES/SCOPA- die UPDRS-Skala direkt untersucht. Zwischen beiden Skalen bestand insgesamt und für die einzelnen korrespondierenden Teile eine enge Korrelation [122].

2.5.4. Parkinson's Disease Questionnaire-8

Die Lebensqualität der Patienten wurde in der vorliegenden Studie anhand eines Selbstbeurteilungsbogens, der Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8), untersucht. Entwickelt wurde der PDQ-8 als verkürzte Version des PDQ-39.

Der PDQ ist der am gründlichsten getestete und am häufigsten angewandte Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität von Parkinsonpatienten [123]. Er besteht aus Fragen zu den Themenkomplexen Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, emotionales Wohlbefinden, Stigmatisierung, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliches Unwohlsein. Die Patienten sollten angeben, wie oft sie im letzten Monat die genannten Ereignisse erlebt hatten, zum Beispiel „Schwierigkeiten 100 Meter zu gehen“. Sie konnten für jedes Ereignis zwischen den folgenden fünf Optionen wählen: „niemals“, „gelegentlich“, „manchmal“, „oft“, „immer oder kann ich überhaupt nicht“. Dabei wurden null Punkte für „niemals“ und vier Punkte für „immer oder kann ich überhaupt nicht“ vergeben. Beim PDQ-8 sind somit höchstens 32 Punkte zu erreichen, was einer maximalen Symptombelastung entspricht [124]. Um aus den Ergebnissen des PDQ-8 eine Zahl zu erhalten, die sich mit dem PDQ-39 vergleichen lässt, wurde ein „Summenindex“ (SI) nach folgender Formel berechnet:

$$SI = \frac{\text{Summe der Werte jeder Frage}}{4 (\text{max. Wert jeder Frage}) \times (\text{Gesamtzahl der Fragen})} \times 100$$

Dieser Index quantifiziert die Häufigkeit von Aspekten des täglichen Lebens, in denen eine Beeinträchtigung der Lebensqualität auftritt. In vorhergehenden Studien wurde der PDQ bereits angewendet, um Patienten mit invasiver Therapie des IPS zu untersuchen [113,118,119], auch bei Patienten mit STN-THS [125,126].

2.6. Berechnungen

2.6.1. Levodopa-Äquivalenztagesdosis

Ferner dokumentierten alle klinischen Untersucher das therapeutische medikamentöse Regime der Studienteilnehmer. Die Levodopa-Äquivalenztagesdosis (LEDD) wurde nach der Methode von Tomlinson et al. berechnet [127]. Dies ist eine sinnvolle Methode, um unterschiedliche Medikamentenregimes untereinander vergleichbar zu machen. Dabei wurde die Levodopa-Äquivalenzdosis definiert als Dosis eines Medikaments, welches die gleiche Symptomkontrolle wie 100 mg Levodopa (mit einem Decarboxylasehemmer kombiniert) erreicht. Auf dieser Grundlage wurden folgende Umrechnungsfaktoren nach der Methode von Tomlinson et al. verwendet [127] (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Umrechnungsfaktoren zur Berechnung der LEDD für Anti-Parkinson-Medikamente

Medikamentenklasse	Medikament	Faktor
L-Dopa		
	L-Dopa	1,00
	L-Dopa retard	0,75
	Duodopa	1,11
COMT-Inhibitoren		
	Entacapon	LD x 0,33*
	Tolcapon	LD x 0,50*
Non-Ergot-Dopaminagonisten		
	Pramipexol	100,00
	Ropinirol	20,00
	Rotigotin	30,00
	Piribedil	1,00
Ergot-Dopaminagonisten		
	Lisurid	100,00
	Bromocriptin	10,00
	Pergolide	100,00
	Cabergolin	66,66
	Dihydroergocryptin	5,00
MAO-B-Inhibitoren		
	Selegilin (oral)	10,00
	Selegilin (sublingual)	80,00
	Rasagilin	100,00
NMDA-Antagonist		
	Amantadin	1,00
Dopaminagonist		
	Apomorphin	10,00

*Da die COMT-Inhibitoren die Wirkdauer von L-Dopa verlängern, sollte die L-Dopa-Dosis mit dem entsprechenden Faktor multipliziert und zur LEDD hinzugerechnet werden. Quelle: Eigene Darstellung nach Tomlinson et al. [127]

Beispiel für das Medikamentenregime eines Patienten:

- „Stalevo“ (100 mg Levodopa / 25 mg Carbidopa / 200 mg Entacapon) 1-0-1-0-1
- L-Dopa retard 100 mg / 25 mg Carbidopa 0-0-0-0-1
- Ropinirol 4 mg 1-1-1-1-1
- Amantadin 200 mg 1-0-0-0-0

Tabelle 2: Berechnung der LEDD für das o.g. Beispiel

	Tagesdosis (mg)	Faktor	Zwischensumme (mg)
Levodopa	300	1	300
L-Dopa retard	100	0,75	75
Entacapon	800	LD x 0,33	132
Ropinirol	20	20	400
Amantadin	200	1	200
LEDD (mg/d)			1107

LD = Levodopa Gesamttagesdosis, Quelle: eigene Darstellung

2.6.2. Übermittelte elektrische Gesamtenergie

Neben der LEDD wurden ebenfalls die jeweils aktuell verwendeten Stimulationsparameter dokumentiert. Folgende Methode wurde verwendet, um die übermittelte elektrische Gesamtenergie zu schätzen (TEDD):

$$TEDD_{1s} = \frac{Spannung^2 \times Frequenz \times Impulsbreite}{Impedanz} \times 1s$$

Den Beweis für die Formel publizierten Koss et al. in ihrer Arbeit [128].

2.6.3. Statistische Analysen

Alle Ergebnisparameter wurden hinsichtlich Normalverteilung mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests oder -wenn nötig- mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Korrektur überprüft. Für die longitudinale Analyse der Ergebnisparameter erfolgte die Berechnung des Wilcoxon Rangsummen-Tests bzw. des t-tests für abhängige Stichproben, sofern die Kriterien für parametrische Tests erfüllt waren. Um Fehler 1. Art bei multiplen Vergleichen zu vermeiden, wurde die Bonferroni-Methode herangezogen. Trafen die o.g. Kriterien zu, wurden alle Werte - sofern nicht anders angegeben - als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt.

Um das Ausmaß der THS-Wirkung untersuchen zu können, wurden Differenzen ($\text{Test}_{\text{baseline}} - \text{Test}_{6\text{MFU}}$), relative Änderung $[(\text{Mittelwert}_{\text{baseline}} - \text{Mittelwert}_{6\text{MFU}}) / \text{Mittelwert}_{\text{baseline}}]$ sowie Effektstärken nach Cohen [129] berechnet. Effektstärken ≥ 0.80 gaben einen „großen Effekt“ an, Effektstärken zwischen 0,50 und 0,79 einen „moderaten Effekt“ und Effektstärken zwischen 0,20 und 0,49 einen „kleinen Effekt“ [130].

Anhand der halben Standardabweichung der Baseline-Werte ($\frac{1}{2}$ SD $\text{Test}_{\text{baseline}}$), wurden die Patienten eingeteilt in auf die Behandlung ansprechende und nicht-ansprechende Patienten, ähnlich einer Lebensqualitätsstudie von Honig et al [130]. Zusätzlich erfolgte die Berechnung der „Number needed to treat“ für jeden Ergebnisparameter mit der Fragestellung, wie viele Patienten behandelt werden mussten, um bei einem Einzelnen eine Verbesserung um mehr als $\frac{1}{2}$ SD $\text{Test}_{\text{baseline}}$ zu erreichen [131].

Zur Bewertung der Änderungen spezifischer Aspekte der NMS, wurden die bereits o.g. post-hoc-Analysen der NMSS-Domänen-Werte herangezogen.

Um weiterhin die Beziehung zwischen allen Ergebnisparametern für Wertänderungen im Vergleich zu den Baselinewerten beschreiben zu können, erfolgte die Berechnung von Spearman- bzw. Pearson-Korrelationen, sofern die Kriterien dafür erfüllt waren. Der Zusammenhang zwischen allen NMSS-Domänen und dem PDQ-8 SI gibt Aufschluss über die relative Bedeutung einzelner NMSS-Domänen für die Lebensqualität. Diese Beziehungen werden als Änderungen im Vergleich zur Baseline-Untersuchung dargestellt. Zwischen

der LEDD, der abgegebenen elektrischen Gesamtenergie und NMSS-Werteänderungen sowie demografischen Daten wurden ebenfalls Spearman-Korrelationen berechnet.

Um zusätzlich die Beeinträchtigung von NMS auf die Lebensqualität zu erforschen, erfolgte die Dichotomisierung der NMSS- und NMSQ-Wertedifferenzen in zwei Kategorien: „Responder“, welche sich bezüglich ihrer Symptomlast deutlich mehr verbesserten, und „Non-responder“, welche sich nicht mehr als das o.g. Niveau der $\frac{1}{2}$ SD $\text{Test}_{\text{baseline}}$ verbessern konnten. Anschließend wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests berechnet, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen „Responder“ und „Non-Responder“ in Bezug auf den PDQ-8 SI vorlag.

3. Ergebnisse

3.1. Demografische Daten

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse von 60 aufeinanderfolgend getesteten Patienten (davon 35 Männer und 25 Frauen) dargestellt. Im Mittel waren diese 61,64 Jahre alt ($\pm 7,84$) mit einer Krankheitsdauer von 10,45 Jahren ($\pm 4,22$) und einer moderaten bis hohen präoperativen LEDD ($1073,55 \pm 475,93$). Der mediane Hoehn und Yahr-Score belief sich auf 2.75 (Interquartil-Bereich 2-3).

3.2. Normalverteilung

Die Annahme der Normalverteilung wurde verletzt für den PDQ-8 SI ($p=0,015$), SPES/SCOPA motorische Untersuchung ($p=0,019$), Aktivitäten des täglichen Lebens ($p=0,006$) und motorische Komplikationen ($p=0,006$), aber nicht für die NMSS-Gesamtpunktzahl ($p=0,060$) oder die NMSQ-Gesamtpunktzahl ($p=0,200$).

3.3. Entwicklung der Ergebnisparameter

Bilaterale STN-THS bei Patienten mit IPS verbesserte alle Ergebnisparameter, welche in dieser Studie untersucht wurden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Signifikante Verbesserung aller übergeordneten Ergebnisparameter und Entwicklung der NMSS-Domänen

	Baseline		Follow-Up		p
	MW	SD	MW	SD	
NMSS gesamt	65,05	39,03	45,35	25,88	<0,001
NMSS Domänen					
Kardiovaskulär	1,60	2,26	1,02	1,70	0,096
Schlaf/ Müdigkeit*	17,37	10,18	9,78	7,53	<0,001
Stimmung/ Kognition	6,98	11,77	5,93	11,41	0,585
Wahrnehmung/ Halluzinationen *	1,73	3,59	0,90	2,67	0,036
Aufmerksamkeit/ Gedächtnis	5,37	6,70	4,45	5,29	0,223
Gastrointestinal	6,95	7,89	5,33	5,81	0,082
Miktion *	10,73	9,81	7,83	7,55	0,018
Sexualfunktion	3,00	5,09	2,73	5,33	0,637
Verschiedenes *	11,32	9,85	7,37	5,76	0,001
NMSQ gesamt	10,76	4,90	8,42	4,35	<0,001
PDQ-8 SI	33,23	17,96	24,74	16,00	0,006
SPES/SCOPA					
Motorische Untersuchung	14,32	5,53	9,83	5,11	<0,001
Aktivitäten des täglichen Lebens	7,57	5,87	5,87	2,91	0,001
Motorische Komplikationen	4,96	3,20	2,85	2,62	<0,001

Die post-hoc-Analysen der NMSS-Domänen zeigen eine signifikante Verbesserung der mit einem Stern gekennzeichneten Domänen. Quelle: Eigene Darstellung **MW** = Mittelwert; **SD** = Standardabweichung

Insbesondere konnte die THS NMS im untersucherbasierten NMSS Gesamtwert ($p < 0.001$) sowie im patientenbasierten NMSQ Gesamtwert ($p < 0.001$) reduzieren. Die Teststärke (statistische Power) des Hauptergebnisparameters NMSS Gesamtwert lag bei 0,88 ($\alpha = 0,05$, zweiseitiger Test). Die Post-hoc-Analysen der einzelnen NMSS-Domänen zeigten eine signifikante Reduktion von Symptomen in den Bereichen Schlaf/Müdigkeit ($p < 0,001$), Wahrnehmung/Halluzination ($p = 0,036$), Miktion ($p = 0.018$) und Verschiedenes ($p = 0,001$).

In der letztgenannten Domäne ergaben die einzelnen Fragen „übermäßiges Schwitzen“ ($p < 0,001$) und „Veränderung der Fähigkeit zu Riechen und zu Schmecken“ ($P = 0.001$) ein signifikantes Ergebnis. Zusätzlich konnten in den Kategorien kardiovaskuläre ($p = 0,096$) und gastrointestinale Symptome ($p = 0.082$) entsprechende positive Tendenzen beobachtet werden. In Abbildung 5 werden die NMSS-Domänen eingehender veranschaulicht.

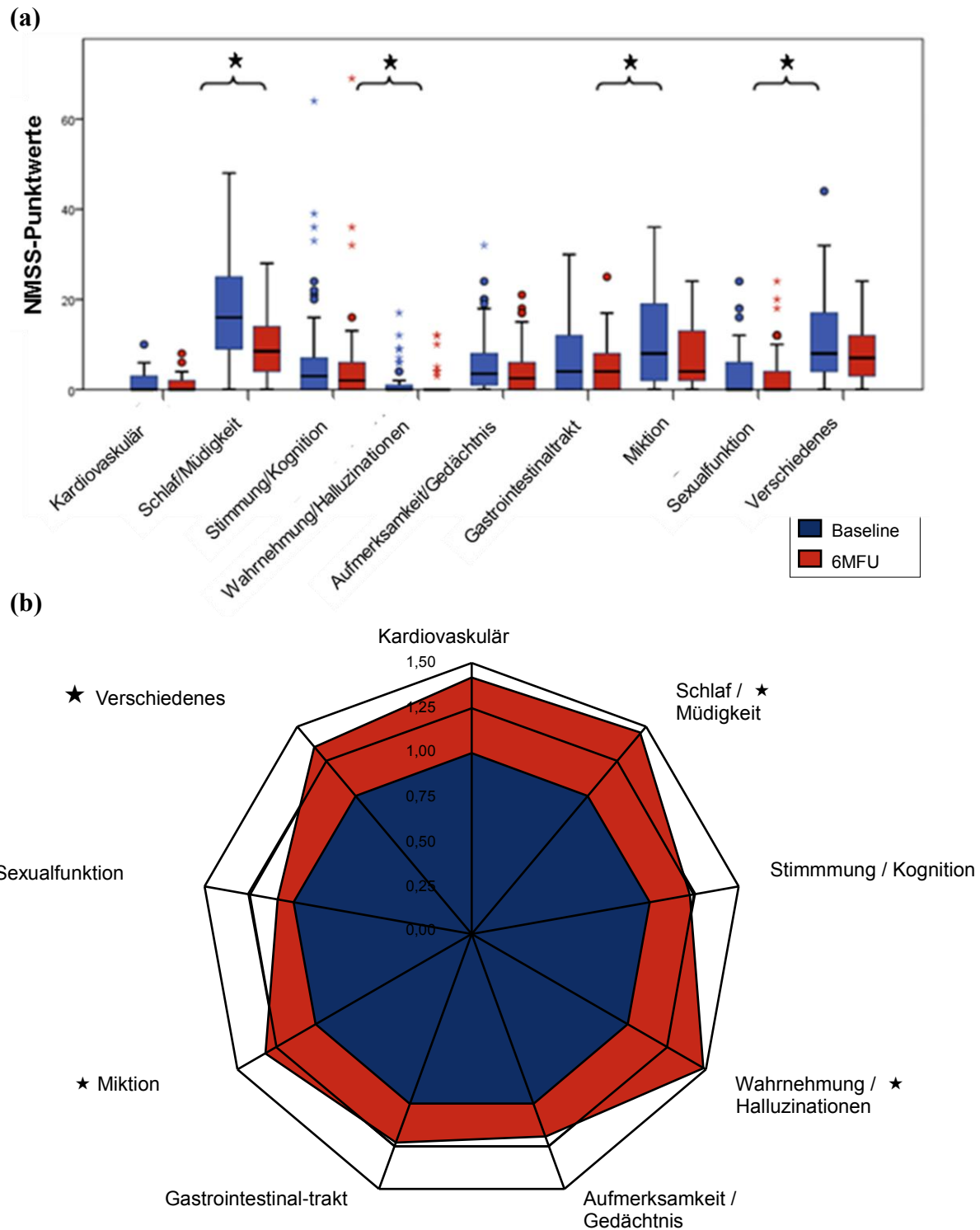


Abbildung 5: (a) Box plots und (b) Netzdiagramm von NMSS-Domänen

Signifikant verbesserte Domänen wurden mit einem Stern markiert. (b) Veranschaulichung der Veränderung der NMSS-Domänenwerte. Der Baseline-Mittelwert wurde auf 1 gesetzt (blau), die Fläche des 6MFU stellt das Ausmaß der Verbesserung dar (rot). Eine größere rote Fläche illustriert eine Verbesserung in der NMSS-Domäne.

Des Weiteren zeigten sich auch beim PDQ-8 SI ($p=0,006$), Aktivitäten des täglichen Lebens und bei motorischer Untersuchung sowie motorischen Komplikationen signifikante Verbesserungen. Die Größenordnung der Symptomverbesserung veranschaulicht Tabelle 4.

Tabelle 4: Relative Änderung, Effektstärke, Number needed to treat

	Relative Änderung (%)	Effektstärke	Number needed to treat
NMSS gesamt	-30,28	0,50	2,40
NMSS Domänen			
Kardiovaskulär	-36,46	0,26	4,29
Schlaf/Müdigkeit	-43,67	0,74	1,94
Stimmung/Kognition	-15,04	0,09	6,00
Wahrnehmung/ Halluzination	-48,08	0,23	7,50
Aufmerksamkeit/ Gedächtnis	-17,08	0,14	4,62
Gastrointestinaltrakt	-23,26	0,21	3,53
Miktion	-27,02	0,30	3,34
Sexualfunktion	-8,89	0,05	7,50
Verschiedenes	-34,9	0,40	2,61
NMSQ gesamt	-21,73	0,48	2,11
PDQ-8 SI	-25,55	0,47	2,15
SPES/SCOPA			
Motorische Untersuchung	-31,00	0,81	1,82
Aktivitäten des täglichen Lebens	-22,49	0,43	2,35
Motorische Komplikationen	-42,54	0,66	1,87

Quelle: Eigene Darstellung

THS hatte eine moderate Effektstärke auf den NMSS-Gesamtpunktwert (0,50) und auf SPES/SCOPA motorische Komplikationen (0,66). Eine große Effektstärke zeigte sich bei der SPES/SCOPA motorischen Untersuchung (0,81) sowie eine kleine Effektstärke auf den NMSQ-Gesamtwert (0,48), PDQ-8 SI (0,47) und SPES/SCOPA Aktivitäten des täglichen Lebens (0,43). Der Mittelwert der relativen Änderung aller angegebenen Ergebnisparameter betrug -29,50% ($\pm 7,16$). Die mittlere Effektstärke aller Ergebnisparameter betrug 0,57 ($\pm 0,14$), daraus ergab sich eine Number needed to treat von 2,12 ($\pm 0,24$). Hieraus erschloss sich, dass etwa 47% der IPS-Patienten mit THS eine Verbesserung ihrer Lebensqualität erfuhren ($\geq \frac{1}{2}$ SD $\text{Test}_{\text{baseline}}$ oder mehr) und etwa 42% eine Verbesserung ihrer NMS.

Für einen Teil der bei der Studie untersuchten Patienten lagen außerdem Daten zum UPDRS III und IV vor ($n=42$ und $n=43$). Auch hier zeigte sich eine Verbesserung im Vergleich Baseline vs. 6-Monats-Follow Up (6MFU) (siehe Tabelle 5) mit großen Effektstärken (0,90 und 0,91). Hieraus ergab sich eine Number needed to treat von 1,62 beziehungsweise 1.60 (siehe Tabelle 6).

Tabelle 5: Signifikante Verbesserung von UDRS III und IV

	Baseline		Follow Up		p
	MW	SD	MW	SD	
UPDRS-III	29,71	9,46	21,17	9,46	<0,001
UPDRS-IV	6,79	3,51	3,60	3,04	<0,001

Quelle: Eigene Darstellung

Tabelle 6: Relative Änderung, Effektstärke und Number needed to treat von UPDRS III und IV

	Relative Änderung (%)	Effektstärke	Number needed to treat
UPDRS-III	-29.00	0.90	1.62
UPDRS-IV	-46.92	0.91	1.60

Quelle: Eigene Darstellung

Die LEDD-Reduktion betrug 43,22% von 1073,55 ($\pm 475,93$) auf 609,59 ($\pm 337,25$) und erreichte statistische Signifikanz (t-test $p < 0,001$).

In Tabelle 7 finden sich die durchschnittlichen Stimulationsparameter zusammengefasst.

Tabelle 7: TEDD, aktivierte Kontakte, Stimulationseinstellungen, -modi und -parameter

Hemi-sphäre	Aktivierte Kontakte			Stimulations-einstellung			Stimulationsmodus		Stimulationsparameter			TEDD [μW]
	Ventral	Ventral und dorsal	Dorsal	Mono-polar	Bipolar	Inter-leaving	Konstanter Strom	Konstante Spannung	MW Amplitude [V] *	MW Impulsbreite [μs]	MW Frequenz [Hz]	
Links	26	22	12	39	10	11	6	54	2,46	63,00	128,75	68,55 ($\pm 55,86$)
Rechts	24	23	12	40	10	9			2,27	61,75	127,17	55,94 ($\pm 39,44$)

*Mittlere Amplituden für Patienten mit konstanter Stimulation: linkshemisphärisch 2,71mA und rechtshemisphärisch 1,78 mA

Quelle: Eigene Darstellung

Die meisten Patienten erhielten eine Stimulation mit konstanter Spannung durch ein Medtronic Activa RC/PC-Gerät (rund 90 Prozent), einige wenige erhielten eine konstante Stromstimulation mit einem Boston Scientific Vercise-Gerät. In zwei Drittel der Fälle waren die Geräte monopolar programmiert. Die übrigen waren zu gleichen Teilen entweder zur bipolaren oder Interleaving Stimulation programmiert. In ca. 40 Prozent der Fälle wurden nur „ventrale Kontakte“ (die beiden tiefsten Kontakte entlang der Implantationsbahn) genutzt, in weiteren 40 Prozent der Fälle wurden ventrale Kontakte in Kombination mit „dorsalen Kontakten“ (Kontakte, die höher entlang der Implantationsbahn lokalisiert sind) und in den übrigen 20 Prozent der Fälle wurden nur die dorsalen Kontakte aktiviert.

3.4. Korrelationen der Ergebnisparameter

Um den Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Ergebnisparameter von der Baseline-Untersuchung zum 6MFU genauer zu untersuchen, erfolgte die Berechnung einzelner Korrelationen (Tabelle 8). Es zeigte sich eine signifikante Beziehung zwischen der Symptomverbesserung, widergespiegelt durch den NMSS- ($p=0,001$) bzw. NMSQ-Gesamtpunktwert ($p=0,026$), und der Verbesserung der Lebensqualität - abgebildet durch den PDQ-8 SI. Für die Mittelwerte von SPES/SCOPA motorische Untersuchung und Aktivitäten des täglichen Lebens konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation dargestellt werden – nur mit SPES/SCOPA motorische Komplikationen konnte kein statischer Zusammenhang gezeigt werden.

Tabelle 8: Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten zwischen den Ergebnisparametern

		NMSS gesamt	NMSQ gesamt	PDQ-8 SI	SPES / SCOPA motor. Unter- suchung	SPES / SCOPA Aktivi- täten des tgl. Lebens	SPES / SCOPA motor. Kompli- kationen
NMSS gesamt	Korrelation	1,000	,290*	,428**	,174	,253	,201
	Sig. (2-seitig)		,026	,001	,184	,065	,144
	N	60	59	60	60	54	54
NMSQ gesamt	Korrelation	,290*	1,000	,371**	,127	,000	,052
	Sig. (2-seitig)	,026		,004	,339	1,000	,714
	N	59	59	59	59	53	53
PDQ-8 SI	Korrelation	,428**	,371**	1,000	,293*	,398**	-,022
	Sig. (2-seitig)	,001	,004		,023	,003	,874
	N	60	59	60	60	54	54
SPES / SCOPA motorische Untersuchung	Korrelation	,174	,127	,293*	1,000	,311*	-,099
	Sig. (2-seitig)	,184	,339	,023		,022	,477
	N	60	59	60	60	54	54
SPES / SCOPA Aktivitäten des täglichen Lebens	Korrelation	,253	,000	,398**	,311*	1,000	,168
	Sig. (2-seitig)	,065	1,000	,003	,022		,224
	N	54	53	54	54	54	54
SPES / SCOPA motorische Komplikationen	Korrelation	,201	,052	-,022	-,099	,168	1,000
	Sig. (2-seitig)	,144	,714	,874	,477	,224	
	N	54	53	54	54	54	54

** Die Korrelation ist auf dem Niveau $p=0.01$ signifikant (2-seitig)

* Die Korrelation ist auf dem Niveau $p=0,05$ signifikant (2-seitig)

Es gab keine fehlenden Daten im NMSS-gesamt, PDQ-8 SI, und SPES/SCOPA motorische Untersuchung. Die Menge der fehlenden Daten bei SPES/SCOPA Aktivitäten des täglichen Lebens und motorische Komplikationen waren akzeptabel und für NMSQ-gesamt vernachlässigbar. Quelle: Eigene Darstellung

Die Korrelationsanalysen des o.g. Patientenkollektivs, für das auch UPDRS-Daten zur Verfügung standen, ergaben einen signifikanten Zusammenhang zwischen NMSS-Gesamtpunktwertverbesserung und dem UPDRS IV, nicht jedoch mit dem UPDRS III (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Spearmans Rangkorrelationen zwischen UPDRS–III und –IV, NMS, und Lebensqualität

		NMSS gesamt	NMSQ gesamt	PDQ-8 SI	UPDRS III	UPDRS IV
NMSS gesamt	Korrelation	1,000	,290*	,428**	,215	,379*
	Sig. (2-seitig)		,026	,001	,166	,012
	N	60	59	60	43	43
NMSQ gesamt	Korrelation	,290*	1,000	,371**	,236	,184
	Sig. (2-seitig)	,026		,004	,128	,237
	N	59	59	59	43	43
PDQ-8 SI	Korrelation	,428**	,371**	1,000	,345*	,003
	Sig. (2-seitig)	,001	,004		,024	,983
	N	60	59	60	43	43
UPDRS III	Korrelation	,215	,236	,345*	1,000	-,223
	Sig. (2-seitig)	,166	,128	,024		,150
	N	43	43	43	43	43
UPDRS IV	Korrelation	,379*	,184	,003	-,223	1,000
	Sig. (2-seitig)	,012	,237	,983	,150	
	N	43	43	43	43	43

** Die Korrelation ist auf dem Niveau $p=0.01$ signifikant (2-seitig)

* Die Korrelation ist auf dem Niveau $p=0.05$ signifikant (2-seitig)

Quelle: Eigene Darstellung

Weitergehende Korrelationsberechnungen zwischen PDQ-8 SI und NMSS-Domänen wiesen auf einen signifikanten Zusammenhang mit Schlaf/Müdigkeit ($p=0,016$), Stimmung/Kognition ($p<0,001$), und Aufmerksamkeit/Gedächtnis ($p=0,001$) hin. Zudem sei erwähnt, dass keine Korrelation zwischen dem PDQ-8 SI und den Verbesserungen der Domänen Miktion und Verschiedenes in der untersuchten Kohorte gezeigt werden konnte, obwohl sich im Vergleich zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ein signifikanter Symptomrückgang dokumentieren ließ (siehe Tabelle 10).

Die Korrelationen zwischen LEDD, übermittelter elektrischer Gesamtenergie, NMSS-Gesamtpunktwerte sowie einzelner Domänenergebnisse und demografischen Daten (Alter zum Interventionszeitpunkt und Krankheitsdauer) ergaben keine Signifikanzen (siehe Tabelle 11).

In den Berechnungen der dichotomisierten NMSS- bzw. NMSQ-Variablen wurde anhand des Mann-Whitney U-Test verdeutlicht, dass NMSS-„Responder“ signifikant profitierten im Sinne einer im PDQ-8 SI darstellbaren Verbesserung im Gegensatz zu den „Non-Respondern“. ($p=0,001$). Die gleiche signifikante Auswirkung konnte auch für NMSQ-„Responder“ gezeigt werden. Sie erreichten im PDQ-8 SI ebenfalls eine größere Verbesserung als „Non-Responder“ ($p=0,040$).

Tabelle 10: Korrelationen zwischen PDQ-8 SI und NMSS-Domänen -Änderungswerten

		Kardio- vaskulär	Schlaf / Müdig- keit	Stimmung / Kognition	Wahrneh- mung / Halluzi- nation	Aufmerk- samkeit / Gedächtnis	Gastro- intestinal- trakt	Miktion	Sexual- funktion	Verschie- denes
PDQ-8 SI	Korre- lation	,129	,311	,496**	,199	,410**	,127	,138	-,109	,180
	Sig. (2- seitig)	,327	,016	,000	,128	,001	,333	,292	,406	,168
	N	60	60	60	60	60	60	60	60	60

* Die Korrelation ist auf dem Niveau $p=0,05$ signifikant (2-seitig)

** Die Korrelation ist auf dem Niveau $p=0.01$ signifikant (2-seitig)

Es gab keine fehlenden Daten für PDQ-8 SI und NMSS Domänen. Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 11: Spearman Rangkorrelationen zwischen LEDD-Reduktion, übermittelte elektrische Gesamtenergie, NMSS gesamt und Domänen sowie demografischen Daten

			TEDD	Alter bei Intervention	Krankheitsdauer	NMSS gesamt	Kardiovaskulär	Schlaf / Müdigkeit	Stimmung / Kognition	Wahrnehmung / Halluzination	Aufmerksamkeit / Gedächtnis	Gastrointestinaltrakt	Miktion	Sexualfunktion	Verschiedenes
Spearman Rangkorrelationskoeffizient	LEDD-Reduktion	Korrelation	-,005	,195	,203	,009	,128	,082	-,001	,102	-,085	,157	,066	,065	-,137
		Sig. (2-seitig)	,970	,136	,120	,948	,328	,535	,993	,436	,518	,230	,614	,624	,296
	TEDD	Korrelation		-,080	-,009	-,140	,196	-,097	-,045	-,050	-,034	,227	-,210	-,160	-,218
		Sig. (2-seitig)		,545	,946	,287	,133	,459	,731	,703	,797	,081	,108	,222	,095

Es gab keine fehlenden Daten für LEDD, übermittelte elektrische Gesamtenergie, demografische Daten und NMSS gesamt und Domänen.

Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen LEDD, übermittelte elektrische Gesamtenergie und den NMSS-Gesamt- und Domänenänderungswerte sowie den demografischen Faktoren auf dem Niveau $p = 0,05$ (2-seitig) nachgewiesen werden. Quelle: Eigene Darstellung

4. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die STN-THS die NMS bei Parkinsonpatienten signifikant verbessert, ebenso wie die Zielparameter Lebensqualität und motorische Symptome.

In erster Linie konnte eine Reduktion der NMS um etwa 30 Prozent im Patienteninterview (NMSS) und im Patientenfragebogen (NMSQ) nachgewiesen werden. Die post-hoc-Analysen der NMSS ergaben eine signifikante Abnahme der Symptome in den Teilbereichen Schlaf/Müdigkeit, Wahrnehmung/ Halluzinationen, Miktion und Verschiedenes.

Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass sich die motorischen Ergebnisse deutlich verbessern, genauer gesagt um etwa 31 Prozent, d.h. in ähnlichem Maße wie in vorausgehenden Studien [132,133]. Damit wurde belegt, dass ein typisches Patientenkollektiv untersucht wurde. Die genannten Studien [132,133] demonstrierten sechs bzw. zwölf Monate nach Initiation der STN-THS jeweils eine Verbesserung der Motorik um ca. 30 Prozent. Genutzt wurde dafür in beiden Studien der UPDRS. Die UPDRS- und SPES/SCOPA-Skala korrelierten sehr hoch ($r=0,88$). Dies bedeutet, dass die Ergebnisse der Beurteilung der Motorik mit der vorliegenden Studie vergleichbar sind [134].

Vorangegangene monozentrische Studien mit kleineren Fallzahlen, welche gleichermaßen den Einfluss von STN-THS auf NMS untersuchten, können die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauern. Reich et al. schlossen in ihre prospektive Studie zehn Patienten ein und konnten drei bis sechs Monate nach Initiation der STN-THS mit Hilfe der NMSS eine Verbesserung der NMS um 36 Prozent zeigen [104]. Nazzaro und Kollegen nutzten den NMSQ als Messinstrument und veranschaulichten eine Reduktion der NMS von durchschnittlich zwölf Symptomen vor der Operation auf durchschnittlich sieben Symptome ein Jahr danach. An der Studie nahmen 24 Patienten teil [135].

4.1. Pathophysiologische Überlegungen

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Studie lag auf der Erforschung der NMS. Um die Ergebnisse zu konkretisieren, wurden Subanalysen durchgeführt.

In den Domänen Schlaf/Müdigkeit, Wahrnehmungsstörungen/Halluzinationen, Aufmerksamkeit/Gedächtnis, Miktion und Verschiedenes fanden sich signifikante Unterschiede zwischen der Baseline-Untersuchung und dem 6MFU.

4.1.1. Schlaf

Schlafstörungen sind ein weit verbreitetes Problem bei Patienten mit IPS. Besonders häufig treten Schlaflosigkeit, REM-Schlafverhaltensstörung und das Restless-Legs-Syndrom auf. Lyons et. al untersuchten den Effekt von bilateraler STN-THS auf Schlaf mit Hilfe von Patiententagebüchern und der Epworth Sleepiness Scale. Sie konnten eine subjektive Verbesserung der Schlafqualität, insbesondere eine Erhöhung der Gesamtschlafzeit, sowie eine Reduktion der von den Patienten berichteten Schlafstörungen und Dystonien am frühen Morgen zeigen [136]. Monaca und Kollegen belegten dagegen nicht nur eine subjektive, sondern auch eine objektive Steigerung der Schlafqualität (längere Gesamtschlaf- und REM-Schlafdauer, verbesserte Schlafeffizienz sowie vermehrte langsame Tiefschlafwellen im EEG) unter bilateraler STN-THS. Diese Ergebnisse fanden sich jedoch nur bei eingeschalteter Stimulation (StimOn). Unter ausgeschalteter Stimulation (StimOff) traten ähnliche Schlafbeeinträchtigungen auf wie vor der Operation [137]. Es gibt verschiedene Hypothesen, die die genannten Verbesserungen der Schlafqualität erklären könnten. Beispielsweise kann eine Verbesserung der nächtlichen Beweglichkeit die Schlafqualität verbessern [136]. Außerdem untersuchten Chahine et al. den Zusammenhang zwischen dopaminergem Therapie und Nachtschlaf und konnten zeigen, dass eine höhere LEDD die Schlafqualität beeinträchtigt [138]. Sie vermuten, dass eine hohe LEDD durch eine Aktivierung des postsynaptischen D1- und möglicherweise auch des D2-Rezeptors schlafhemmend wirkt, während niedrige Dosen den präsynaptischen D2-Rezeptor aktivieren und damit schlaffördernd wirken. Gestützt wird diese These durch Tiermodelle [139-141]. In der untersuchten Patientenkohorte wurde die LEDD postoperativ um 43 Prozent reduziert, sodass davon auszugehen ist, dass auch hier die Reduktion der Medikation einen Beitrag zur Steigerung der Schlafqualität leistet.

Eine weitere zweckmäßige Hypothese ist, dass die Abnahme der Belastung durch motorische Symptome ebenfalls zur Verbesserung des Schlafs beiträgt. Außerdem könnte die kontinuierliche Stimulation, also auch nächtlich aktive Stimulation, die Beweglichkeit im Bett verbessern und somit auch die Schlafqualität steigern [142]. Motorische Symptome wie Rigor, Tremor, Akinesie und Dyskinesie sind Schlüsselfaktoren, die Schlafstörungen verursachen können [56]. In der vorliegenden Studie verbesserte sich der SPES/SCOPA-Score für die motorische Untersuchung um 31 Prozent bzw. um 43 Prozent für die motorischen Komplikationen.

Darüber hinaus muss auch ein direkter Einfluss der STN-THS auf regulatorische Schlaf-Wachzentren in Betracht gezogen werden. Der STN hat direkte neuronale Verbindungen zu Strukturen, die für die Vigilanzregulation von Bedeutung sind, wie der PPN [143], der Nucleus tegmentalis lateralis dorsalis [144] und die dorsalen Raphekerne [145]. Somit ergibt sich potenziell die Möglichkeit, mit Hilfe der STN-THS auf Schlafstörungen regulierend einzuwirken. Weitere umfassende Forschung ist nötig, um die konkrete Auswirkung der THS auf den Schlafmechanismus besser zu verstehen und das Verfahren folglich noch gezielter einsetzen zu können.

4.1.2. Miktion

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen eine signifikante Verbesserung der Miktionsproblematik. Bislang gibt es nur wenige Studien - mit zum Teil sehr kleinen Fallzahlen und ohne Langzeitergebnisse - zum Einfluss der THS auf die Miktion. Finazzi-Agro et. al untersuchten fünf Patienten mit IPS zwischen vier und neun Monaten nach Initiation der STN-THS mit Hilfe einer urodynamischen Messung unter StimOn- und StimOff-Bedingungen. Im StimOn konnte die Arbeitsgruppe eine signifikante Verringerung von Detrusorhyperreflexie darlegen [146]. Ähnliche Resultate erlangten auch Seif und Kollegen. Gegenstand ihrer Analysen waren ebenfalls urodynamische Messungen bei 16 Patienten mit STN-THS im StimOn und im StimOff. Es konnte eine Normalisierung der Blasenfunktion im StimOn dokumentiert werden. Jedoch ist zu betonen, dass diese Patienten keine klinischen Symptome der Urininkontinenz aufwiesen und dass sich die gezeigten Verbesserungen

lediglich auf Messwerte beziehen [147]. Ferner bestätigten Winge und Kollegen mit Hilfe von Fragebögen, dass die STN-THS auch subjektiv Symptome der überaktiven Blase verringern kann, jedoch nicht Miktionsstörungen im Allgemeinen [148].

Eine physiologische Erklärung für die Wirkung der STN-THS bei Patienten mit IPS auf die Blasenfunktion versuchten Herzog et al. zu formulieren [149]: Die STN-THS hat einen tiefgreifenden Einfluss auf die Verarbeitung von viszeral-afferenten Informationen der Harnblase in den zugehörigen Hirnarealen (sog. „sensory gating“). Zu diesen Arealen gehören das zentrale Höhlengrau, der posteriore Thalamus, der insuläre Kortex, der rechte Frontalkortex sowie das Cerebellum. Die Forschergruppe führte urodynamische Untersuchungen durch mit einer gleichzeitigen PET-Analyse zur Messung des zerebralen Blutflusses. Mit Hilfe dieser Analysen konnte die Modulation der neuronalen Aktivität im Thalamus und im insulären Kortex unter StimOn-Bedingungen aufgrund von Blasenfüllung gezeigt werden. Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass die Aktivität des zentralen Höhlengraus im StimOn die Aktivität im Thalamus und im insulären Kortex beeinflusst. Mit anderen Worten: Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Blasenfüllungszustand und der Aktivität in den genannten Arealen. Die Studie zeigt, dass die partielle Wiederherstellung der Basalganglienfunktion die sensorische Informationsverarbeitung in Hirnarealen, die an der Verarbeitung von viszerale Afferenzen beteiligt sind, signifikant verbessert [149].

4.1.3. Wahrnehmung/Halluzination

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit vorausgehenden Studien, wie z.B. den Untersuchungen von Yoshida et al. [150], dass STN-THS vorbestehende Halluzinationen und Wahrnehmungsstörungen signifikant verbessern kann. Yoshida et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 18 Patienten mit STN-THS. Genutzt wurde dafür der Punkt zwei des ersten Teils des UPDRS („Denkstörungen“). Die Forschergruppe betont, dass Halluzinationen keine Kontraindikation für die Initiation einer THS darstellen [150].

Halluzinationen und Wahrnehmungsstörungen sind ein häufiges Phänomen bei Patienten mit IPS. Sie treten häufiger bei älteren und kognitiv beeinträchtigten Patienten auf [151]. Der Entstehungsmechanismus der Wahrnehmungsstörungen ist multifaktoriell. Nahezu alle Anti-Parkinson-Medikamente können psychiatrische Symptome auslösen [152]. Ursächlich dafür könnte eine kompensatorische Hochregulation von D1- und D2-Rezeptoren sein, die als Folge einer nigrostriatalen Denervierung auftritt. Diese Hochregulation konnte sowohl bei mit MPTP behandelten Affen [153] als auch bei Patienten mit IPS beobachtet werden [154,155].

Dennoch gibt es Berichte über das Auftreten von visuellen Halluzinationen schon vor der L-Dopa-Ära [156]. Dies legt nahe, dass beim Pathomechanismus der Entstehung von Halluzinationen ein Fortschreiten der Pathologie der Parkinson-Erkrankung eine Rolle spielt. Visuelle Halluzinationen können demnach als eine Manifestation der Lewy-Body-Erkrankung auftreten.

Meist ist nicht zu unterscheiden, ob die Wahrnehmungsstörungen Teil des Krankheitsbildes oder Nebenwirkungen der Therapie sind. Es ist anzunehmen, dass beide Mechanismen bei den meisten Patienten miteinander einhergehen.

Aufgrund der postoperativen Reduktion der dopaminergen Medikation nach STN-THS werden demnach dopaminerge Rezeptoren außerhalb der motorischen Bahnen weniger stimuliert, sodass dies eine Verringerung der Wahrnehmungsstörungen mit sich bringt. Andererseits können Halluzinationen auch durch weitere Transmittersysteme, wie beispielsweise dem Acetylcholin- und Serotonin-System, verursacht werden oder im Zusammenhang mit kognitiver Beeinträchtigung stehen. Diese Aspekte sind möglicherweise nicht durch eine STN-THS modulierbar [157]. In Einzelfällen kann die STN-THS visuelle Halluzinationen auch auslösen [158]. Der mediale Teil des STN hat Verbindungen zum limbischen Teil der Basalganglien, ähnlich wie die Verbindungen des lateralen STN zu den motorischen Funktionseinheiten der Basalganglien [159]. Darin könnte eine Erklärung für neu auftretende Halluzinationen nach STN-THS zu finden sein. Diederich et al. beschrieben in ihrem Fallbericht das Auftreten von lebhaften stereotypen Halluzinationen, die solchen Halluzinationen ähneln, die als unerwünschte Wirkung der Anti-Parkinson-Medikation auftreten können [160]. Sie sprechen auf eine Reduktion

der LEDD sowie auf eine Therapie mit Clozapin an. Daraus zogen die Autoren den Schluss, dass elektrische Stimulation pharmakologisch induzierte Halluzinationen imitieren könnte.

4.1.4. Verschiedenes

In der „Verschiedenes“-Domäne des NMSS konnte in der vorliegenden Studie eine signifikante Besserung der Symptome unter STN-THS gezeigt werden.

Die Patienten gaben dabei insbesondere eine Abnahme des übermäßigen Schwitzens an. Trachani et al. untersuchten die Auswirkungen der STN-THS auf die Schweißproduktion und konnten ebenfalls zeigen, dass das übermäßige Schwitzen dank der STN-THS reguliert werden kann. Sie untersuchten in ihrer prospektiven kontrollierten Studie 19 Patienten mit IPS und STN-THS mit Hilfe von klinischen und neurophysiologischen Methoden. Die Patienten gaben eine signifikante Verbesserung der Dyshidrosis an. Die Testung der sympathischen Hautantwort konnte kein signifikantes Ergebnis liefern, zeigte aber ebenfalls den Trend der Verbesserung [161].

Möglicherweise liegt diesem Phänomen die Verbesserung der motorischen Funktion durch die STN-THS zu Grunde, da ein Rückgang von „wearing off“ und Dyskinesien mit einer Verminderung der Hyperhidrosis einhergehen kann [162]. Diese Tatsache deutet an, dass die autonome Thermoregulation mit der motorischen Fluktuation in Zusammenhang steht. Häufiges und starkes Schwitzen ist möglicherweise die thermoregulatorische Reaktion auf ein häufiges Auftreten von Rigor [163].

Anti-Parkinson-Medikation kann ebenfalls einen Einfluss auf die Schweißproduktion haben. Levodopa und andere dopaminerge Medikamente haben das Potenzial, das übermäßige Schwitzen zu verbessern oder auch zu verschlechtern [71,161].

Der Pathomechanismus der Entstehung der Hyperhidrosis bei Patienten mit IPS ist bisher nicht ausreichend geklärt und somit gestaltet es sich schwierig, eine Hypothese über die Wirkungsweise der STN-THS auf übermäßiges Schwitzen zu formulieren. Wichtig zu beachten ist, dass zwei verschiedene Arten des Schwitzens existieren: das Schwitzen zur Thermoregulation und das Schwitzen auf Grund von emotionaler Belastung. Beide Arten können auf sehr

unterschiedliche Weise beeinflusst werden. Der Hypothalamus spielt eine wichtige Rolle bei der Thermoregulation. Trachani et al. vermuteten, dass sich entweder die elektrischen Signale der STN-THS direkt auf den Hypothalamus ausbreiten oder dass eine Wirkung über Nervenbahnen, die den STN und den Hypothalamus verbinden, vermittelt wird. Auf beiden Wegen kann die THS Einfluss auf die Thermoregulation entwickeln. Des Weiteren gibt es eine funktionelle Verbindung zwischen STN, dem limbischen System, dem prämotorischen Kortex, den Basalganglien und der Formatio reticularis [164]. Diese Strukturen regulieren das Schwitzen unter emotionaler Belastung [165], sodass auch hier eine Einflussnahme der STN-THS auf die Dyshidrosis möglich ist.

4.1.5. Geruchssinn

Ebenso wie auf andere NMS hat die STN-THS auch auf den Geruchssinn einen signifikanten positiven Einfluss. In einer Längsschnittstudie untersuchten Guo et. al Geruchswahrnehmungsschwellen und Geruchsidentifikationsschwellen bei Patienten mit IPS vor sowie sechs und zwölf Monate nach Initiation der STN-THS. Interessanterweise fanden sie heraus, dass sich die Geruchswahrnehmungsschwellen nicht verändern, wohl aber können Patienten bei eingeschalteter THS Gerüche signifikant besser identifizieren konnten [166]. Hummels et al. kamen in ihrer Studie, in der sie mit sogenannten „Sniffin‘ Sticks“ arbeiteten, zu einem ähnlichen Ergebnis: Auch sie zeigten eine Verbesserung der Geruchsunterscheidung (Identifikationsschwelle) unter eingeschalteter THS, nicht aber der Wahrnehmungsschwelle [167].

Ein möglicher Wirkmechanismus über den STN-THS den Geruchssinn beeinflussen kann ist die Verbesserung der kognitiven Funktion, die der Identifikation von Gerüchen zu Grunde liegen [167].

Der STN ist nicht direkt in den Prozess der Geruchswahrnehmung involviert, aber er beeinflusst indirekt die Verarbeitung von Geruchsinformationen. Abgesehen von ihrer Rolle bei der Modulation der Motorik sind die Basalganglien Teil verschiedener thalamokortikaler Schleifen, die ihrerseits Bezug zu Arealen der Geruchsverarbeitung haben [167]. Obwohl manche Autoren argumentieren, dass STN-THS die GPi-Aktivität steigern kann [110], ist

die STN-THS wahrscheinlich in der Lage, die GPi-vermittelte Hemmung des Thalamus zu senken und auf diese Weise die Erregungsübertragung der Basalganglien-Thalamus-Kortex-Schleife zu modulieren. Infolgedessen kann die neuronale Aktivität im orbitofrontalen und primär olfaktorischen Kortex gesteigert werden. Diese Regionen spielen eine wichtige Rolle bei der Integration der olfaktorischen Information [166].

Die Geruchswahrnehmungsschwellen stehen eng im Zusammenhang mit dem Grad der pathologischen Beeinträchtigung des Bulbus olfactorius und des Nucleus olfactorius anterior [168], welche früh im Verlauf der Parkinsonerkrankung betroffen sind [8]. Für das Identifizieren eines Geruchs wird dagegen die kognitive Funktion von höheren kortikalen Hirnregionen benötigt, welche in der Regel erst später im Verlauf der Parkinsonerkrankung beeinträchtigt werden.

Meissner und Kollegen zeigten mit ihrer Arbeit, dass die STN-THS striatale Dopaminausschüttung sowie den striatalen Stoffwechsel steigern kann. Damit würde die funktionelle Beeinträchtigung des Dopaminkreislaufs verbessert [169]. Zusätzlich verbessert die STN-THS den Glukosestoffwechsel im Nucleus lentiformis, im Mesencephalon, im Pons, im prämotorischen Kortex, im parietal-okzipitalen Kortex und im anterioren Gyrus cinguli [170]. Die genannten Areale sind Teil des somatosensorischen Assoziationskortex. Ein gesteigerter Glukosestoffwechsel in diesen Gebieten deutet auf eine erhöhte neuronale Aktivität hin, die zur Verbesserung der olfaktorisch-kognitiven Funktion führt und damit auch der Geruchsidentifikation beiträgt [166].

Welchen Einfluss Medikamente auf den Geruchssinn haben, bleibt bisher unklar. Es gibt widersprüchliche Hinweise, ob Rasagilin die olfaktorische Dysfunktion verbessern kann oder nicht [171,172].

Die möglichen Mechanismen der STN-THS, auf die Fähigkeit zu riechen Einfluss zu nehmen, sind vielfältig. Um konkrete praktische Schlüsse ziehen zu können, sind weitere Studien nötig.

4.1.6. Gastrointestinaler Trakt und kardiovaskuläre Symptome

Für die bisher aufgeführten Symptomkomplexe konnte eine signifikante Verbesserung im NMSS-Fragebogen nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde

in der vorliegenden Studie auch für zwei andere Domänen ein Trend beobachtet.

4.1.6.1. Gastrointestinale Symptome

Eine subjektive Verbesserung der gastrointestinalen Funktion nach STN-THS konnten Pietraszko et al. in ihrer Studie mit 19 Patienten zeigen. Die Forschergruppe nutzte Fragebögen zur Datenerhebung und erhielt so ein umfassendes Bild über die Entwicklung der gastrointestinalen Symptome unter STN-THS [173]. In Zusammenschau mit den hier diskutierten Resultaten ist ein positiver Effekt der STN-THS auf Sialorrhoe, Schluckstörungen und Obstipation als wahrscheinlich anzunehmen.

Darüber hinaus untersuchten Arai et al. die Magenentleerung bei 16 Patienten mit IPS und STN-THS mit Hilfe der $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretion im ^{13}C -Azetat-Atemtest unter 100-150 mg Levodopa/Decarboxylasehemmer vor der Operation und unter StimOn- und StimOff-Bedingungen drei Monate nach der Operation. Die Arbeitsgruppe beobachtete eine signifikante Verbesserung der gastrointestinalen Dysfunktion durch die STN-THS, nicht aber durch die Levodopa-Gabe [174].

Der Mechanismus, nach dem die STN-THS die Magenentleerung beschleunigen kann, ist bislang unbekannt. Die STN-THS aktiviert Hirnregionen, die an der autonomen Regulation beteiligt sind [175]. Diese Areale, beispielsweise Gyrus cinguli, Thalamus, Inselkortex oder zentrales Höhlengrau, beeinflussen auch die Motilität des Magens [176]. Arai et al. vermuten außerdem, dass Nervenfasern, die vom oder zum Hypothalamus projizieren und den STN kreuzen, verantwortlich sein könnten für die autonomen und homöostatischen Wirkungen auf die gastrointestinale Funktion [174]. Der Hypothalamus stellt bekanntlich das oberste Regulationszentrum für vegetative und endokrine Funktionen dar.

4.1.6.2. Kardiovaskuläre Symptome

Die symptomverbessernde Tendenz, die bei der kardiovaskulären Dysfunktion beobachtet wurde, wurde auch schon von anderen Autoren beschrieben [177,178]. Stemper et al. untersuchten die orthostatische Regulation von 14 Patienten mit IPS und STN-THS im StimOn und im StimOff mit Hilfe des Kipptisches. Die Messungen ergaben, dass STN-THS die periphere Vasokonstriktion steigert, den Blutdruck stabilisiert und damit posturale Hypotension verringert [178].

Chen et al. legen ihre elektrokardiografischen Analysen von 16 Patienten der Hypothese zu Grunde, dass STN-THS die autonome kardiovaskuläre Regulation verbessert und damit die nicht-motorische Morbidität der Patienten mit IPS reduziert [177]. Diese Arbeitsgruppe bezieht sich ebenfalls auf die Verbindung des STN zum Hypothalamus, um einen Erklärungsansatz über die Wirkungsweise der THS auf die autonome Regulation zu generieren [177].

Die Verbesserung der kardiovaskulären Regulation kann überdies im Zusammenhang mit der Reduktion der LEDD nach Initiation der STN-THS stehen. Eine Untersuchung von Ludwig et al. lässt vermuten, dass Levodopa einen verschlechternden Effekt auf kardiovaskuläre Symptome hat. Es wurden 14 Patienten mit IPS und STN-THS jeweils unter StimOn- und StimOff-Bedingungen getestet sowie 15 weitere Patienten mit IPS aber ohne THS vor und nach Gabe einer Einzeldosis Levodopa. Levodopa verstärkte die orthostatische Hypotension [179]. Für diesen Effekt könnte eine verminderte zentrale sympathische Erregung, verursacht durch die D2-agonistische Aktivität von Levodopa, verantwortlich sein [180]. Genauso kann aber auch ein peripherer Effekt von Levodopa eine Rolle spielen [181]. In der Studie von Ludwig und Kollegen konnte keine Wirkung der THS gezeigt werden. Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass die Reduktion der Levodopaeinnahme nach STN-THS möglicherweise eine nicht unerhebliche Rolle bei der Verbesserung der kardiovaskulären Funktion spielt [179].

Bislang gibt es, soweit der Autorin der vorliegenden Arbeit bekannt, keine veröffentlichten prospektiven Längsschnittstudien, die sich mit orthostatischer Dysregulation bei Patienten mit IPS nach STN-THS beschäftigen. Die

vorliegenden Daten legen nahe, dass es einen positiven Langzeiteffekt der STN-THS auf kardiovaskuläre Symptome gibt.

4.2. Die Bedeutung von nicht-motorischen Fluktuationen

Ebenso wie motorische Symptome können auch NMS fluktuieren und die Patienten stark beeinträchtigen. Zu den häufigsten nicht-motorischen Fluktuationen (NMF) gehören psychiatrische und kognitive Symptome wie Angst, Panikattacken, Euphorie und kognitive Verlangsamung; autonome Symptome wie Schwitzen, Flushing, Dyspnoe, häufiger Harndrang und sensorische Symptome wie Schmerzen [182]. NMF wurden bislang nur unzureichend erforscht. Man geht aber davon aus, dass der Entstehungsmechanismus von autonomen, kognitiven und sensorischen Fluktuationen, ebenso wie die motorischen Fluktuationen, seinen Ursprung im zeitlichen Verlauf der Medikamentengabe und damit im Auftreten hyperdopaminergen und hypodopaminergen Zuständen hat [183,184]. Storch et al. beschäftigten sich eingehender mit diesem Thema; sie untersuchten 100 Patienten und befragten sie mit Hilfe einer modifizierten Version des NMSS zu ihren NMS im MedOn bzw. MedOff [185]. Der Fokus lag dabei auf der Untersuchung der Beziehung zwischen NMF und motorischen Fluktuationen. Eine solche Datenerhebung war nicht das Ziel für die aktuell vorliegende wissenschaftliche Fragestellung. Diese Untersuchung spiegelt die Symptombelastung im gesamten letzten Monat (abgefragt durch NMSS und NMSQ) wider, beinhaltet also sowohl die Zeiten im On- als auch im Off-Zustand.

Aufgrund der Kontinuität der THS kann es nicht nur zu einer Verringerung des Schweregrads der NMS, sondern auch ihrer Frequenz im Sinne von On-/Off-Fluktuationen kommen.

Zusammenfassend greift die STN-THS wie oben beschrieben über verschiedene Mechanismen in die genannten Basalganglien-Thalamus-Kortex-Schleifen ein und kann auf diese Weise kontinuierlich und dauerhaft NMS lindern. Im Einzelnen muss die Wirkungsweise THS auf NMS weiter erforscht

werden, um größeren Nutzen aus den beobachteten positiven Effekten ziehen zu können.

4.3. Kritische Reflektion von Studiendesign und Methoden

Die vorliegende Studie ist eine „Real-Life-Study“. Ihre Stärken sind die prospektive Datenerhebung und die vergleichsweise große Patientenzahl. Aufgrund der Multizentrität wird das Risiko einer Beeinflussung des Ergebnisses durch einzelne Zentren reduziert. Es ist nach dem Wissen der Autorin dieser Arbeit die bislang größte Studie zum Thema NMS bei Patienten mit IPS und STN-THS.

Die demografischen Charakteristika der untersuchten Stichprobe sind in etwa vergleichbar mit den Charakteristika anderer Studien bei Patienten mit THS [186]. Alter, Erkrankungsdauer sowie das Hoehn und Yahr-Stadium der Kohorte ähneln vorausgehenden Publikationen, die sich mit STN-THS befassen [187]. Vergleicht man die Kohorte mit Studien, die sich ebenfalls mit NMS, aber nicht mit THS beschäftigen, ist das untersuchte Patientenkollektiv etwas jünger, weist eine längere Erkrankungsdauer und ein geringfügig höheres Hoehn und Yahr-Stadium auf [188-190].

Die Indikationsstellung für die THS erfolgt gemäß klinischer Routine nach strengen Kriterien. Die THS kommt nur für Patienten mit Motorkomplikationen oder einem medikamentös therapierefraktärem Tremor infrage. Beispielsweise ist die THS für Patienten mit schwerwiegenden Allgemeinerkrankungen, deutlicher kognitiver Beeinträchtigung oder ausgeprägter Depression nicht geeignet. Über diese Patientengruppen kann die vorliegende Studie keine Aussagen treffen. Es ist daher das Auftreten eines Selection-Bias nicht auszuschließen.

Da es sich um eine Registerstudie handelt, ist außerdem zu bedenken, dass keine Randomisierung oder Verblindung erfolgte. Die vorliegenden Ergebnisse müssen deshalb mit Vorsicht interpretiert werden. Die Datenerhebung basiert auf subjektiver Einschätzung, entweder des Patienten oder des Untersuchers. Es wurden keine objektiven Messungen mit Geräten durchgeführt, wie zum Beispiel Urodynamik [149] oder Polysomnografie [137]. Insbesondere NMSS und SCOPA, also die Elemente der Datenerhebung, die vom Untersucher

durchgeführt wurden, unterliegen bei einer multizentrischen Studie der Problematik der Interrater-Reliabilität. Um diese möglichst gering zu halten, führten wurden am Standort Köln Trainingsinterviews durchgeführt, damit neue Mitarbeiter mit den Feinheiten des strukturierten Patientengesprächs vertraut gemacht werden konnten. Ein Beispiel: Die Bewertung der Symptomschwere in der NMSS erfolgt nach Frequenz und Ausprägung. Diese Kriterien sind aber bei Geruchsstörungen oder Gewichtsveränderung schwer anzugeben und es braucht ein wenig Übung, um die Symptombelastung richtig einschätzen zu können.

Es bleibt unklar, in welchem Ausmaß ein Placeboeffekt einen Störfaktor für die vorliegenden Analysen darstellt. Besonders bei invasiven Maßnahmen, wie Operationen, wird häufig eine starke Erwartungshaltung geweckt, die zusätzlich verstärkt wird durch die intensive Zuwendung, die die Studienpatienten durch die Untersucher erhalten haben.

4.4. Kritische Betrachtung der verwendeten Skalen

4.4.1. NMSS

Die NMSS ist eine validierte und häufig genutzte Skala, die sich zur Erfassung der NMS eignet. Sie erfasst die Häufigkeit und Schwere der NMS und kann somit die Belastung des Patienten beschreiben. Eine Validierung auf Deutsch und in Englisch liegt für die Gesamtskala vor, die differentielle Betrachtung der einzelnen Domänen für invasive Therapieoptionen beim fortgeschrittenen IPS ist ebenfalls bereits angewendet, wenn auch nicht systematisch evaluiert worden [113]. Trotzdem liefert sie möglicherweise wichtige Informationen, ähnlich wie die Analyse der verschiedenen Abschnitte des UPDRS [191].

Es bleibt unklar, zu welchem Grad die Verbesserungen in den einzelnen Domänen genau von der betreffenden Domäne abgebildet werden und inwieweit andere Domänen reflektiert werden. Dies wird am Beispiel Miktion und Schlaf deutlich: Wenn Patienten nicht mehr unter Nykturie leiden, trägt das zum besseren Durchschlafen bei. Dieser Überlappungseffekt muss bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Wenn in einer Domäne sehr niedrige Baseline-Werte ermittelt werden, kann auch dies aufgrund eines „Bodeneffekts“ einen Störfaktor darstellen. In der vorliegenden Studie waren beispielsweise die Symptomkomplexe kardiovaskuläre Beeinträchtigung, Wahrnehmung/Halluzination und Sexualstörung schon vor Initiation der THS schwach ausgeprägt. Dies kann zum einen daran liegen, dass Patienten mit ausgeprägten kardiovaskulären Belastungen oder Halluzinationen aufgrund der strengen Indikationskriterien keine STN-THS erhalten. Zum anderen sprechen Patienten über manche Symptome, wie beispielsweise Probleme mit der Sexualfunktion, nur ungern, sodass diese Aspekte in der vorliegenden Betrachtung eventuell unterrepräsentiert sind. Bodeneffekte machen es unwahrscheinlich, dass sich diese Domänen nach THS signifikant verbessern können.

Mittelwert und Standardabweichung des NMSS-Gesamtpunktwertes entsprechen in etwa der Standardabweichung, die auch in anderen Studien, welche die NMSS verwendeten [185,192,193], ermittelt wurde, was die Validität der hier präsentierten Ergebnisse unterstreicht.

4.4.2. NMSQ

Das hier beschriebene Patientenkollektiv wies vor der THS im Mittel eine Symptomlast von elf NMS auf, gemessen anhand des NMSQ. Auch Gallagher et al. [194] und Nazzaro et al. [135] berichten in ihren Studien von einer ebenso hohen Symptomlast. Zum Follow Up-Zeitpunkt berichteten die Patienten der hier untersuchten Kohorte von durchschnittlich acht NMS. Das ist etwas mehr als in Nazzaros Studie, in der im Mittel jeder Patient fünf NMS zum Follow Up-Zeitpunkt angibt. Der NMSQ eignet sich eher als Screening-Werkzeug, da er schnell und einfach von Patienten eigenständig zu beantworten ist. Es kann aber keine Aussage über Schwere und Häufigkeit der Symptome gemacht werden, da die möglichen Antworten auf „ja“ oder „nein“ beschränkt sind. Vermutlich ist dies auch die Ursache dafür, dass die Effektstärke der THS auf den NMSQ vergleichsweise gering ist. Die Patienten würden bei dieser Art der Fragestellung nur angeben, dass ein Symptom vollständig verschwunden ist, nicht aber, dass es „nur teilweise“ rückläufig ist. Einen größeren Informationsgewinn ermöglicht somit die NMSS.

Es kann vermutet werden, dass das Problem der Unterrepräsentation bestimmter Symptome (wie beispielsweise sexuelle Dysfunktion) im Patienten-basierten NMSQ geringer als bei der Kliniker-basierten NMSS ist, da die Patienten den Bogen in Ruhe alleine ausfüllen.

4.4.3. PDQ-8

Die verkürzte Version des PDQ-39, der PDQ-8, misst - ebenso wie der ursprüngliche und wesentlich längere Fragebogen - reliabel und valide die Lebensqualität von Parkinson-Patienten [124,125]. Er ist gut geeignet, um einen allgemeinen Indikator für den Gesundheitszustand zu erhalten und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu evaluieren [195] und von der Movement Disorders Society für Untersuchungen der Lebensqualität empfohlen [123]. Zudem lässt sich der PDQ-8 auch für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung leicht beantworten und ist schnell auszuwerten. Um eine tiefergehende Analyse der Lebensqualität bezüglich verschiedener Komponenten der Lebensqualität durchzuführen, wäre z.B. ein offenes Interview mit größerem qualitativem Informationsgewinn nötig.

Im Ergebnisteil konnte eine Korrelation zwischen NMS und Lebensqualität bzw. NMSS und PDQ-8 SI gezeigt werden. Diese Beziehung muss jedoch kritisch betrachtet werden, da es teilweise inhaltliche Überschneidungen von beiden Skalen gibt. Zum Beispiel zielt die Frage „Wie oft haben Sie im letzten Monat wegen Ihrer Parkinson-Erkrankung Probleme gehabt sich zu konzentrieren?“ aus dem PDQ-8 auf einen sehr ähnlichen Sachverhalt ab, wie die Fragen der Domäne „Aufmerksamkeit/Gedächtnis“ aus der NMSS: „Hat der Patient Probleme, die Konzentration während Aktivitäten aufrecht zu erhalten (z.B. beim Sprechen oder bei Unterhaltungen)?“. Aufgrund dieser inhaltlichen Überlappungen wird das Entstehen einer hohen (ggfs. auch statistisch signifikanten) Korrelation zwischen den Gesamtpunktwerten der Skalen wahrscheinlicher. In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, wie die Korrelation ist, wenn man jeweils die Frage des PDQ-8 aus den Berechnungen herauslässt, die eine inhaltliche Überschneidung mit der entsprechenden Domäne der NMSS aufweist. Das Ergebnis lässt unter Umständen eine

realistischere Einschätzung der Beziehung zwischen Lebensqualität und NMS zu.

4.4.4. SPES/SCOPA

Die in dieser Studie hauptsächlich verwendete SPES/SCOPA-Skala zur Erfassung der motorischen Funktion korreliert hochgradig mit dem UPDRS [134]. Dies überrascht nicht, da der SPES/SCOPA als verkürzte Version des UPDRS konzipiert wurde [120], die in der Hälfte der Zeit erhoben werden kann. Des Weiteren bestehen ähnlich große Korrelationen von SPES/SCOPA und UPDRS mit den Hoehn und Yahr-Stadien, der Schwab und England-Skala, Funktionalität im Alltag sowie Erkrankungsdauer. Dies legt nahe, dass beide Werkzeuge das gleiche Phänomen beurteilen. Die klinimetrischen Daten des SPES/SCOPA sind zufriedenstellend [122], das bedeutet, dass die Skala reliabel und valide ist [196].

4.5. Zusammenhang zwischen NMS und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass STN-THS eine positive und vor allem signifikante Wirkung auf motorische Beeinträchtigung, NMS und die Lebensqualität hat.

Martinez-Martin et al. erforschten ebenfalls die NMS-Belastung bei Patienten mit IPS und deren Beziehung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Hilfe von NMSS, PDQ-39 und SCOPA [75]. Die drei Symptome, welche am häufigsten angegeben wurden, waren Nykturie, Müdigkeit und vermehrter Speichelfluss. Sie traten bei fast zwei Drittel der untersuchten Patienten auf. Diese Symptome lassen sich unter den Domänen einordnen, die sich anhand der hier erhaltenen Ergebnisse nach THS deutlich verbessern (Miktion, Schlaf/Müdigkeit, Gastrointestinale Symptome).

Laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie haben die Symptomkomplexe Schlaf/Müdigkeit, Stimmung/Kognition sowie Aufmerksamkeit/Gedächtnis einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität. Ferner wurde bereits durch weitere Studien herausgearbeitet, dass Schlaf, Stimmung und Aufmerksamkeit

den größten Einfluss auf die Lebensqualität haben [42,192]. Für Miktion und Verschiedenes konnte kein Zusammenhang gezeigt werden, obwohl sich diese Domänen im Zuge der STN-THS signifikant verbesserten.

Weiterhin untermauert die Forschergruppe um Martinez-Martin et al. die Hypothese, dass NMS nicht nur einen wesentlich bestimmenden Faktor für die Lebensqualität darstellen, sondern sogar eine größere Rolle für das Wohlbefinden als motorische Symptome spielen [75]. Die Forscher begründen dies, indem sie zeigen, dass steigende NMSS-Punktwerte zu einer sich verschlechternden Lebensqualität (höherer Punktwert im PDQ-39) führen. Einen ähnlichen Zusammenhang findet man zwar auch für die motorische Beeinträchtigung, also zwischen SCOPA (motorische Untersuchung) und PDQ-39. Dieser ist aber deutlich schwächer ausgeprägt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die Befunde von Martinez-Martin et al. Auch die Mitarbeiter dieser Studie demonstrieren eine mäßige Korrelation zwischen einer Verbesserung von NMSS (sowie zusätzlich NMSQ) und PDQ-8, aber nur eine schwache Korrelation zwischen der Verbesserung von PDQ-8 und SCOPA (motorischer Teil). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die „NMS-Responder“, also Patienten, deren NMS durch die THS stark verbessert wurden, eine größere Verbesserung der Lebensqualität aufweisen, als es bei den „Nicht-Respondern“ der Fall ist.

Es ist also möglich, dass die nachweisbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Initiation einer STN-THS [197] in größerem Maße durch die Erleichterung der NMS-Belastung als durch eine Verringerung der motorischen Beeinträchtigung getragen wird. Weitere Studien sind nötig, um das Zusammenspiel zwischen motorischen Symptomen, NMS und Lebensqualität zu erforschen.

Die vorliegende Studie konnte nachweisen, dass sich durch die STN-THS die nicht-motorische Symptombelastung in vielfältiger Weise deutlich verringert. Dies geht mit einer offenkundigen Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Die THS ist nur eine von vielen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit IPS. Ihr großes Potential liegt in den individuellen Anpassungsmöglichkeiten. Erst wenn die

Wirkungsmechanismen der THS verstanden werden, kann dieses Potenzial auch vollständig ausgeschöpft werden. Gleichzeitig müssen verlässliche Daten zur klinischen Relevanz für alle Anti-Parkinson-Therapien vorliegen, um sie untereinander vergleichbar zu machen.

5. Zusammenfassung

Patienten mit IPS erleben nicht nur durch die Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität, sondern vor allem durch NMS wie neuropsychiatrische und vegetative Symptome sowie Schlafstörungen. STN-THS führt zu einer Änderung der Aktivitätsmuster der Neurone der Basalganglien und ist somit in der Lage motorische und nicht-motorische Symptome des IPS zu lindern. Der Einfluss der STN-THS auf NMS und die Auswirkung auf die Lebensqualität wurden in dieser Arbeit untersucht. Die vorliegende Studie ist eine multizentrische, prospektive Registerstudie. Es wurden 60 Patientin mit IPS, welche eine neu initiierte STN-THS erhielten, in die Studie eingeschlossen. Zu den Testzeitpunkten Baseline und sechs Monate postoperativ (6MFU) wurden Skalen zur Bewertung der nicht-motorischen Symptome (NMSS und NMSQ), eine Skala zur Einschätzung der motorischen Symptome (SPES/SCOPA) sowie eine Skala zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit IPS (PDQ-8) verwendet. Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung aller Parameter. Insbesondere konnte für die Gesamtwerte von NMSS und NMSQ eine deutliche Reduktion nachgewiesen werden. Die Post-hoc-Analysen der einzelnen NMSS-Domänen zeigten eine signifikante Reduktion von Symptomen in den Bereichen Schlaf/Müdigkeit, Wahrnehmung/Halluzination, Miktion und Verschiedenes. Eine große Effektstärke zeigte sich bei der SPES/SCOPA motorische Untersuchung. Moderate Effektstärken ließen sich für die nicht-motorischen Skalen nachweisen. Etwa 47% der IPS-Patienten mit THS erfuhren eine Verbesserung ihrer Lebensqualität und etwa 42% eine Verbesserung ihrer NMS. Zusätzlich konnte eine signifikante Korrelation zwischen NMS und Lebensqualität nachgewiesen werden. Die Stärken der vorliegenden Datenerhebung sind die Prospektivität, die Multizentrität sowie die große Zahl der eingeschlossenen Patienten. Die Schwächen finden sich in der fehlenden Randomisierung, fehlender Aussagekraft über Patienten bei denen Kontraindikationen für die THS bestanden und in der Subjektivität der Ergebnisse, da keine apparativen Messungen durchgeführt wurden. Die vorliegende Studie legt nahe, dass die nachweisbare Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Initiation einer STN-THS in größerem Maße durch die Erleichterung der NMS-Belastung als durch eine Verringerung der motorischen Beeinträchtigung getragen wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002; 14: 223-236; discussion 222
2. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15: 473-490
3. Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. Movement Disorders 2003; 18: 19-31
4. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. Am J Epidemiol 2003; 157: 1015-1022
5. Uitti RJ, Ahlskog JE, Maraganore DM, Muentert MD, Atkinson EJ, Cha RH, O'Brien PC. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. Neurology 1993; 43: 1918-1926
6. Pfeiffer RF, Wszolek ZK, Ebadi M. Parkinson's Disease, Second Edition: Taylor & Francis; 2012
7. Braak H, Rüb U, Braak E. Neuroanatomie des Morbus Parkinson Veränderungen des neuronalen Zytoskeletts in nur wenigen für den Krankheitsprozess empfänglichen Nervenzelltypen führen zur progredienten Zerstörung umschriebener Bereiche des limbischen und des motorischen Systems. Der Nervenarzt 2000; 71: 459-469
8. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24: 197-211
9. Braak H, Del Tredici K. [Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease]. Fortschr Neurol Psychiatr 2010; 78 Suppl 1: S2-4
10. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain 1991; 114 (Pt 5): 2283-2301

11. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-245
12. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-375
13. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-285
14. Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1032-1041
15. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525-535
16. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's. *Science* 1997; 276: 2045-2047
17. Sherman MY, Goldberg AL. Cellular defenses against unfolded proteins: a cell biologist thinks about. *Neuron* 2001; 29: 15-32
18. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Iwai K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki T. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 2000; 25: 302-305
19. Farrer M, Chan P, Chen R Tan L, Lincoln S, Hernandez D, Forno L, Gwinn-Hardy K, Petrucelli L, Hussey J, Singleton A, Tanner C, Hardy J, Langston JW. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* 2001; 50: 293-300
20. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr., Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai E. C, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ. Pallidal versus

- subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 2077-2091
21. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44: 601-607
 22. Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM, Lansbury PT Jr. Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science* 2001; 294: 1346-1349
 23. Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet* 1983; 2: 1457-1459
 24. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889-909
 25. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-980
 26. Surmeier DJ. Calcium, ageing, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007; 6: 933-938
 27. Lee CS, Schulzer M, Mak E, Hammerstad JP, Calne S, Calne DB. Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: implications for pathogenesis. *Neurology* 1995; 45: 435-439
 28. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-752
 29. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184
 30. Ling H, Massey LA, Lees AJ, Brown P, Day BL. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Brain* 2012; 135: 1141-1153

31. Louis ED, Klatka LA, Liu Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 376-380
32. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442
33. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L. Occurrence of resting tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 1298-1299
34. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3: 2-23
35. Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VS. Postural instability in patients with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2013; 27: 97-112
36. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009; 256 Suppl 3: 293-298
37. Savica R, Rocca WA, Ahlskog J. When does parkinson disease start? *Archives of Neurology* 2010; 67: 798-801
38. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 63: 167-173
39. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003; 18: 414-418
40. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456-462
41. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123 (Pt 2): 331-339

42. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord* 2013;
43. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, Ruessmann A, Odin P, Macphee G, Stocchi F, Ondo W, Sethi K, Schapira AH, Martinez Castrillo JC, Martinez-Martin P. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord* 2010; 25: 704-709
44. Ehrt U, Bronnick K, Leentjens AF, Larsen JP, Aarsland D. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 252-258
45. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53: 175-179
46. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15 Suppl 1: 14-20
47. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 106 (Pt 2): 257-270
48. Perez F, Helmer C, Foubert-Samier A, Auriacombe S, Dartigues JF, Tison F. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: a 15-year population-based study. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 463-469
49. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 938-942
50. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004; 111: 1303-1315
51. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589-595

52. Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 2227-2229
53. Poletti M, Logi C, Lucetti C, Del Dotto P, Baldacci F, Vergallo A, Ulivi M, Del Sarto S, Rossi G, Ceravolo R, Bonuccelli U. A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease: association with dopaminergic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 691-694
54. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 775-781
55. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: 512-519
56. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15: 8
57. Svensson E, Beiske AG, Loge J, Beiske KK, Sivertsen B. Sleep problems in Parkinson's disease: a community-based study in Norway. In *BMC Neurol*; 2012:71
58. Louter M, Aarden W, Lion J, Bloem BR, Overeem S. Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease. In *J Neurol. Berlin/Heidelberg*; 2012:2031-2040
59. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16: 622-630
60. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 369-376; quiz 377
61. Noachtar S, Eiseensehr I. [REM sleep behavior disorder]. *Nervenarzt* 2000; 71: 802-806
62. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, Montastruc JL. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 584-589
63. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lucking CH. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999; 53: 1020-1025

64. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 572-580
65. Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992; 42: 726-732
66. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396: 67-72
67. Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003; 110: 517-536
68. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther* 2004; 30: 95-105
69. Winge K, Skau AM, Stimpel H, Nielsen KK, Werdelin L. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 116-122
70. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB de Carvalho RM Jr, Ribeiro, SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 359-363
71. Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 Suppl 7: Vii42-47
72. Schestatsky P, Valls-Sole J, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1744-1748
73. Sandyk R, Bamford CR, Iacono RP. Pain and sensory symptoms in Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 1988; 39: 15-25
74. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976; 26: 423-429
75. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-

- related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399-406
76. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 75-86
77. Isaias IU, Antonini A. Single-photon emission computed tomography in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2010; 7: 319-329
78. Asenbaum S, Pirker W, Angelberger P, Bencsits G, Pruckmayer M, Brucke T. [123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1998; 105: 1213-1228
79. Kahraman D, Eggers C, Schicha H, Timmermann L, Schmidt M. Visual assessment of dopaminergic degeneration pattern in 123I-FP-CIT SPECT differentiates patients with atypical parkinsonian syndromes and idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2012; 259: 251-260
80. Vlaar AM, de Nijs T, Kessels AG, Vreeling FW, Winogrodzka A, Mess WH, Tromp SC, van Kroonenburgh MJ, Weber WE. Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol* 2008; 59: 258-266
81. Meyer PT, Amtage F, Hellwig S. [Differential diagnostics of Parkinson's disease with nuclear medicine procedures]. *Nervenarzt* 2014; 85: 680-689
82. Vlaar AM, Bouwmans A, Mess WH, Tromp SC, Weber WE. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes: a systematic review. *J Neurol* 2009; 256: 530-538
83. Braune S. The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res* 2001; 11: 351-355
84. Rascol O, Schelosky L. 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2009; 24 Suppl 2: S732-741
85. Timmermann L, Eggers C, Salimi Dafsari H, Pauls KA, Barbe MT. [Parkinson's disease: current standards in diagnostics and therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2012; 80: 560-569

86. Perlmutter JS, Eidelberg D. To scan or not to scan: DaT is the question. In *Neurology*. United States; 2012:688-689
87. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician* 2013; 87: 267-273
88. Fritsch T, Smyth KA, Wallendal MS, Hyde T, Leo G, Geldmacher DS. Parkinson disease: research update and clinical management. *South Med J* 2012; 105: 650-656
89. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-1278
90. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, Nissinen H, Leinonen M, Stocchi F. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 1064-1071
91. Snow BJ, Macdonald L, McAuley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 82-85
92. Malkani R, Zadikoff C, Melen O, Videnovic A, Borushko E, Simuni T. Amantadine for freezing of gait in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 266-268
93. Fernandez HH. Updates in the medical management of Parkinson disease. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 28-35
94. Garcia Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro Garcia A, Alonso Frech F, Alvarez Lopez M, Arbelo Gonzalez J, Baiges Octavio J, Burguera Hernandez JA, Calopa Garriga M, Campos Blanco D, Castano Garcia B, Carballo Cordero M, Chacon Pen, J, Espino Ibanez A, Gorospe Onisalde A, Gimenez-Roldan S, Granes Ibanez P, Hernandez Vara J, Ibanez Alonso R, Jimenez Jimenez FJ, Krupinski J, Kulisevsky Bojarsky J, Legarda Ramirez I, Lezcano Garcia E, Martinez-Castrillo JC, Mateo Gonzalez D, Miquel Rodriguez F, Mi P, Munoz Fargas E, Obeso Inchausti J, Olivares Romero J, Olive Plana J, Otermin Vallejo P, Pascual Sedano B, Perez de Colosia Rama V, Perez Lopez-Fraile I, Plana,

- Come, A, Puente Periz V, Rodriguez Oroz MC, Sevillano Garcia D, Solis Perez P, Suarez Munoz J, Vaamonde Gamo J, Valero Merino C, Valdeoriola Serra F, Velazquez Perez JM, Yanez Bana R, Zamarbide Capdepon I. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008; 23: 1130-1136
95. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, Watt H, Bhatia K, Quinn N, Lees AJ. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005; 20: 151-157
 96. Chase TN, Oh JD. Striatal mechanisms and pathogenesis of parkinsonian signs and motor complications. *Ann Neurol* 2000; 47: S122-129; discussion S129-130
 97. Jenner P. Factors influencing the onset and persistence of dyskinesia in MPTP-treated primates. *Ann Neurol* 2000; 47: S90-99; discussion S99-104
 98. Antonini A, Odin P. Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 Suppl 4: S97-100
 99. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG, Langston JW. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. *Neurology* 1993; 43: 1698-1703
 100. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Russmann A, Dengler R, Oertel W, Odin P. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 151-166
 101. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, Beute GN, van Vugt JP, Lenders MW, Contarino MF, Mink MS, Bour LJ, van den Munckhof P, Schmand BA, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RM. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain

- stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 37-44
102. Limousin-Dowsey P, Pollak P, Van Blercom N et al. Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999; 246 Suppl 2: li42-45
 103. Krause M, Fogel W, Heck A, Hacke W, Bonsanto M, Trenkwalder C, Tronnier V. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 464-470
 104. Reich MM, Ray Chaudhuri K, Ashkan K, Hulse N, Costello A, Moriarty J, Samuel M. Changes in the non-motor symptom scale in Parkinson's disease after deep brain stimulation. *Basal Ganglia* 2011; 1: 131-133
 105. Steigerwald F, Volkmann J. [Deep brain stimulation for movement disorders]. *Nervenarzt* 2012; 83: 988-993
 106. Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, Plewnia C, Bender B, Gharabaghi A, Wachter T, Kruger R. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain* 2013; 136: 2098-2108
 107. Filion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991; 547: 142-151
 108. Miller W, DeLong M. Altered Tonic Activity of Neurons in the Globus Pallidus and Subthalamic Nucleus in the Primate MPTP Model of Parkinsonism. In: Carpenter M, Jayaraman A, Hrsg. *The Basal Ganglia II*: Springer US; 1987:415-427
 109. Vitek JL. Deep brain stimulation: how does it work? *Cleve Clin J Med* 2008; 75 Suppl 2: S59-65
 110. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 2003; 23: 1916-1923
 111. McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV. Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol* 2004; 91: 1457-1469

112. Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, Wawro S, Petry-Schmelzer JN, Visser-Vandewalle V, Rizos A, Silverdale M, Ashkan K, Samuel M, Evans J, Huber CA, Fink GR, Antonini A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Timmermann L. Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain Stimul* 2016; 9: 78-85
113. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, Henriksen T, Martin A, Calandrella D, Rizos A, Bryndum N, Glad A, Dafsari HS, Timmermann L, Ebersbach G, Kramberger MG, Samuel M, Wenzel K, Tomantschger V, Storch A, Reichmann H, Pirtosek Z, Trost M, Svenningsson P, Palhagen S, Volkmann J, Chaudhuri KR. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 510-516
114. Krauss JK. The Riechert/Munding Stereotactic Apparatus. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, Hrsg. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009:487-494
115. Machado A, Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Sharan AD, Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S247-258
116. Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3: S145-149
117. Kocabicak E, Temel Y. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical technique, tips, tricks and complications. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 2318-2323
118. Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin P, Todorova A, Naidu Y, Tluk S, Chandiramani C, Martin A, Chaudhuri KR. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis* 2011; 1: 197-203
119. Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, Martin A, Faye G. C, Forgacs I, Odin P, Antonini A, Chaudhuri KR. Intrajejunal levodopa versus

- conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 205-207
120. Rabey JM, Bass H, Bonuccelli U, Brooks D, Klotz P, Korczyn AD, Kraus P, Martinez-Martin P, Morrish P, Van Sauten W, Van Hilten B. Evaluation of the Short Parkinson's Evaluation Scale: a new friendly scale for the evaluation of Parkinson's disease in clinical drug trials. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 322-337
121. Mitchell SL, Harper DW, Lau A, Bhalla R. Patterns of outcome measurement in Parkinson's disease clinical trials. *Neuroepidemiology* 2000; 19: 100-108
122. Martínez-Martín P, Benito-León J, Burguera JA, Castro A, Linazasoro G, Martínez-Castrillo JC, Valldeoriola F, Vázquez A, Vivancos F, del Val J, van Blercom N, Frades B. The SCOPA–Motor Scale for assessment of Parkinson's disease is a consistent and valid measure. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005; 58: 674-679
123. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selay C, Siderowf A, Welsh M, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG, Schrag A. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2011; 26: 2371-2380
124. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: Development and validation of a short-form parkinson's disease questionnaire. *Psychology & Health* 1997; 12: 805-814
125. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997; 26: 353-357
126. Storch A, Schneider CB, Wolz M, Sturwald Y, Nebe A, Odin P, Mahler A, Fuchs G, Jost WH, Chaudhuri KR, Koch R, Reichmann H, Ebersbach G. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80: 800-809

127. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2649-2653
128. Koss AM, Alterman RL, Tagliati M, Shils JL. Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Ann Neurol* 2005; 58: 168; author reply 168-169
129. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. In. New York: Academic Press; 1977:357-410
130. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, Fox K, Mancini F, Canesi M, Odin P, Chaudhuri KR. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord* 2009; 24: 1468-1474
131. Martinez-Martin P, Kurtis MM. Health-related quality of life as an outcome variable in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5: 105-117
132. Chou KL, Taylor JL, Patil PG. The MDS-UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 966-969
133. Erola T, Heikkinen ER, Haapaniemi T, Tuominen J, Juolasmaa A, Myllylä VV. Efficacy of bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 389-394
134. Verbaan D, van Rooden SM, Benit CP, van Zwet EW, Marinus J, van Hilten JJ. SPES/SCOPA and MDS-UPDRS: formulas for converting scores of two motor scales in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 632-634
135. Nazzaro JM, Pahwa R, Lyons KE. The impact of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease. In *Parkinsonism Relat Disord*. England: 2011 Elsevier Ltd; 2011:606-609
136. Lyons KE, Pahwa R. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep, daytime sleepiness, and early morning dystonia in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg* 2006; 104: 502-505
137. Monaca C, Ozsancak C, Jacquesson JM, Poirot I, Blond S, Destee A, Guieu JD, Derambure P. Effects of bilateral subthalamic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004; 251: 214-218

138. Chahine LM, Daley J, Horn S, Duda JE, Colcher A, Hurtig H, Cantor C, Dahodwala N. Association between dopaminergic medications and nocturnal sleep in early-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 859-863
139. Laloux C, Derambure P, Houdayer E, Jacquesson JM, Bordet R, Destee A, Monaca C. Effect of dopaminergic substances on sleep/wakefulness in saline- and MPTP-treated mice. *J Sleep Res* 2008; 17: 101-110
140. Monti JM, Hawkins M, Jantos H, D'Angelo L, Fernandez M. Biphasic effects of dopamine D-2 receptor agonists on sleep and wakefulness in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95: 395-400
141. Monti JM, Jantos H, Fernandez M. Effects of the selective dopamine D-2 receptor agonist, quinpirole on sleep and wakefulness in the rat. *Eur J Pharmacol* 1989; 169: 61-66
142. Hjort N, Ostergaard K, Dupont E. Improvement of sleep quality in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2004; 19: 196-199
143. Aravamuthan BR, Muthusamy KA, Stein JF, Aziz TZ, Johansen-Berg H. Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculo-pontine and subthalamic nuclei. *Neuroimage* 2007; 37: 694-705
144. Bevan MD, Bolam JP. Cholinergic, GABAergic, and glutamate-enriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat. *J Neurosci* 1995; 15: 7105-7120
145. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 128-154
146. Finazzi-Agro E, Peppe A, D'Amico A, Petta F, Mazzone P, Stanzione P, Micali F, Caltagirone C. Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease. *J Urol* 2003; 169: 1388-1391
147. Seif C, Herzog J, van der Horst C, Schrader B, Volkmann J, Deuschl G, Juenemann KP, Braun PM. Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol* 2004; 55: 118-120

148. Winge K, Nielsen KK, Stimpel H, Lokkegaard A, Jensen SR, Werdelin L. Lower urinary tract symptoms and bladder control in advanced Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2007; 22: 220-225
149. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, Seif C, Braun PM, Pinski MO, Herzog H, Volkmann J, Deuschl G, Fink GR. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain* 2008; 131: 132-145
150. Yoshida F, Miyagi Y, Kishimoto J, Morioka T, Murakami N, Hashiguchi K, Samura K, Sakae N, Yamasaki R, Kawaguchi M, Sasaki T. Subthalamic nucleus stimulation does not cause deterioration of preexisting hallucinations in Parkinson's disease patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 45-49
151. Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinosi in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 434-440
152. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neurol* 2005; 252: 753-764
153. Betarbet R, Greenamyre JT. Regulation of dopamine receptor and neuropeptide expression in the basal ganglia of monkeys treated with MPTP. *Exp Neurol* 2004; 189: 393-403
154. Rinne JO, Rinne JK, Laakso K, Lonnberg P, Rinne UK. Dopamine D-1 receptors in the parkinsonian brain. *Brain Res* 1985; 359: 306-310
155. Rinne JO, Laihinien A, Rinne UK, Nagren K, Bergman J, Ruotsalainen U. PET study on striatal dopamine D2 receptor changes during the progression of early Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 134-138
156. Fenelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology* 2006; 66: 93-98
157. Voon V, Kube C, Krack P, Houeto JL, Troster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S305-327
158. Umemura A, Oka Y, Okita K, Matsukawa N, Yamada K. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease with severe medication-induced hallucinations or delusions. *J Neurosurg* 2011; 114: 1701-1705

159. Groenewegen HJ, Berendse HW. Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. *J Comp Neurol* 1990; 294: 607-622
160. Diederich NJ, Alesch F, Goetz CG. Visual hallucinations induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 287-289
161. Trachani E, Constantoyannis C, Sirrou V, Kefalopoulou Z, Markaki E, Chroni E. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on sweating function in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 213-217
162. Witjas T, Kaphan E, Regis J, Jouve E, Cherif AA, Peragut JC, Azulay JP. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1729-1734
163. Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Sweating in Parkinsonian patients with wearing-off. *Mov Disord* 2007; 22: 828-832
164. Karimi M, Golchin N, Tabbal SD, Hershey T, Videen TO, Wu J, Usche JW, Revilla FJ, Hartlein JM, Wernle AR, Mink JW, Perlmutter JS. Subthalamic nucleus stimulation-induced regional blood flow responses correlate with improvement of motor signs in Parkinson disease. *Brain* 2008; 131: 2710-2719
165. Kikkawa Y, Asahina M, Suzuki A, Hattori T. Cutaneous sympathetic function and cardiovascular function in patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10: 101-106
166. Guo X, Gao G, Wang X, Li L, Li W, Liang Q, Zhang H. Effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on olfactory function in Parkinson's disease patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86: 237-244
167. Hummel T, Jahnke U, Sommer U, Reichmann H, Müller A. Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *J Neural Transm* 2005; 112: 669-676

168. Wang J, Eslinger PJ, Smith MB, Yang QX. Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 510-514
169. Meissner W, Harnack D, Reese R, Paul G, Reum T, Ansorge M, Kusserow H, Winter C, Morgenstern R, Kupsch A. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus enhances striatal dopamine release and metabolism in rats. *J Neurochem* 2003; 85: 601-609
170. Zhao YB, Sun BM, Li DY, Wang QS. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on resting-state cerebral glucose metabolism in advanced Parkinson's disease. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1304-1308
171. Haehner A, Hummel T, Wolz M, Klingelhofer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H. Effects of rasagiline on olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 2023-2027
172. Petit GH, Berkovich E, Hickery M, Kallunki P, Fog K, Fitzer-Attas C, Brundin P. Rasagiline ameliorates olfactory deficits in an alpha-synuclein mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; 8: e60691
173. Pietraszko W, Furgala A, Gorecka-Mazur, Thor P, Moskala M, Polak J, Surowka AD, Krygowska-Wajs A. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Folia Med Cracov* 2013; 53: 15-22
174. Arai E, Arai M, Uchiyama T, Higuchi Y, Aoyagi K, Yamanaka Y, Yamamoto T, Nagano O, Shiina A, Maruoka D, Matsumura T, Nakagawa T, Katsuno T, Imazeki F, Saeki N, Kuwabara S, Yokosuka O. Subthalamic deep brain stimulation can improve gastric emptying in Parkinson's disease. *Brain* 2012; 135: 1478-1485
175. Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 283-291
176. Ladabaum U, Minoshima S, Hasler WL, Cross D, Chey WD, Owyang C. Gastric distention correlates with activation of multiple cortical and subcortical regions. *Gastroenterology* 2001; 120: 369-376

177. Chen SY, Yang CC, Kuo TB, Harnod T. Association of heart rate variability with clinical outcome in parkinsonian patients after subthalamic deep brain stimulation: a retrospective cohort study. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 593-599
178. Stemper B, Beric A, Welsch G, Haendl T, Sterio D, Hilz MJ. Deep brain stimulation improves orthostatic regulation of patients with Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1781-1785
179. Ludwig J, Remien P, Guballa C, Binder A, Binder S, Schattschneider J, Herzog J, Volkmann J, Deuschl G, Wasner G, Baron R. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 742-745
180. Tonkin AL, Frewin DB. Drugs, toxins and chemicals that alter autonomic function. In, *Autonomic failure*; 1999:527-533
181. Noack C, Schroeder C, Heusser K, Lipp A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 815-818
182. Bayulkem K, Lopez G. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: clinical spectrum and classification. *J Neurol Sci* 2010; 289: 89-92
183. Kim HJ, Jeon BS, Paek SH. Nonmotor Symptoms and Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *J Mov Disord* 2015; 8: 83-91
184. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Cherif AA. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59: 408-413
185. Storch A, Schneider CB, Klingelhofer L, Odin P, Fuchs G, Jost WH, Martinez-Martin P, Koch R, Reichmann H, Chaudhuri KR, Ebersbach G. Quantitative assessment of non-motor fluctuations in Parkinson's disease using the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS). *J Neural Transm* 2015;
186. Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Perez-Ramos J, Serrano-Perez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* 2014; 261: 2051-2060

187. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, Daniels C, Deutschlander A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896-908
188. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatralo R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD, PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-1649
189. Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, Garretto N, Gershanik O, Kurtis MM, Martinez-Castrillo JC, Mendoza-Rodriguez A, Moore HP, Rodriguez-Violante M, Singer C, Tilley BC, Huang J, Stebbins GT, Goetz CG. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol* 2015; 22: 37-43
190. Santos-Garcia D, de la Fuente-Fernandez R. Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2013; 332: 136-140
191. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23: 2129-2170

192. Song W, Guo X, Chen K, Chen X, Cao B, Wei Q, Huang R, Zhao B, Wu Y, Shang HF. The impact of non-motor symptoms on the Health-Related Quality of Life of Parkinson's disease patients from Southwest China. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 149-152
193. Zis P, Martinez-Martin P, Sauerbier A, Rizos A, Sharma JC, Worth PF, Sophia R, Silverdale M, Chaudhuri KR. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: argument for non-motor subtypes. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1145-1150
194. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord* 2010; 25: 2493-2500
195. Jenkinson C, Fitzpatrick R. Cross-cultural evaluation of the short form 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8): results from America, Canada, Japan, Italy and Spain. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 22-28
196. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martinez-Martin P, Bonuccelli U, Kraus PH, van Hilten JJ. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 388-395
197. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 581-591

7. Anhang

7.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Umrechnungsfaktoren zur Berechnung der LEDD für Anti-Parkinson-Medikamente.....	42
Tabelle 2: Berechnung der LEDD für das o.g. Beispiel.....	43
Tabelle 3: Signifikante Verbesserung aller übergeordneten Ergebnisparameter und Entwicklung der NMSS-Domänen	47
Tabelle 4: Relative Änderung, Effektstärke, Number needed to treat	50
Tabelle 5: Signifikante Verbesserung von UDRS III und IV	51
Tabelle 6: Relative Änderung, Effektstärke und Number needed to treat von UPDRS III und IV	51
Tabelle 7: TEDD, aktivierte Kontakte, Stimulationseinstellungen, -modi und -parameter.....	52
Tabelle 8: Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten zwischen den Ergebnisparametern.....	54
Tabelle 9: Spearmans Rangkorrelationen zwischen UPDRS–III und –IV, NMS, und Lebensqualität	55
Tabelle 10: Korrelationen zwischen PDQ-8 SI und NMSS-Domänen - Änderungswerten	57
Tabelle 11: Spearman Rangkorrelationen zwischen LEDD-Reduktion, übermittelte elektrische Gesamtenergie, NMSS gesamt und Domänen sowie demografischen Daten	58

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms	13
Abbildung 2: Informationsfluss zwischen motorischen Kortexarealen und Basalkernen: motorische Schleife	15
Abbildung 3: Stereotaktischer Rahmen nach Riechert-Mundinger	35
Abbildung 4: Schrittmacher infraklavikulär	36
Abbildung 5: (a) Box plots und (b) Netzdiagramm von NMSS-Domänen	49

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.