

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

Welchen langfristigen Effekt hat die Tiefe Hirnstimulation auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Parkinson-Krankheit?

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

vorgelegt von
Salima Aloui
aus Kreuztal

promoviert am 24. Februar 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. Dafsari

2. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. E. Kalbe

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 Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Dr. Stefanie T. Jost

Herr Privatdozent Dr. Haidar S. Dafsari

Weitere Personen waren an der Erstellung 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.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde im Rahmen der multizentrischen Registerstudie „Non-motor International Longitudinal Study“ (NILS) der „Non-Motor Parkinson’s Disease Study Group“ der “International Parkinson’s Disease and Movement Disorder Society” erhoben. Die Daten werden seit 2011 erhoben. An der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Köln erfolgt die Datenakquise unter der Betreuung von Herrn PD Dr. Haidar S. Dafsari durch medizinische DoktorandInnen, ärztliches Personal und weitere Mitglieder der Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen und Kognition. Die Fragestellung der Arbeit wurde gemeinsam mit Herrn PD Dr. Haidar S. Dafsari konzipiert. Von September 2020 bis Januar 2022 habe ich gemeinsam mit Mitgliedern der Arbeitsgruppe Baseline-Daten erhoben. Des Weiteren habe ich in diesem Zeitraum die Daten für das 5-Jahres-Follow-up erhoben sowie die bestehenden Daten überprüft. Die motorischen Untersuchungen erfolgten durch das ärztliche Personal. Im Anschluss habe ich die statistischen Auswertungen nach entsprechender Anleitung von Frau Dr. Stefanie T. Jost und Herrn PD Dr. Haidar S. Dafsari selbstständig durchgeführt. Bei der Benjamini-Hochberg-Prozedur habe ich Unterstützung durch Frau Dr. Stefanie T. Jost erhalten. Für die Analysen wurde SPSS Statistics in der Version 25 und 28 verwendet. Sämtliche Abbildungen dieser Arbeit sind selbstständig von mir mit dem Vektorgrafik-Zeichenprogramm Inkscape Version 1.1.2 erstellt worden. Teilergebnisse dieser Arbeit wurden im Manuskript „Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial“ bei JAMA Network Open veröffentlicht.

Die operative Implantation der Tiefen Hirnstimulation am Standort Köln erfolgte durch die Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie des Universitätsklinikums Köln.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 25.05.2025

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich auf diesem Weg bis zur Fertigstellung dieser Arbeit begleitet haben.

Zunächst gilt mein Dank allen Patienten und Patientinnen sowie ihren Angehörigen, die sich der umfangreichen Befragung und Untersuchung zur Verfügung stellten und somit einen Beitrag zur Wissenschaft leisteten.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Haidar S. Dafsari für die Ermöglichung dieser Arbeit, die Unterstützung und die gute wissenschaftliche Zusammenarbeit. Seine fachliche Expertise, konstruktive Kritik, Ratschläge und Motivationen waren mir in der gesamten Zeit eine große Hilfe.

Zudem möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. Stefanie T. Jost für die Anleitung und Betreuung bedanken. Der Austausch auf fachlicher sowie persönlicher Ebene hat mich stets motiviert. Ihre Ermutigungen und moralischen Unterstützungen haben mich auf dem ganzen Weg begleitet.

Außerdem möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich durch alle Höhen und Tiefen begleitet haben. Großen Dank für den stetigen Rückhalt, den unermüdlichen Zuspruch und die unendliche Geduld während des gesamten Studiums.

Vielen Dank!

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und weitere Geschlechtsidentitäten sind dabei ausdrücklich gleichermaßen gemeint.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	12
2. EINLEITUNG	14
2.1 Klassifikation der Parkinson-Syndrome	14
2.2 Epidemiologie	14
2.3 Pathophysiologie	14
2.4 Risikofaktoren und protektive Faktoren	16
2.4.1. Rauchen	16
2.4.2. Koffein	16
2.4.3. Serumharnsäure	16
2.4.4. Entzündungshemmende Medikamente	16
2.4.5. Hirnschädigung	17
2.4.6. Unbeeinflussbare Faktoren	17
2.5 Diagnostik	17
2.6 Symptome der PK	21
2.6.1. Sensorische Symptome	22
2.6.2. Neuropsychiatrische Symptome	23
2.6.3. Kognitive Beeinträchtigungen und Demenz	24
2.6.4. Schlafstörungen	25
2.6.5. Autonome Funktionsstörungen	25
2.7 Therapie	27
2.7.1. Pharmakologische Therapie	27
2.7.2. Tiefe Hirnstimulation	29
2.7.3. Weitere invasive Therapiemöglichkeiten	31
2.7.4. Supportive Therapie	32
2.7.5. Ansatz zur Behandlung der motorischen Symptome	32
2.7.6. Therapie der NMS	33
2.8 Lebensqualität	33
2.9 Ziel der Arbeit	34

3.	MATERIAL UND METHODEN	36
3.1	Studienregister	36
3.2	Ethik	36
3.3	Studiendesign	36
3.3.1.	Studienarme	36
3.3.2.	Endpunkte	37
3.3.3.	Follow-up	37
3.4	Teilnehmer	37
3.4.1.	Diagnosestellung	37
3.4.2.	STN-THS-Gruppe	38
3.4.3.	MED-Gruppe	38
3.4.4.	Wechsel des Therapieregimes	39
3.5	Studiendurchführung	39
3.5.1.	Demographische Daten und Krankheitsgeschichte zur Baseline	39
3.5.2.	Pharmakotherapie und Stimulationsparameter	39
3.5.3.	UPDRS	40
3.5.4.	SCOPA-Motor-Skala	41
3.5.5.	MMST	42
3.5.6.	PDQ-8	42
3.6	Berechnungen	43
3.6.1.	LEDD	44
3.6.2.	TEED	46
3.6.3.	Statistische Analysen	46
3.7	Abbildungen	48
4.	ERGEBNISSE	49
4.1	Teilnehmeranzahl	49
4.2	Patientencharakteristika zur Baseline	50
4.3	Ergebnisse der gematchten Subkohorte	54
4.3.1.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	54
4.3.2.	Motorische Ergebnisse	55
4.3.3.	LEDD	56
4.3.4.	TEED	57
4.3.5.	Korrelationen	57

5.	DISKUSSION	70
5.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	70
5.2	Motorische Untersuchungen	73
5.3	LEDD	75
5.4	TEED	76
5.5	Verzerrung durch Studienabbrecher	76
5.5.1.	Definition	77
5.5.2.	Folgen	77
5.5.3.	Übertragung	77
5.6	Rückkehr zu den Ausgangswerten	78
5.7	Studiendesign	79
5.8	Fazit	81
6.	LITERATURVERZEICHNIS	83
7.	ANHANG	88
7.1	Abbildungsverzeichnis	88
7.2	Tabellenverzeichnis	88
7.3	Aktuelle Studienlage	89
7.4	Ergebnisse der Originalkohorte	91
8.	PUBLIKATIONEN	99

Abkürzungsverzeichnis

COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CT	Computertomographie
DAT-SPECT	Dopamin-Transporter Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
ER	Extended release
FDG-PET	Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GBA	Glukozerebrosidase
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
Hz	Hertz
ICD	Impulskontrollstörung
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
IQR	Interquartilsabstand
IR	Immediate release
JFU	Jahres-Follow-up
LED	Levodopa-Äquivalenzdosis
LEDD	tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis
MAO	Monoaminoxidase
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedOFF	Pausierung der Medikation
MedON	unter Medikamenteneinnahme
Md	Median
MDS	Movement Disorder Society
¹²³ MIBG-SPECT	¹²³ Metaiodbenzylguanidin Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRgFUS	Magnetresonanz-gestützte fokussierte Ultraschallbehandlung
MRT	Magnetresonanztomographie
n. a.	nicht angegeben
NILS	Non-motor International Longitudinal Study
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMS	Nicht-motorische Symptome
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PDQ-8	Parkinson's Disease Questionnaire-8
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire-39

PDQ-8-SI	Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index
PK	Parkinson-Krankheit
REM	Rapid eye movement
StimOFF	Unterbrechung der Stimulation
StimON	unter Stimulation
SCOPA	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease
SCOPA-A	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Motorische Evaluation
SCOPA-B	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Aktivitäten des täglichen Lebens
SCOPA-C	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Motorische Komplikationen
SCOPA-M	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Motor-Skala
SPES	Short Parkinson's Evaluation Scale
STN	Nucleus subthalamicus
TEED	elektrische Gesamtenergie
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPDRS III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Motorische Untersuchung
VIM	Nucleus ventralis intermedius

1. Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus subthalamicus (STN) ist eine etablierte, effektive und sichere Behandlungsmethode im fortgeschrittenen Krankheitsstadium bei der Parkinson-Krankheit (PK). Die STN-THS kommt zum Einsatz, wenn die medikamentöse Therapie nicht mehr die gewünschten Erfolge erbringt oder mit zu vielen Nebenwirkungen einhergeht.¹ Sie verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie die tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis (LEDD). Frühere Studien untersuchten die klinische Wirksamkeit der STN-THS bis zu drei Jahre nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation.²⁻⁶ Bislang liegen keine kontrollierten Studiendaten zu 5-Jahres-Ergebnissen der Tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit fortgeschrittener PK vor. Die Ergebnisse von vorherigen Studien zu den langfristigen Effekten der STN-THS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind widersprüchlich.⁷⁻¹⁴ In dieser Arbeit wurde der langfristige Effekt der STN-THS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die motorischen Symptome und die LEDD bei Patienten mit fortgeschrittener PK untersucht.

Die Ergebnisse der Patienten, die eine STN-THS erhielten, wurden mit denen einer gematchten medikamentösen Kontrollgruppe verglichen. Dazu wurde bei 108 Patienten mit fortgeschrittener PK ein Propensity Score Matching durchgeführt, woraus sich zwei Subkohorten mit je 25 Patienten ergaben. Für die Analysen wurden der Parkinson's Disease Questionnaire-8, die Unified Parkinson's Disease Rating Scale und die Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - motor examination verwendet. Des Weiteren wurde die tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis berechnet. Die Patienten wurden zum Studieneinschluss, nach einem Jahr und nach fünf Jahren untersucht.

Die statistischen Analysen zeigten, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach einer STN-THS zu einer rein medikamentösen Standardtherapie unterscheidet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach STN-THS verbesserte sich zunächst signifikant nach einem Jahr und kehrte anschließend annähernd zum Ausgangswert zurück. Hingegen verschlechterte sie sich in der medikamentösen Kontrollgruppe zunächst insignifikant nach einem Jahr und schließlich signifikant nach fünf Jahren. Es wurde zudem ein Zusammenhang zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie dem Alter nachgewiesen. Auch motorische Komplikationen und die LEDD nahmen nach fünf Jahren im Vergleich zur Baseline in der STN-THS-Gruppe ab, wohingegen sie in der Kontrollgruppe zunahmen.

Diese Arbeit zeigt den langfristigen positiven Effekt der STN-THS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die motorischen Komplikationen und die LEDD auf.

Dennoch sind weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation erforderlich, um die Ergebnisse zu bestätigen und eine bestmögliche Versorgung und Entscheidungsbasis zu gewährleisten.

2. Einleitung

2.1 Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Ein Parkinson-Syndrom liegt vor, wenn neben dem Leitsymptom Bradykinese noch mindestens eines der folgenden Symptome vorliegt: Rigor, Tremor und / oder posturale Instabilität.¹⁵ Die Parkinson-Syndrome werden in verschiedene Gruppen unterteilt. Man unterscheidet das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), genetische Formen des Parkinson-Syndroms, atypische Parkinson-Syndrome und sekundäre bzw. symptomatische Parkinson-Syndrome.^{15,16} Die Parkinson-Krankheit (PK) ist eine Lewy-Körperchen-Krankheit. Sie umfasst sowohl klinisch manifeste Parkinson-Syndrome als auch „Symptomkonstellationen, die auf die künftige Entwicklung eines Parkinson-Syndroms hindeuten“.¹⁵

2.2 Epidemiologie

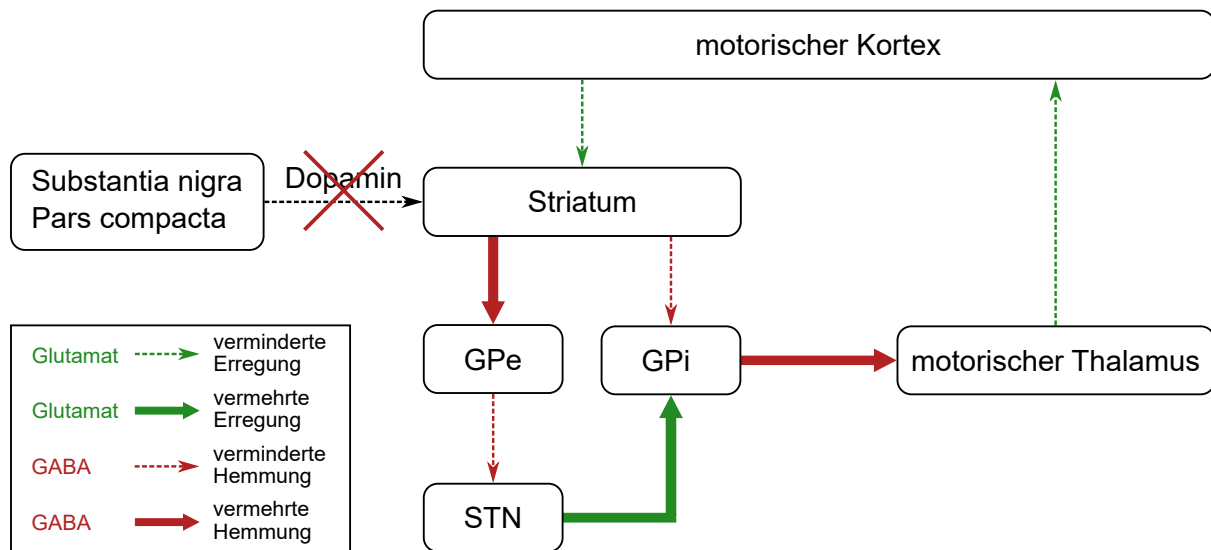
Die PK ist die am weitesten verbreitete degenerative Bewegungsstörung.¹⁷ Nach der Alzheimer-Demenz ist sie die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung.¹⁸ Die Prävalenz beträgt 100-300/100.000 Einwohnern.¹⁸ Circa 1 % der Bevölkerung über 60 Jahre sowie 3 % der Bevölkerung über 80 Jahre sind betroffen¹⁹. Durch den demographischen Wandel der Gesellschaft ist mit einer Zunahme der Prävalenz zu rechnen.¹⁸ Die Inzidenzrate beträgt 8-18/100.000 Personenjahre.¹⁹ Die Inzidenz und Prävalenz steigen mit zunehmendem Alter. Die PK betrifft Männer häufiger als Frauen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt in etwa 1,5:1. Mögliche Gründe dafür sind berufliche Expositionen bei Männern, durch Östrogene hervorgerufene Neuroprotektion bei Frauen sowie genetische Faktoren, die an das X-Chromosom gebunden sind. Die Mortalität ist unter der Erkrankung höher verglichen zu Personen des gleichen Geschlechts und Alters ohne PK. Die Überlebensdauer unterscheidet sich interindividuell und nimmt mit der Verschlechterung der motorischen Symptome ab.¹⁸

2.3 Pathophysiologie

Die PK ist eine Multisystem- und Multitransmittererkrankung.²⁰ Sie betrifft unter anderem die Stammganglien.²¹ Zu den Stammganglien, auch Basalganglien genannt, gehören der Nucleus caudatus, das Putamen und der Globus pallidus.²² Nucleus caudatus und Putamen werden gemeinsam als Corpus striatum bezeichnet.¹⁶ Funktionell werden außerdem der Nucleus subthalamicus (STN) und die Substantia nigra den Basalganglien zugeordnet.²³ Die Basalganglien sind sowohl an der willkürlichen als auch an der unwillkürlichen Motorik beteiligt.²² Physiologisch führt die Pars compacta der Substantia nigra dopaminerge Neuronen zum Striatum, was sich insgesamt fördernd auf die Motorik auswirkt.¹⁶

Die Pathologie der PK basiert unter anderem auf der Degeneration dieser dopaminergen Neuronen. In der Pars compacta der Substantia nigra kommt es zum Untergang melaninhaltiger Zellen. Dies führt zu einer verminderten Synthese von Dopamin und schließlich zu einem Mangel in der Substantia nigra und im Striatum, was folglich eine hemmende Wirkung auf die Motorik hat.²¹ Abbildung 1 stellt diesen Zusammenhang in vereinfachter Form dar.

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Basalganglienschleife bei der PK



Abkürzungen: GABA = Gamma-Aminobuttersäure, GPe = Globus pallidus externus, GPi = Globus pallidus internus, STN = Nucleus subthalamicus.

Bildbeschreibung: Die Degeneration dopaminergener Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra führt zu einem veränderten Output des Striatums. Das Striatum besitzt zwei Wege, um die Motorik zu modulieren: den indirekten und den direkten Weg. Im indirekten Weg erhöht das Striatum seine GABAerge Hemmung auf den Globus pallidus externus (GPe). Dadurch wird der STN weniger gehemmt. Dies hat zur Folge, dass der STN überaktiv wird und den Globus pallidus internus (GPi) stimuliert. Im direkten Weg nimmt die hemmende Wirkung des Striatums auf den GPi ab. Sowohl der direkte als auch der indirekte Weg führen zu einer Überaktivität des GPi, wodurch der motorische Thalamus gehemmt wird und in dessen Folge der motorische Kortex weniger erregt wird.

Eigene Darstellung, adaptiert nach Abbildung 2 von Marwan Hariz und Patric Blomstedt, Deep brain stimulation for Parkinson's disease, Copyright (2022) John Wiley and Sons, erschienen in Journal of Internal Medicine.¹ Erlaubnis vorhanden.

Ein weiteres Merkmal sind Lewy-Körperchen. Dabei handelt es sich um eosinophile zytoplasmatische Einschlusskörperchen, die Aggregate von α -Synuclein enthalten. Diese Ablagerungen finden sich unter anderem in der Substantia nigra.²⁴ Die Ausbreitung der Lewy-Körperchen beginnt allerdings nicht in der Substantia nigra, sondern im Nucleus olfactorius anterior und in den motorischen Kernen der Hirnnerven neun und zehn.²⁵ Lewy-Körper können auch bei anderen Erkrankungen, z. B. bei der Lewy-Körperchen-Demenz, nachgewiesen werden.²⁴

Der Grad der Degeneration der Substantia nigra korreliert mit dem Mangel an striatalem Dopamin und der Schwere der motorischen Symptome.²⁴ Neben dem Dopaminmangel liegt auch ein Mangel anderer Neurotransmitter vor. So ist beispielsweise ein Mangel an Serotonin mit Depressionen und ein Mangel an Acetylcholin unter anderem mit Demenz assoziiert.¹⁶

2.4 Risikofaktoren und protektive Faktoren

Die PK wird durch eine Vielzahl von Faktoren, unter anderem durch die kombinierte Wirkung von genetischen und umweltbedingten Faktoren, verursacht. In 10-15 % der Fälle lässt sich eine familiäre Vorbelastung bei Familienmitgliedern ersten Grades feststellen.¹⁸

2.4.1. Rauchen

Das Risiko, an der PK zu erkranken, ist unter Rauchern geringer als unter Nicht-Rauchern. Als Raucher werden in diesem Fall Personen bezeichnet, die jemals geraucht haben. Als Nicht-Raucher werden Personen bezeichnet, die noch nie geraucht haben.¹⁸ Es liegt eine inverse Assoziation vor.^{18,26} Mit zunehmender Dauer und Menge des Konsums sinkt die Wahrscheinlichkeit, an der PK zu erkranken, wobei die Dauer der entscheidende Faktor ist.¹⁸

2.4.2. Koffein

Es liegt eine inverse Assoziation zwischen dem Kaffeekonsum und der PK vor, wobei bei höherem Konsum ein geringeres Risiko besteht, zu erkranken. Diese Assoziation lässt sich auch bei anderen koffeinhaltigen Nahrungsmitteln nachweisen, z. B. Tee. Koffein und seine Metabolite schwächen neurotoxische Effekte ab.¹⁸

2.4.3. Serumharnsäure

Harnsäure agiert als Antioxidans. Es liegt eine inverse Assoziation zwischen der Serumharnsäure bzw. Gicht und der PK vor.¹⁸ Einige Studien berichten, dass höhere Serumharnsäurewerte mit einem geringeren Risiko für die Erkrankung einhergehen, allerdings gilt dieser Zusammenhang nur bei Männern.²⁷

2.4.4. Entzündungshemmende Medikamente

Es wird angenommen, dass entzündliche Reaktionen einen begünstigenden Einfluss auf die Pathogenese der PK haben. Eine Metaanalyse zeigt, dass das Risiko, an der PK zu erkranken, durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) reduziert wird. Die inverse Assoziation gilt für NSAR wie Ibuprofen, jedoch nicht für Aspirin.¹⁸

2.4.5. Hirnschädigung

Es liegt eine Assoziation zwischen Kopfverletzungen, die zu einem Bewusstseinsverlust oder zur Hospitalisierung führen und der PK vor. Eine Zwillingsstudie legt dar, dass schwere Kopfverletzungen mit einem höheren Risiko für die Erkrankung einhergehen. Mögliche Ursachen sind inflammatorische Reaktionen, Neurotoxine oder die Aggregation von α -Synuclein.¹⁸

2.4.6. Unbeeinflussbare Faktoren

Unbeeinflussbare Risikofaktoren sind unter anderem das Alter, das Geschlecht¹⁸ und genetische Faktoren²⁸. Die Inzidenz und Prävalenz steigen mit zunehmendem Alter. Das männliche Geschlecht erkrankt häufiger.¹⁸ Den größten genetischen Risikofaktor stellt die Mutation im Glukozerebrosidase(GBA)-Gen dar.²⁸

2.5 Diagnostik

Die Diagnose der PK erfolgt vor allem durch die Anamnese und die körperliche Untersuchung. Die Anamnese sollte dabei neben den motorischen Symptomen auch die nicht-motorischen Symptome (NMS) berücksichtigen. Eine positive Familienanamnese von Verwandten ersten Grades erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose.²⁹

In Studien erfolgt die Diagnose häufig anhand des dreistufigen Algorithmus der „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“.^{15,30} Der Algorithmus ist unter Punkt 3.4.1 dargestellt.

Die Sicherung der Verdachtsdiagnose in Deutschland soll im klinischen Alltag nach den Movement Disorder Society (MDS) Kriterien von 2015 erfolgen.¹⁵ Tabelle 1 stellt angelehnt an die MDS-Kriterien von 2015 die Diagnosekriterien der PK dar. Abbildung 2 zeigt basierend auf den MDS-Kriterien von 2015 ein Schema, um die Diagnose einer manifesten bzw. klinisch wahrscheinlichen PK zu stellen oder auszuschließen. Voraussetzung für die Diagnosestellung ist das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms. Dieses liegt vor, wenn Bradykinese in Kombination mit Rigor und / oder Ruhetremor auftritt. Bradykinese ist in den MDS-Kriterien als Verlangsamung der Bewegung und Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen definiert. Ruhetremor ist ein 4-6 Hertz (Hz) Tremor der ruhenden Extremität. Dieser wird durch Bewegungsinittierung unterdrückt. Rigor bezeichnet die erschwerte passive Bewegung von großen Gelenken. Darüber hinaus umfassen die MDS-Kriterien supportive Kriterien, absolute Ausschlusskriterien und red flags. Eine klinisch manifeste PK liegt vor, wenn zwei oder mehr supportive Kriterien erfüllt sind und weder red flags noch absolute Ausschlusskriterien vorliegen. Eine klinisch wahrscheinliche PK liegt vor, wenn keine absoluten Ausschlusskriterien vorliegen und vorhandene red flags durch supportive Kriterien

ausgeglichen werden, wobei eine red flag durch ein supportives Kriterium kompensiert werden kann. Es dürfen maximal zwei red flags vorliegen.³¹ Die Diagnose einer klinisch manifesten PK zielt auf eine Spezifität von mindestens 90 % ab, bei einer geringeren Sensitivität. Die Diagnose einer klinisch wahrscheinlichen PK zielt auf eine Spezifität und Sensitivität von mindestens 80 % ab. Die MDS-Kriterien sind den Kriterien der UK Brain Bank hinsichtlich Spezifität und Sensitivität überlegen.¹⁵

Tabelle 1: Diagnosekriterien der PK basierend auf den MDS-Kriterien

Diagnose eines Parkinson-Syndroms
<ul style="list-style-type: none"> • Bradykinese • Ruhetremor und / oder Rigor
Supportive Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Eindeutig positives Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie • Auftreten von Levodopa-induzierten Dyskinesien • Ruhetremor einer Extremität, nachgewiesen bei einer klinischen Untersuchung • Nachweis eines Geruchsverlusts oder einer kardialen sympathischen Denervierung in der MIBG-Szintigraphie
Absolute Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Eindeutige Kleinhirnstörung wie Gangataxie, Extremitätenataxie oder zerebelläre okulomotorische Störungen • Abwärts gerichtete supranukleäre Blickparese oder isolierte Verlangsamung der abwärts gerichteten vertikalen Sakkaden • Diagnose einer wahrscheinlich behavioralen Variante der frontotemporalen Demenz oder einer primär progressiven Aphasie innerhalb der ersten 5 Jahre der Erkrankung • Parkinson-Symptome, die seit mehr als 3 Jahren auf die unteren Extremitäten beschränkt sind • Behandlung mit einem Dopamin-Rezeptor-Blocker oder einem Dopamin verringerndem Wirkstoff in einer Dosis und einem zeitlichen Verlauf, die mit einem medikamentös induziertem Parkinson-Syndrom vereinbar sind • Nichtansprechen auf hohe Levodopa-Dosen trotz mindestens mäßiger Krankheitsschwere • Eindeutige kortikale Sensibilitätsverluste bei intakten primären Sinnesmodalitäten, deutliche ideomotorische Apraxie der Extremitäten oder progressive Aphasie • Normales funktionelles Neuroimaging des präsynaptischen dopaminergen Systems

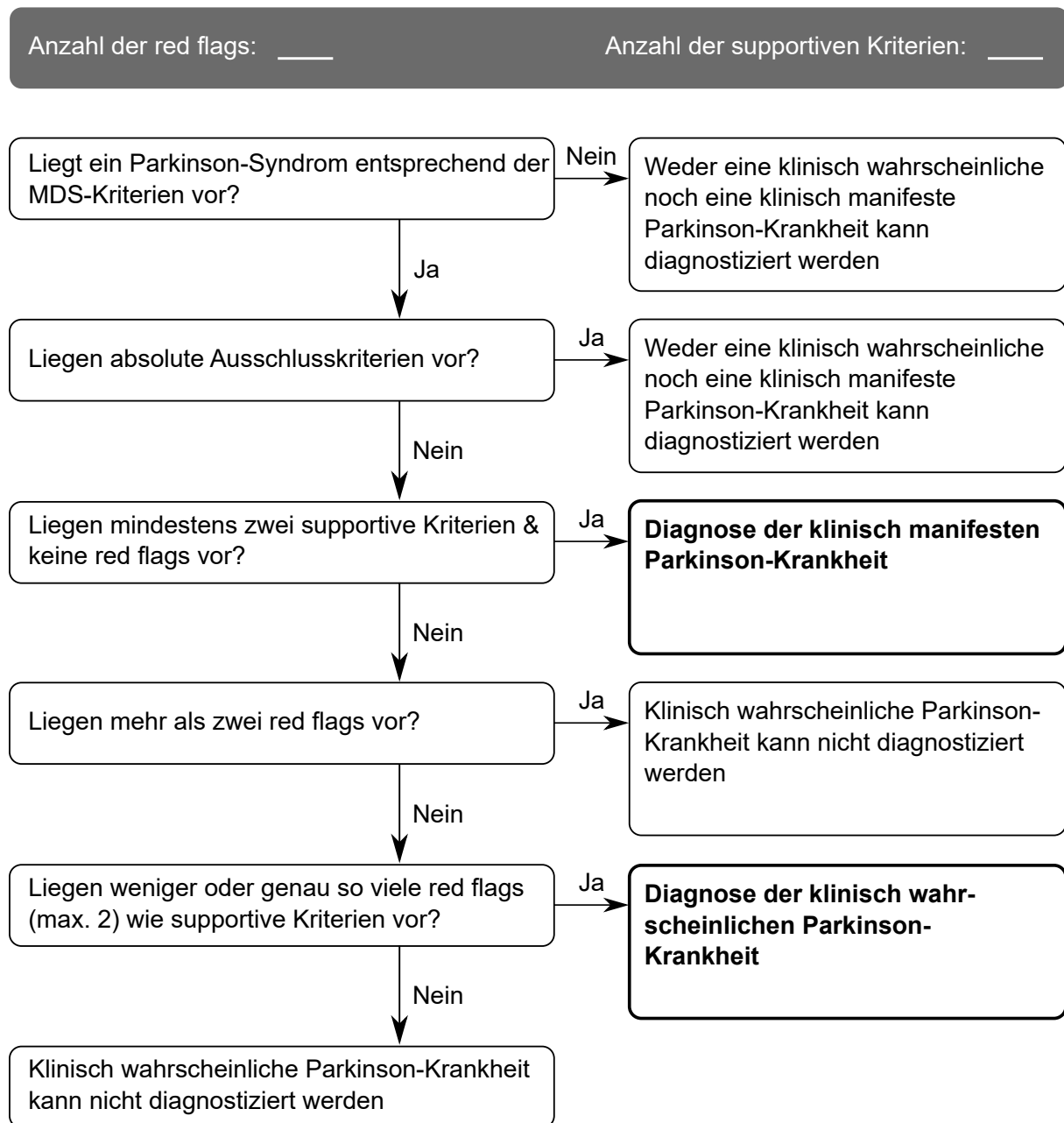
- Dokumentation einer alternativen Erkrankung, die ein Parkinson-Syndrom hervorruft und die in plausiblen Zusammenhang mit den Symptomen des Patienten steht oder der untersuchende Arzt hält auf der Grundlage der vollständigen diagnostischen Bewertung ein alternatives Syndrom für wahrscheinlicher als die PK

Red flags

- Rasches Voranschreiten der Gehbeeinträchtigung, die innerhalb von 5 Jahren nach ihrem Auftreten die regelmäßige Benutzung eines Rollstuhls erfordert
- Kein Voranschreiten der motorischen Symptome oder Zeichen über 5 oder mehr Jahre, es sei denn, der Zustand steht im Zusammenhang mit der Behandlung
- Frühe bulbäre Dysfunktion: schwere Dysphonie, Dysarthrie oder Dysphagie innerhalb der ersten 5 Jahre
- Inspiratorische Atemstörung
- Schweres autonomes Versagen in den ersten 5 Jahren der Erkrankung
- Wiederholte (>1/Jahr) Stürze aufgrund von Gleichgewichtsstörungen innerhalb von 3 Jahren nach Beginn der Erkrankung
- Disproportionaler dystonischer Anterocollis oder Kontraktionen der Hände oder Füße innerhalb der ersten 10 Jahre
- Fehlen eines der üblichen nicht-motorischen Krankheitsmerkmale trotz einer Krankheitsdauer von 5 Jahren. Dazu gehören Schlafstörungen, autonome Dysfunktion, Hyposmie oder psychiatrische Störungen
- Anderweitig unerklärliche Pyramidenbahnzeichen, definiert als Pyramidenschwäche oder deutliche pathologische Hyperreflexie
- Bilateral symmetrisches Parkinson-Syndrom

Eigene Darstellung, adaptiert nach Tabelle 1: MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD – Executive Summary/Completion Form von Günther Deuschl, Charles H. Adler, Bastiaan R. Bloem, et al., MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease, Copyright (2015) John Wiley and Sons, erschienen in Movement Disorders.³¹ Erlaubnis vorhanden.

Abbildung 2: Schema zur Diagnosestellung entsprechend der MDS-Kriterien



Eigene Darstellung, adaptiert nach Tabelle 1: MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD – Executive Summary/Completion Form von Günther Deuschl, Charles H. Adler, Bastiaan R. Bloem, et al., MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease, Copyright (2015) John Wiley and Sons, erschienen in Movement Disorders.³¹ Erlaubnis vorhanden.

Bei Erstdiagnose sollte eine kraniale Bildgebung durchgeführt werden, um symptomatische bzw. sekundäre Ursachen des Parkinson-Syndroms auszuschließen. Beispielsweise ist die Magnetresonanztomographie (MRT) bei der PK in der Regel unauffällig bzw. zeigt erst im späteren Verlauf unspezifische Veränderungen. Die transkranielle B-Bild-Sonographie kann zur Differenzierung zwischen der PK und atypischen, sekundären Parkinson-Syndromen sowie essentiell Tremor erwogen werden.¹⁵

Levodopa- und Apomorphin-Tests sind geeignet, um den therapeutischen Effekt von Dopamin abzuschätzen und die dopaminerge Reaktion zu überprüfen sowie zu bewerten. Allerdings sollten sie nicht routinemäßig zur Diagnose der PK eingesetzt werden, da ein negatives Testergebnis das Ansprechen auf eine langfristige Levodopa-Therapie nicht ausschließt. Für die Tests erfolgt im Vorfeld eine Medikation mit Domperidon, auf die eine standardisierte Dosis mit Levodopa bzw. Apomorphin folgt. Vor und nach der Gabe von Levodopa bzw. Apomorphin werden klinische Untersuchungen durchgeführt, um den Effekt zu messen.¹⁵

DAT-SPECT ermöglicht den Nachweis des Dopaminmangels mit einer Sensitivität und Spezifität von 98-100 %.²⁹ Das bildgebende Verfahren kommt vor allem dann zum Einsatz, wenn die Klinik nicht eindeutig ist¹⁵ oder um die PK vom essentiellen Tremor zu unterscheiden²⁹.

Zur Abgrenzung atypischer Parkinson-Syndrome kann in begründeten Fällen eine FDG-PET erfolgen, wenn der Befund eine diagnostische, therapeutische oder prognostische Konsequenz hat. Zudem kann eine FDG-PET erwogen werden, um das Demenzrisiko bei der PK zu eruieren.¹⁵

Ein weiteres diagnostisches Instrument ist die myokardiale ¹²³MIBG-Szintigraphie bzw. -SPECT zur Unterscheidung zwischen der PK und der Multisystematrophie. Die Untersuchung bietet eine Alternative, wenn keine FDG-PET zur Verfügung steht. Bei der PK lassen sich noradrenerge Innervationsstörungen des Herzens nachweisen.¹⁵

Des Weiteren können standardisierte olfaktorische Testverfahren angewandt werden. Aufgrund der geringen Spezifität sollten Geruchstestungen nur als Zusatzdiagnostik dienen. Außerdem kann bei begründetem Verdacht eine genetische Untersuchung auf genetische Formen des Parkinson-Syndroms erfolgen.¹⁵

2.6 Symptome der PK

Zu den Leitsymptomen der PK gehören Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität. Zumeist beginnt die Symptomatik asymmetrisch.²¹

Der Ruhetremor ist bei vielen Patienten mit PK das erste Symptom. Der Tremor verstärkt sich in der Regel bei kontralateraler Bewegung, bei Angst und während des Gehens. Rigor wird während der passiven Bewegung eines Gelenkes festgestellt und bezeichnet den erhöhten Widerstand. Er wird durch das Lösen von Aufgaben oder durch kontralaterale Muskelaktivität verstärkt.³² Bradykinese, bzw. Akinese als extreme Ausprägung der Bradykinese, bezeichnet eine Verlangsamung des Bewegungsablaufs und zeigt sich beispielsweise durch Schwierigkeiten in der Feinmotorik, eine reduzierte Gestik und Mimik sowie Mikrografie.^{21,22,32}

Posturale Instabilität bezeichnet die allmähliche Entwicklung von Gleichgewichtsstörungen aufgrund des Ausfalls der Stellreflexe, was zu vermehrten Stürzen führen kann.^{22,32} Auch wenn die PK vornehmlich durch die motorischen Leitsymptome definiert ist, spielen auch NMS eine

Rolle.³² So zeigte die PRIAMO-Studie in einer multizentrischen Umfrage bei 1072 Patienten mit PK, dass 98,6 % der Befragten mindestens ein NMS aufweisen. Im Schnitt haben die Patienten 7,8 NMS, was die Bedeutung dieser Symptome verdeutlicht.³³ Die NMS können den motorischen Symptomen im Krankheitsverlauf zeitlich voraus sein.³⁴

2.6.1. Sensorische Symptome

Riechstörungen

Riechstörungen gehören zu den frühesten Symptomen der PK und liegen in der Regel bilateral vor. In 90 % der Fälle liegt eine Riechstörung im Frühstadium der PK vor. Sie kann den motorischen Symptomen um Jahre vorausgehen.³⁵ Insbesondere in Kombination mit einer sympathischen Denervierung des Herzens oder kognitiven Defiziten können Riechstörungen ein früher Hinweis auf die PK sein. Die Störung ist auf eine zentrale Veränderung der Geruchsverarbeitung bei intaktem Riechepithel zurückzuführen. Riechstörungen beruhen zum einen auf Ablagerung von Lewy-Körperchen in Hirnregionen, die an dem Geruchssinn beteiligt sind und zum anderen ist das cholinerge Neurotransmittersystem involviert. Außerdem liegt ein Defizit an Mitralzellen, Substanz P und Calcium bindendem Protein im Bulbus olfactorius vor.³⁶

Sehstörungen

Im Verlauf der PK nehmen visuelle Halluzinationen und das Sehen von Doppelbildern zu, wobei Halluzinationen durch die dopaminerge Therapie verstärkt werden können. Sehstörungen sind mit der Ablagerung von Lewy-Körperchen im Okzipitallappen und in der Retina assoziiert. Außerdem kommt es zum Verlust dopaminerg, amakriner Zellen. Es ist umstritten, ob eine Verdünnung der Retina mit der PK assoziiert ist und somit auch Sehstörungen bedingen kann.³⁶

Schmerzen und somatosensorische Störungen

Schmerz stellt in der PRIAMO-Studie eines der häufigsten NMS dar. Bei 60,9 % der Probanden liegen Schmerzen vor.³³ Bei einigen Patienten ist der Schmerz auch von der motorischen Symptomatik abhängig. Bei anderen Patienten liegt hingegen eine zentrale Ursache für den Schmerz vor. Auch bei den somatosensorischen Symptomen wird ein muskuloskelettaler Ursprung, z. B. durch Dystonie, von einem zentralen Ursprung unterschieden. Durch das dopaminerge Defizit der Basalganglien kommt es zur Verminderung der Schmerzschwelle und zur veränderten somatosensorischen Wahrnehmung. Der spinothalamische Trakt hat unter anderem Verbindungen zum noradrenergen Locus coeruleus und zu den serotonergen Raphekernen. Diese Bereiche erhalten Inputs von höheren Zentren,

um das somatosensorische System zu steuern. Im Rahmen der PK kommt es zu pathophysiologischen Veränderungen des Locus coeruleus und der Raphekerne.³⁶

2.6.2. Neuropsychiatrische Symptome

Neuropsychiatrische Symptome können in der Prodromalphase und im späteren Verlauf der PK auftreten. Die neuropsychiatrischen Symptome hängen teilweise in ihrer Schwere von den motorischen Symptomen ab. Zu den neuropsychiatrischen Symptomen gehören unter anderem Angststörungen, Depressionen, Apathie, Fatigue und Psychosen.³⁶

Angststörungen

55,8 % der Probanden in der PRIAMO-Studie geben Angststörungen als NMS an.³³ Vor allem bei Frauen, Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium oder mit frühem Krankheitsbeginn kommen Angststörungen z. B. in Form einer generalisierten Angststörung, einer sozialen Phobie oder einer Panikstörung vor. Es liegt ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Angststörung und dem Dopaminlevel vor, wobei ein Dopamindefizit vermehrt Angst auslöst. Ferner liegt eine inverse Assoziation zwischen einem Katecholamin bindenden Protein und dem Angstlevel bei Patienten mit einer Angststörung in Kombination mit einer Depression vor.³⁶ Dies verdeutlicht die Bedeutung von Noradrenalin und Dopamin in der Pathophysiologie der Angststörungen.³⁷

Depressionen

Depressionen, die im Zusammenhang mit der PK auftreten, sind in der Regel milder als Depressionen, die unabhängig von der Erkrankung auftreten. Allerdings sind sie häufiger mit Anhedonie und Apathie assoziiert. Sie können als Frühsymptom auftreten und korrelieren im Krankheitsverlauf mit den motorischen Symptomen bzw. Komplikationen und mit der Krankheitsdauer. Mögliche Ursachen sind die Pathophysiologie der PK selbst, Beeinträchtigungen, die durch die PK entstehen und / oder unabhängige Faktoren. Endogene Depressionen treten durch Veränderungen im dopaminergen und noradrenergen Neurotransmittersystem auf. Bei Patienten mit PK und Depressionen wurde eine verminderte Dopaminrezeptordichte in limbischen Hirnarealen und im Striatum nachgewiesen.³⁶ Außerdem sind verminderte noradrenerge und dopaminerge Aktivitäten im Locus coeruleus, in limbischen Hirnarealen und im Thalamus festzustellen.³⁷

Apathie und Fatigue

Etwa 40 % der Patienten mit PK weisen eine Apathie auf.³⁸ Dabei kann diese eigenständig oder mit anderen neuropsychiatrischen Symptomen, z. B. mit Depressionen, auftreten.^{36,38}

Apathie resultiert aus dem umfassenden Zusammenwirken von Krankheitsprofil, verschiedenen Neurotransmittersystemen und im Verlauf zusätzlich von der Therapie.³⁸

58,1 % der Patienten geben in der PRIAMO-Studie an, an Fatigue zu leiden.³³ Patienten mit Fatigue sind müde, erschöpft und ihnen mangelt es an Energie. Sie kann entweder im Rahmen von motorischen Komplikationen oder durch die generelle Pathophysiologie der PK entstehen. Die Krankheitsdauer nimmt keinen Einfluss auf die Schwere der Symptomatik. Fatigue ist bei Patienten mit PK mit einer verminderten Serotoninrezeptordichte z. B. im Nucleus caudatus assoziiert.³⁶

Psychosen

Psychosen äußern sich bei Patienten mit PK vornehmlich durch visuelle Halluzinationen und Wahnvorstellungen. Diese können beispielsweise durch eine dopaminerge Therapie ausgelöst werden. Wie unter 2.6.1 beschrieben, sind visuelle Halluzinationen ebenfalls mit dem Verlust dopaminerger amakriner Zellen und der Ablagerung von Lewy-Körperchen in der Retina assoziiert.³⁶ Des Weiteren spielen auch das serotonerge und das cholinerge Neurotransmittersystem in der Entwicklung von Psychosen bei der PK eine Rolle.^{36,39} Psychosen sind zudem mit dem Alter, einer längeren Krankheitsdauer, dem weiblichen Geschlecht, Rapid Eye Movement (REM) Schlafverhaltensstörungen, Depressionen, kognitiven Defiziten und Tagesschläfrigkeit assoziiert.⁴⁰

Impulskontrollstörungen

Impulskontrollstörungen (ICDs) betreffen in etwa 14 % der Patienten mit PK.⁴¹ Sie treten als eine Nebenwirkung der dopaminergen Therapie auf. Patienten mit ICDs fehlt die Fähigkeit impulsive Verhaltensweisen zu kontrollieren.⁴² ICDs umfassen vor allem Kaufsucht, Spielsucht, Hypersexualität und Binge-Eating.^{34,42} Depressionen stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung der ICDs dar. Des Weiteren treten Depressionen und ICDs häufig gemeinsam auf, was darauf hindeutet, dass eine gemeinsame Pathophysiologie vorliegen könnte.⁴¹

2.6.3. Kognitive Beeinträchtigungen und Demenz

In der Regel treten diese Merkmale erst im späteren Verlauf auf. Sie betreffen mehr als die Hälfte der Patienten. Das Risiko, an Demenz zu erkranken, ist vor allem für den akinetisch-rigiden Typen erhöht. Bei der im späteren Krankheitsverlauf einsetzenden Demenz, die vor allem durch visuelle Defizite und Defizite des semantischen und episodischen Gedächtnisses gekennzeichnet ist, lassen sich Lewy-Körperchen in den entsprechenden Hirnarealen feststellen. Bei Patienten mit PK und Demenz sind weniger cholinerge Marker im Kortex und weniger Dopaminrezeptoren im Striatum sowie im Gyrus frontalis inferior zu

verzeichnen als bei Patienten mit PK und ohne Demenz. Zudem sind noradrenerge Verbindungen vom Locus coeruleus zum Kortex vermindert.³⁶

Leichte kognitive Defizite sind durch Störungen der Exekutivfunktion gekennzeichnet und entstehen durch dopaminerge frontostriatale Veränderungen. Im frühen Stadium der PK werden die verminderten Dopaminkonzentrationen im Striatum durch erhöhte Dopaminlevel im Kortex kompensiert. Dieser Kompensationsmechanismus wirkt sich jedoch ebenfalls nachteilig auf die Kognition aus.³⁶ Somit liegt ein inverser U-förmiger Zusammenhang zwischen Dopamin und den kognitiven Funktionen vor, da die Kognition sowohl bei zu niedrigen als auch bei zu hohen Dopaminspiegeln negativ beeinflusst wird.^{36,43}

2.6.4. Schlafstörungen

Schlafstörungen sind nach den psychiatrischen Symptomen die zweithäufigsten NMS in der PRIAMO-Studie.³³ Es wird zwischen nächtlichen Schlafstörungen und solchen, die tagsüber auftreten, wie Tagesschläfrigkeit und Schlafattacken, unterschieden. Zu den nächtlichen Schlafstörungen gehören Schlaffragmentierung, Insomnie, Akathisie, häufiges und längeres Wachsein, REM-Schlafverhaltensstörungen, Restless-Legs-Syndrom und Periodic Limb Movement Disorder. Schlafstörungen können durch Wearing-off, Nykturie, Dyskinesien, Halluzinationen und Alpträume verstärkt werden. Serotonin, Noradrenalin und Dopamin sind an der Schlafregulation beteiligt. Diese Neurotransmittersysteme sind bei der PK pathologisch verändert, weshalb es zu Schlafstörungen kommen kann. Des Weiteren kann ein Mangel an Hypokretin vorliegen, welches physiologisch an der Regulierung von Arousal und Wachheit beteiligt ist.³⁶

2.6.5. Autonome Funktionsstörungen

Autonome Funktionsstörungen können während des gesamten Krankheitsverlaufes auftreten. Im späteren Verlauf der Erkrankung kommen sie allerdings häufiger vor.³⁶

Blasenfunktionsstörung

Blasenfunktionsstörungen entstehen bei der PK durch eine Detrusorüberaktivität. Dies kann zu Nykturie, imperativem Harndrang und häufigerem Wasserlassen führen.³⁶ Dopamin hat physiologisch einen supprimierenden Einfluss auf den Miktionsreflex.⁴⁴ Es besteht eine Korrelation zwischen dem Verlust von striatalen Dopamin-Transportern und der Schwere der Symptome.³⁶ Neben der Detrusorüberaktivität gibt es auch eine verminderte Aktivität des Detrusors. Beide Störungen können gleichzeitig vorliegen. Die Unteraktivität ist beispielsweise durch eine unvollständige Entleerung gekennzeichnet.⁴⁵

Störung der Sexualfunktion

Frauen berichten häufiger als Männer von einer verminderten Libido. Etwa 80 % der Männer beschreiben Schwierigkeiten bei der Ejakulation und erektile Störungen. In Folge einer dopaminergen Therapie, aber auch im Rahmen der PK, kann es zur Hypersexualität kommen.⁴⁵ Die pathophysiologischen Prozesse der Hypo- bzw. Hypersexualität bei der PK sind noch nicht abschließend geklärt.⁴⁶

Gastrointestinale Symptome

Bei der PK zeigen sich Funktionsstörungen im gesamten Verdauungstrakt.³⁶ In der PRIAMO-Studie berichten 61 % der Patienten von gastrointestinalen Symptomen. Diese Symptome umfassen vermehrten Speichelfluss, Schluckbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Entleerungsstörungen wie Verstopfungen und Inkontinenz.³³ Die Speichelproduktion ist bei der PK vermindert, weshalb die Hypersalivation vornehmlich durch eine Schluckstörung und eine nach vorne geneigte Körperhaltung bedingt ist. Schluckstörungen können zudem zu Entzündungen des Respirationstraktes, wie z. B. zu Aspirationspneumonie, führen. Levodopa wird erst im Dünndarm resorbiert, weshalb Motilitätsstörungen im oberen Verdauungstrakt die Therapie beeinträchtigen können.³⁴ Die Pathophysiologie hinter den verschiedenen Symptomen ist noch nicht abschließend erklärt. Allerdings wird der Verdauungstrakt von verschiedenen Neurotransmittern und -modulatoren reguliert, weshalb es wahrscheinlich ist, dass auch mehrere Neurotransmitter und -modulatoren an der Pathophysiologie beteiligt sind. Des Weiteren konnten Lewy-Körperchen im gesamten enterischen Nervensystem nachgewiesen werden. Einige Symptome, wie Verstopfungen, treten bereits früh im Krankheitsverlauf auf, was mit der frühen pathologischen Veränderung des Nervus vagus übereinstimmt.³⁶

Kardiovaskuläre Symptome

Die Herzfunktion wird durch Sympathikus und Parasympathikus gesteuert. Es kommt bei bis zu 80 % der Patienten zu kardiovaskulären Störungen wie z. B. orthostatische Hypotonie.³⁶ Bei der PK kommt es zur sympathischen Denervierung des Herzens, allerdings ist diese alleine nicht verantwortlich für Blutdruckschwankungen. Eine Beeinträchtigung des Baroreflexes bei Lagerungswechsel sowie eine gestörte Noradrenalinfreisetzung führen zu neurogener orthostatischer Hypotonie. Sie kann sich durch verschiedene Symptome wie Sehstörungen, Benommenheit oder Synkopen äußern. Bei bis zu 50 % der Patienten mit PK kommt es zur nächtlichen Hypertonie. Große kohlenhydratreiche Mahlzeiten können zur postprandialen Hypotonie führen.⁴⁵

Thermoregulatorische Störungen

Thermoregulatorische Störungen werden von bis zu 70 % der Patienten beschrieben. Patienten berichten von Kälte-, Wärmeintoleranz, Hypo- oder Hyperhidrose. Thermoregulatorische Störungen können sowohl durch Veränderungen im zentralen als auch im peripheren Nervensystem entstehen. Es zeigt sich einerseits eine vermehrte Ablagerung von α -Synuclein in bestimmten Hirnregionen, und andererseits lässt sich eine periphere Small-Fiber-Neuropathie nachweisen, die zum Beispiel zu einer verminderten Innervation von Schweißdrüsen führt.⁴⁵

2.7 Therapie

Die Degeneration dopaminerger Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra führt zu einer verminderten Dopaminsynthese und somit zu einem Dopaminmangel.²¹ Die Hauptursache für die Leitsymptome der PK ist dieser Dopaminverlust, weshalb die Therapie vor allem an dieser Stelle anknüpft.⁴⁷ Bisher existiert keine krankheitsmodifizierende Therapie. Daher sollten die Therapieziele darauf ausgerichtet sein, die motorischen und nicht-motorischen Symptome zu reduzieren, die Autonomie zu bewahren, die Lebensqualität zu erhalten oder sogar zu steigern und das Auftreten von sekundären Erkrankungen sowie Komplikationen zu vermeiden.¹⁵ Die optimale Therapie erfolgt in Rücksprache mit dem Patienten in Form von „shared decision-making“.²⁹ Um den individuellen Bedürfnissen eines Patienten gerecht zu werden, sollte das Konzept der personalisierten Medizin Anwendung finden. Idealerweise sollte dazu ein multidisziplinäres Team unter anderem Alter, Lebensstil, Persönlichkeit und Komorbiditäten erfassen, sodass ein individueller auf den Patienten abgestimmter Behandlungsplan erstellt werden kann.⁴⁸

2.7.1. Pharmakologische Therapie

Levodopa

Levodopa ist auch nach Jahrzehnten der Goldstandard in der Therapie der PK und des Parkinson-Syndroms.⁴⁷ Da Dopamin nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, wird die Vorstufe Levodopa eingesetzt. Levodopa passiert die Blut-Hirn-Schranke und wird dort decarboxyliert, wodurch das therapeutisch wirksame Dopamin entsteht.²¹ Im Gegensatz zu früheren Annahmen kann Levodopa bereits im frühen Krankheitsstadium eingesetzt werden.²⁹ Levodopa führt zu Dyskinesien und Wirkfluktuationen⁴⁷, die unter der Therapie mit Monoaminoxidase-B(MAO-B)-Hemmern oder Dopaminagonisten seltener beobachtet werden²⁹. Die Pathophysiologie hinter diesen motorischen Komplikationen ist noch nicht völlig geklärt. Die Hauptursachen liegen in einer individuellen gastrointestinalen Resorption sowie im individuellen Transport über die Blut-Hirn-Schranke. Zudem führt die kurze Halbwertszeit

zu einer diskontinuierlichen Freisetzung des Wirkstoffs.⁴⁷ Im Verlauf der Erkrankung müssen die Intervalle zwischen den Levodopa-Einnahmen verkürzt werden, was zur häufigeren Einnahme führt. Zusätzlich werden höhere Dosen erforderlich. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sowohl das langfristige als auch das kurzfristige Ansprechen auf die Medikation sowie die Speicherfunktion für Dopamin abnimmt.²⁹

Decarboxylase-Hemmer

Decarboxylase-Hemmer wie Carbidopa oder Benserazid werden in Kombination mit Levodopa eingesetzt. Sie ermöglichen höhere zentrale Dosen von Dopamin. Levodopa wird bereits peripher durch Dopa-Decarboxylasen in die aktive Form umgewandelt, was zu einer niedrigeren zentralen Konzentration führt. Decarboxylase-Hemmer hemmen die peripheren Decarboxylasen, wodurch mehr Levodopa zentral verfügbar ist. Da Decarboxylase-Hemmer die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, bleibt die hemmende Wirkung auf periphere Decarboxylasen begrenzt.²¹

COMT- und MAO-B-Hemmer

Catechol-O-Methyltransferase(COMT)-Inhibitoren wie Entacapon, Opicapron sowie Tolcapron und MAO-B-Inhibitoren wie Rasagilin, Selegilin sowie Safinamid verlängern die Wirkung von Dopamin, indem sie Enzyme inhibieren, die am Abbau von Dopamin beteiligt sind.^{29,47} COMT-Hemmer werden mit Levodopa und Decarboxylase-Hemmern kombiniert.¹⁵ Sie werden vor allem bei Patienten mit motorischen Wirkfluktuationen und Wearing-off eingesetzt, wobei Tolcapron aufgrund seiner Hepatotoxizität Mittel der zweiten Wahl ist.^{15,47} Auch MAO-B-Hemmer sind nach neueren Studien effektiv zur Behandlung von motorischen Wirkfluktuationen.⁴⁷ Rasagilin und Selegilin können im Gegensatz zu Safinamid initial in der Monotherapie eingesetzt werden.¹⁵

Dopamin-Rezeptor-Agonisten

Dopamin-Rezeptor-Agonisten stimulieren den Dopamin-Rezeptor direkt und benötigen im Gegensatz zu Levodopa keine Umwandlung in eine therapeutisch aktive Form.²¹ Zusätzlich verfügen sie über eine längere Halbwertszeit, was sich positiv auf motorische Wirkfluktuationen auswirkt.⁴⁷ Es erfolgt eine Unterscheidung in ergoline und non-ergoline Dopaminagonisten. Ergoline Dopaminagonisten sollten nicht mehr eingesetzt werden, da sie zu fibrotischen Veränderungen, z. B. am Herzen, führen können.¹⁵ Non-ergoline Dopaminagonisten umfassen Ropinirol, Pramipexol, Apomorphin, Rotigotin und Piribedil. Sie unterscheiden sich unter anderem in ihrer Darreichungsform. Rotigotin ist als transdermales Pflaster verfügbar und ermöglicht eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung.⁴⁷ Auch non-ergoline Dopaminagonisten können initial in der Monotherapie eingesetzt werden.¹⁵ Es ist

zu beachten, dass es unter der Einnahme häufig zu ICDs kommen kann und beim Absetzen Entzugserscheinungen wie Angststörungen auftreten können.²⁹

Amantadin

Amantadin ist ein N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor-Antagonist.²¹ Zudem erhöht Amantadin die Dopaminsynthese und -freisetzung.⁴⁹ Amantadin wird hauptsächlich zur Therapie von Levodopa-induzierten motorischen Dyskinesien eingesetzt.¹⁵

Anticholinergika

Anticholinergika wie Trihexyphenidyl können zur Behandlung eines therapieresistenten Tremors eingesetzt werden.¹⁵ Aufgrund der anticholinergen Nebenwirkungen sollten sie nur bei jungen Patienten ohne kognitive Einschränkungen eingesetzt werden.^{15,29}

2.7.2. Tiefe Hirnstimulation

Invasive Therapiemöglichkeiten wie die Tiefe Hirnstimulation (THS) kommen vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zum Einsatz, wenn motorische Komplikationen wie Wirkfluktuationen oder Dyskinesien nicht mehr durch eine pharmakologische Therapieoptimierung kontrolliert werden können.¹⁵

Die PK wurde vor der Einführung und Nutzung von Levodopa als chirurgische Erkrankung gesehen. Mittels stereotaktischer Techniken, die es ermöglichen präzise Sonden in tiefe Hirnregionen zu führen, wurden kleine Thermoläsionen in bestimmte Areale gesetzt. Die Läsionen erfolgten vor allem im GPi und / oder im ventrolateralen Thalamus sowie an den Verbindungspunkten, um insbesondere Tremor und Rigidität zu lindern. Bis zur Einführung von Levodopa stellte die Thalamotomie, welche effektiv gegen Tremor wirkt, die häufigste chirurgische Methode dar. Danach etablierte sich insbesondere die posteroventrale Pallidotomie, da sie sich sowohl positiv auf Tremor, Akinese und Rigidität als auch auf Wirkfluktuationen und Dyskinesien auswirkt. Aufgrund des erhöhten Risikos für Dysphonie, Dysarthrie und Gleichgewichtsstörungen konnten Pallidotomien und Thalamotomien nur unilateral durchgeführt werden.¹

1987 wurde die THS erstmals durch Alim Louis Benabid erfolgreich bei einer Bewegungsstörung eingesetzt. Während einer Thalamotomie stimulierte Benabid wiederholt den Nucleus ventralis intermedius (VIM) mit 100-130 Hz, wodurch der Tremor während der Stimulation stoppte. Anstelle einer Thalamotomie implantierte der Neurochirurg Elektroden und verband diese mit einem Schrittmacher. Dadurch wurde eine Thalamotomie nachgeahmt,

ohne den Thalamus zu schädigen. In den folgenden Jahren erfolgte eine Ausweitung der THS auf weitere Gebiete.¹

Im Rahmen der THS werden transkraniell Elektroden in den STN, GPi oder VIM platziert.²⁹ Die Elektroden haben einen Durchmesser von etwa 1,3 mm und besitzen an ihrer Spitze vier bis acht Kontakte mit einer Länge von 1,5 mm und einem Abstand zueinander von 0,5 oder 1,5 mm. Sie werden stereotaktisch in das Zielgebiet eingebracht und an dem Bohrloch des Schädels fixiert.¹ Die Platzierung der Elektroden kann einseitig oder beidseitig erfolgen²⁹ und wird intra- oder postoperativ mittels MRT oder CT kontrolliert¹. Die Elektroden werden über eine Batterie betrieben, die sich, ähnlich einer Herzschrittmacherbatterie, im Brustbereich befindet.²⁹ Die Stimulation kann einige Tage nach der Operation eingestellt werden. Sie orientiert sich an den Effekten auf die Symptome und an die durch die Stimulation ausgelösten Nebenwirkungen. Die Stimulation erfolgt typischerweise mit einer Frequenz von 130 Hz, einer Impulsdauer von 60 Millisekunde und einer Amplitude von 1-4 Milliampere.¹

Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht völlig verstanden.¹ Es wird unter anderem angenommen, dass die Stimulation pathologische Kreisläufe unterbricht. Die Stimulation führt zu einer Umverteilung von Ionen, die dadurch ein Magnetfeld erzeugen, welches die Natriumkanäle in der Zellmembran beeinflusst. In den Axonen wird ein Aktionspotenzial ausgelöst, das sich sowohl orthodrom als auch antidrom ausbreitet. Das Aktionspotenzial wird bis in die Synapsen weitergeleitet, wo die Endknöpfchen ihre Neurotransmitter ausschöpfen. Die Postsynapsen versagen bei solch einer hohen Stimulation. Dieser Vorgang wird als „synaptic filtering“ bezeichnet. Zudem wirkt die THS durch „information lesion“. Durch die konstante externe Stimulation von Neuronen werden intrinsische Signale unterdrückt, wobei die THS selektiv vor allem pathologische Signale unterdrückt.⁵⁰

Am häufigsten wird die THS im STN durchgeführt. Alternativ kann sie im GPi erfolgen, allerdings ist bei dieser Platzierung mit keiner Medikamentenreduktion zu rechnen. Studien liefern bisher keine klaren Ergebnisse darüber, welches Zielgebiet bevorzugt werden sollte, wenn es um die Verbesserung der motorischen Symptome und motorischen Komplikationen geht.⁴⁷ Die THS kann im VIM erfolgen, wenn der Tremor das vorherrschende Symptom ist²⁹ und Kontraindikationen für die STN-THS und GPi-THS vorliegen¹⁵.

Seit der Etablierung der STN-THS werden Bemühungen unternommen, Indikationen und klinische Kriterien für diesen Eingriff zu formulieren.¹ Hariz und Blomstedt beschreiben vier Kriterien:¹

1. Ansprechen auf Levodopa

Vor dem Eingriff wird ein Levodopa-Test durchgeführt. Die motorischen Symptome werden vor und nach der Einnahme von Levodopa beurteilt, da das Ansprechen auf die Medikation mit dem Ansprechen auf die STN-THS korreliert.

2. Alter

Mit zunehmendem Alter des Patienten sinkt die Verbesserung durch die STN-THS. Zudem treten mehr Nebenwirkungen durch die Stimulation auf.

3. Kognition

Nach einer STN-THS kann es zur Verschlechterung der Kognition kommen, weshalb vor dem Eingriff neuropsychologische Testungen erfolgen sollten, um schwere kognitive Einschränkungen auszuschließen.

4. Psychische Verfassung

Es sollte keine STN-THS bei Patienten mit einer schweren oder unbehandelten Depression erfolgen.

Das Fehlen eines Ansprechens auf Levodopa, insbesondere im Hinblick auf Rigor, Akinese sowie axiale Symptome, nicht dopaminerge Symptome wie Gleichgewichtsstörungen und schwere Depressionen, stellen Kontraindikationen für die STN-THS dar.¹

Der neurochirurgische Eingriff ist gegenwärtig eine sehr sichere Operation.¹ Mögliche, jedoch seltene Komplikationen sind Infektionen, eine fehlerhafte Platzierung der Elektroden und Blutungen.^{1,47} Die Stimulation kann sich auf benachbarte Hirnregionen ausdehnen und dabei Nebenwirkungen wie Dysarthrie und Verhaltensstörungen verursachen. Nebenwirkungen, die durch die Stimulation entstehen, können teilweise durch eine Anpassung der Stimulationsparameter kontrolliert werden. Wenn die dopaminerge Therapie nach dem Eingriff nicht ausreichend reduziert wird, kann dies zu Impulsivität und Manien führen. Wird sie hingegen zu stark reduziert, kann es zu Apathie und Depressionen kommen. Die THS stellt eine symptomatische Therapie dar. Im Verlauf treten vermehrt nicht-dopaminerge Symptome wie kognitive Defizite auf, die nicht auf Dopamin und somit auch nicht auf die THS reagieren. Sie stellen eine Herausforderung in der Behandlung dar.¹

2.7.3. Weitere invasive Therapiemöglichkeiten

Pumpentherapie

Apomorphin ist ein Dopamin-Rezeptor-Agonist mit einer geringen oralen Bioverfügbarkeit, weshalb es im Rahmen einer subkutanen Pumpentherapie appliziert wird. Diese Pumpentherapie kommt bei Wirkfluktuationen mit vermehrten Off-Phasen und Dyskinesien zum Einsatz.¹⁵

Über eine Levodopa-Carbidopa-Intestinalgel-Pumpentherapie gelangt kontinuierlich Wirkstoff direkt ins Jejunum, wodurch konstante Plasmaspiegel erreicht werden. Sie wird ebenfalls bei Wirkfluktuationen eingesetzt und vermindert die Off-Phasen, ohne störende Dyskinesien auszulösen.^{15,29}

Magnetresonanz-gestützte fokussierte Ultraschallbehandlung

Bei der MRgFUS wird unter MRT-Kontrolle durch Ultraschall eine Läsion am Zielort verursacht.²⁹ Mögliche Zielorte sind der STN, GPi und VIM.¹⁵ Bei einer Läsion im Thalamus kann beispielsweise ein therapierefraktärer Tremor reduziert werden.²⁹ MRgFUS ist ein neueres Verfahren, das noch weiterer Forschungsarbeit bedarf und daher vor allem im Rahmen von Studien zum Einsatz kommt.¹⁵

2.7.4. Supportive Therapie

Neben der pharmakologischen und chirurgischen Therapie gibt es eine Reihe an supportiven Therapiemöglichkeiten. Auch wenn diese den Krankheitsprogress nicht verlangsamen können, sollten sie so früh wie möglich eingesetzt werden.⁴⁹

Psychoedukation ist sowohl für Patienten als auch für Angehörige von Bedeutung. Es ist wichtig, eine Balance zu finden zwischen dem erforderlichen Wissen und Informationen, die beunruhigend sein könnten. Selbsthilfegruppen schaffen einen Raum, in dem Betroffene ihre eigenen Emotionen und Bedenken mit anderen Betroffenen teilen können. Diese Gruppen sind sowohl für Patienten als auch für Angehörige geeignet. Sie bieten auch einen Raum für positive Entwicklungen. Regelmäßige Sportübungen fördern Kraft, Balance und Flexibilität und können beim Rigor helfen. Tai Chi verbessert die Balance und vermindert Stürze. Logopädie unterstützt die Sprache und kann bei Schluckstörungen helfen. Eine Ernährungsumstellung kann Verstopfungen und die Folgen einer Gastroparese lindern.⁴⁹ Ergotherapie trägt dazu bei, die Selbstständigkeit im Alltag und die berufliche Teilhabe zu erhalten sowie Funktionsstörungen der oberen Extremitäten zu lindern. Bei Beeinträchtigungen durch motorische Symptome sollte Physiotherapie angeboten werden.¹⁵

2.7.5. Ansatz zur Behandlung der motorischen Symptome

Supportive Therapien sind während des gesamten Krankheitsverlaufs von Bedeutung. Die initiale Monotherapie kann mit Levodopa-Präparaten, Dopamin-Rezeptor-Agonisten oder MAO-B-Hemmern erfolgen. Bei therapieresistentem Tremor bei jungen, kognitiv uneingeschränkten Patienten können Anticholinergika eingesetzt werden. Im Verlauf sind eine Dosiserhöhung und Kombinationstherapie erforderlich.²⁹ Bei initialer Monotherapie mit MAO-B-Hemmern ist eine Kombination mit Levodopa-Präparaten oder Dopaminagonisten

möglich. Bei initialer Monotherapie mit Levodopa-Präparaten kann eine Kombination mit Dopaminagonisten erfolgen. Umgekehrt kann bei einer initialen Monotherapie mit Dopaminagonisten eine Kombination mit Levodopa-Präparaten erfolgen. Es kann im Verlauf eine Dreifachkombination erforderlich werden. COMT-Hemmer können additiv zu Levodopa-Präparaten gegeben werden. Amantadin kann zusätzlich bei Levodopa-induzierten Dyskinesien eingesetzt werden.¹⁵ Kommt es auch unter der Folgetherapie zu motorischen Komplikationen, sind fortgeschrittene Therapien wie die THS indiziert.²⁹

2.7.6. Therapie der NMS

Bestimmte NMS, z. B. Schmerzen oder Angst, werden durch die dopaminerge Therapie beeinflusst und variieren entsprechend.⁴⁷ In solchen Fällen soll zunächst die Therapie überprüft und optimiert werden.³⁴ Die meisten NMS werden zusätzlich von anderen Neurotransmittersystemen beeinflusst und können durch eine dopaminerge Therapie sogar verschlechtert werden. Dies gilt z. B. für Psychosen.⁴⁷ Neben der nachfolgend dargestellten pharmakologischen Therapie spielen auch nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen wie Verhaltenstherapie, Logopädie, Physiotherapie und Schlafhygiene eine bedeutende Rolle.³⁴ Bei kognitiven Störungen und Demenz sollten auslösende Medikamente wie Anticholinergika abgesetzt werden. Therapeutisch können Cholinesteraseinhibitoren wie Rivastigmin eingesetzt werden. Bei Psychosen kann Clozapin eingesetzt werden, wobei auf Blutbildveränderungen geachtet werden muss.³⁴ Patienten sprechen in der Regel auf alle Antidepressiva an. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass trizyklische Antidepressiva wirksamer sind.⁴⁷ Die Behandlung autonomer Symptome ist vielfältig und umfasst eine Bandbreite an Therapiemöglichkeiten. Dazu gehören beispielsweise Fludrocortison und Midodrin zur Therapie der orthostatischen Hypotonie, Botulinumtoxininjektionen bei Sialorrhö, Phosphodiesterase-5-Hemmer bei Erektionsstörungen, Prokinetika und Macrogol bei Obstipation sowie Anticholinergika zur Therapie von imperativem Harndrang und Inkontinenz.^{34,47} Auch Schlafstörungen und ihre Therapie sind vielfältig. So werden beispielsweise Zopiclon oder Zolpidem bei Einschlafstörungen, Melatonin oder Clonazepam bei REM-Schlafverhaltensstörungen und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer bei Tagesmüdigkeit eingesetzt.^{29,34} Bei Schmerzen ist eine multimodale Schmerztherapie wegweisend.³⁴

2.8 Lebensqualität

Die allgemeine Lebensqualität lässt sich von der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterscheiden. Die allgemeine Lebensqualität betrachtet das Gesamtbild und umfasst unter anderem Aspekte wie Arbeitsbedingungen, Gesundheit, wirtschaftliche Lage und

Wertevorstellungen, während sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf die Gesundheitsversorgung und Gesundheit beschränkt.⁵¹ Die WHO definiert Gesundheit wie folgt: „Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen.“⁵² Beide Formen der Lebensqualität sind subjektiv, individuell und können sich im Laufe der Zeit durch äußere und innere Gegebenheiten verändern.⁵¹

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird zudem vom Gesundheitszustand und dem Funktionszustand unterschieden. Sowohl der Gesundheitszustand als auch der Funktionszustand sind deskriptiv. Der Gesundheitszustand ist im Gegensatz zum physischen bzw. mentalen Funktionszustand subjektiv. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst die subjektiven Erfahrungen von Patienten in Bezug auf ihren Gesundheitszustand. Dies bezieht sich sowohl auf die mentalen und physischen Aspekte als auch auf die sozialen Aspekte sowie die damit assoziierten Wertungen und Gefühle.⁵¹

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hilft bei der Identifizierung von Gesundheitsproblemen und trägt zu einem besseren Verständnis der Patienten bei, da Auswirkungen einer Krankheit auf das Leben abgeleitet werden können. Zudem kann die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die klinischen Untersuchungen ergänzen und als Verlaufsparemeter bei chronischen Erkrankungen eingesetzt werden.⁵¹

Die PK als chronische Erkrankung und die damit assoziierten motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie die Einschränkungen der alltäglichen Aktivitäten können die gesundheitsbezogene Lebensqualität maßgeblich beeinflussen. Es gilt herauszufinden, welche Faktoren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nehmen.⁵¹ Das Fehlen einer krankheitsmodifizierenden Therapie²⁹ verdeutlicht, wie bedeutsam es ist, die Lebensqualität zu erhalten oder sogar zu verbessern.⁵¹

2.9 Ziel der Arbeit

Die THS ist eine bewährte und sichere Behandlungsmethode im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf der PK, wenn die medikamentöse Therapie nicht mehr die gewünschten Erfolge erbringt oder mit zu vielen Nebenwirkungen einhergeht.¹ In vorherigen Arbeiten konnte bereits ein positiver Effekt der THS auf die motorischen sowie nicht-motorischen Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt werden.^{2,3,5}

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen noch nicht ausreichend Studien vor, die den langfristigen Effekt der THS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersuchen. Aviles-Olmos et al.⁷,

Jiang, L. et al.⁸, Lezcano et al.⁹, Yamamoto et al.¹⁰, Karl et al.¹¹, Bjerknes et al.¹³ und Jiang, J. et al.¹⁴ berichten jeweils in ihren Arbeiten über den langfristigen Effekt der THS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Allerdings schließt keiner eine Kontrollgruppe, die ausschließlich medikamentös behandelt wird, in ihre Arbeiten ein. Lediglich die Arbeit von Hacker et al.¹² schließt bei ihrer langfristigen Untersuchung eine Kontrollgruppe mit einer optimalen Medikamententherapie ein. Die Studie berücksichtigt allerdings nur Patienten im Frühstadium der PK. Eine visuelle Zusammenfassung der Vorstudien ist in Tabelle 8 im Anhang dargestellt.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der langfristigen Effekte der STN-THS bei Patienten mit fortgeschrittener PK. Dabei wird vor allem der Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität analysiert. Zusätzlich werden die Auswirkungen auf die motorischen Symptome und die tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis (LEDD) betrachtet. Daraus ergeben sich folgende Hypothesen:

- H₀: Die STN-THS hat langfristig keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- H₁: Die STN-THS hat langfristig einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Um den langfristigen Verlauf besser beurteilen zu können, werden neben den Fünfjahresdaten auch Einjahresdaten berichtet. Zudem werden die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe, die eine standardisierte Medikamententherapie erhalten hat, verglichen.

3. Material und Methoden

3.1 Studienregister

Diese Arbeit basiert auf der „Non-motor International Longitudinal Study“ (NILS). NILS erfolgt im Rahmen der „Non-Motor Parkinson’s Disease Study Group“ der “International Parkinson’s Disease and Movement Disorder Society” und umfasst vier Studienarme: Tiefe Hirnstimulation, Intraejunale Levodopa-Infusionstherapie, Subkutane Apomorphin-Infusionstherapie und Konventionelle Pharmakotherapie. Das deutsche Register klinischer Studien listet die Studie unter der Identifikationsnummer: DRKS00006735.⁵³

3.2 Ethik

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki geplant und entsprechend durchgeführt. Der Weltärztebund hat im Rahmen der Deklaration ethische Grundsätze entwickelt, die in der medizinischen Forschung als Leitfaden gelten. Die Deklaration wurde erstmals im Jahr 1964 verabschiedet und seither mehrmals revidiert.⁵⁴ Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln genehmigt und wird unter der Studiennummer 12-145 geführt. Die Patienten wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über die Ziele, Methoden und Bedeutsamkeit der Studie sowie über ihr Widerrufsrecht aufgeklärt. Die teilnehmenden Patienten gaben nach einer ausführlichen Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis.

3.3 Studiendesign

Die Studie ist eine laufende, prospektive, offene, internationale, multizentrische und kontrollierte Längsschnittstudie. Sie befindet sich noch in der Durchführung und die Datenbank wird weiterhin ergänzt. Sowohl die Untersucher als auch die Patienten waren über die zugrundeliegende Behandlung informiert. Mehrere Zentren beteiligten sich an der Datenerhebung, unter anderem in Deutschland und im Vereinigten Königreich.

3.3.1. Studienarme

Die Analysen umfassten folgende Studienarme:

1. Tiefe Hirnstimulation
2. Konventionelle Pharmakotherapie

Die Patienten in der Gruppe der konventionellen Pharmakotherapie erhielten keine invasive Intervention.

3.3.2. Endpunkte

Der primäre Endpunkt umfasste die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ) bei Patienten mit PK. Die sekundären Endpunkte umfassten die Erhebung der Motorik, der Aktivitäten des täglichen Lebens, der motorischen Komplikationen, der LEDD sowie der elektrischen Gesamtenergie (TEED).

3.3.3. Follow-up

Nach Einschluss der Patienten, dies entspricht der Baseline, wurden diese erneut nach einem Jahr und nach fünf Jahren befragt und untersucht. Wenn eine THS geplant war, erfolgte die Baseline-Erhebung noch vor der Intervention. Die Daten wurden unter Medikamenteneinfluss, im Folgenden bezeichnet als MedON, und bei erfolgter THS zusätzlich unter Stimulationseinfluss, im Folgenden bezeichnet als StimON, erhoben.

3.4 Teilnehmer

Das Haupteinschlusskriterium war die Diagnosestellung entsprechend der „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“.³⁰ Des Weiteren war ein Mindestalter von 18 Jahren erforderlich. Die Teilnahme stand allen Geschlechtern offen. Ausschlusskriterien waren die Diagnose eines atypischen Parkinson-Syndroms, klinisch relevante neuropsychologische Defizite oder weniger als 25 Punkte im Mini-Mental-Status-Test (MMST). Zudem wurden Personen ausgeschlossen, die einwilligungsunfähig waren oder zu große Sprachbarrieren aufwiesen. Im Folgenden werden die Diagnosestellung und die Patientenzuteilung beschrieben.

3.4.1. Diagnosestellung

In der NILS-Studie sowie in vielen weiteren Studien wird die Diagnose mithilfe des dreistufigen Algorithmus der „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“ gestellt.^{15,30} Die erste Stufe umfasst die Diagnose eines Parkinson-Syndroms. Dazu muss Bradykinesie in Kombination mit Rigor, Ruhetremor und / oder posturale Instabilität vorliegen. Nach den UK Brain Bank-Kriterien bezeichnet Bradykinesie eine Verlangsamung der willkürlichen Bewegungsinitiierung, die zusätzlich mit einer progressiven Amplituden- und Geschwindigkeitsabnahme bei repetitiven Bewegungen einhergeht.³⁰ Der Ruhetremor wird wie in den MDS Kriterien³¹ als Tremor der ruhenden Extremität mit 4-6 Hz definiert. Die

posturale Instabilität darf nicht durch primär visuelle, zerebelläre, vestibuläre oder propriozeptive Dysfunktionen verursacht sein. Die zweite Stufe beschreibt die Ausschlusskriterien der Diagnose. Die Ausschlusskriterien umfassen anamnestisch erfasste Schlaganfälle, Kopfverletzungen oder Enzephalitiden.³⁰ Des Weiteren gehören „okulogyre Krisen, neuroleptische Therapie zu Beginn der Symptomatik, mehr als ein betroffener Verwandter, anhaltende Remission, streng einseitige Symptome nach 3 Jahren, supranukleäre Blickparese, Kleinhirnzeichen, frühe schwere autonome Beteiligung, frühe schwere Demenz mit Störungen des Gedächtnisses, der Sprache und des Verhaltens, Babinski-Zeichen, Vorliegen eines Hirntumors oder eines kommunizierenden Hydrozephalus in der CT, Nichtansprechen auf hohe Dosen Levodopa (wenn Malabsorption ausgeschlossen) oder 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Exposition“³⁰ zu den Ausschlusskriterien. Die letzte Stufe umfasst unterstützende Kriterien, wovon mindestens drei vorliegen müssen. Zu den supportiven Kriterien gehören: klinischer Verlauf von mindestens zehn Jahren, einseitiger Symptombeginn, persistierende Asymmetrie mit Betonung der Seite des Symptombeginns, Ruhetremor, fortschreitende Erkrankung, Levodopa-Ansprechen, schwere Levodopa-induzierte Dyskinesien und anhaltendes Levodopa-Ansprechen.³⁰

3.4.2. STN-THS-Gruppe

In diesen Analysen wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die ihre THS im Zielgebiet des STN erhielten. Die Patienten wurden für die THS entsprechend der internationalen Richtlinien der „International Parkinson and Movement Disorder Society“^{55,56} ausgewählt. Die Entscheidung für den Einsatz der THS wurde nach umfassenden, multidisziplinären Untersuchungen durch Spezialisten auf dem Gebiet der Bewegungsstörungen, stereotaktischen Neurochirurgen, Neuropsychologen und Psychiatern getroffen. Voraussetzungen für die stereotaktische Operation waren neben der Diagnosestellung entsprechend der UK Brain Bank-Kriterien eine mehr als 30-prozentige Verbesserung der motorischen Symptome nach dem Levodopa-Test im motorischen Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Zudem durften keine klinisch relevanten kognitiven Beeinträchtigungen, anhaltenden schweren psychiatrischen Erkrankungen, schweren Hirnatrophien oder Kontraindikationen für den chirurgischen Eingriff vorliegen. Zusätzlich zur STN-THS wurde bei Bedarf eine medikamentöse Therapie nach entsprechenden Anpassungen fortgesetzt.

3.4.3. MED-Gruppe

Um die Vergleichbarkeit zwischen der STN-THS-Gruppe und der MED-Gruppe zu gewährleisten, waren in dieser Arbeit ausschließlich Patienten in der MED-Gruppe, die an

einer fortgeschrittenen PK mit Dyskinesien, Wirkfluktuationen oder medikamentenrefraktärem Tremor litten. Diese Patienten hätten potenziell zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eine THS erhalten können. Allerdings haben sie sich aus verschiedenen Gründen, z. B. Alter, Krankheitsdauer oder persönliche Gründe, für eine konventionelle Pharmakotherapie⁵⁷ entschieden.

3.4.4. Wechsel des Therapieregimes

Prinzipiell war es beiden Gruppen möglich ihre Therapiestrategie zu ändern. Die STN-THS-Gruppe konnte jederzeit die Stimulation beenden und die MED-Gruppe konnte sich jederzeit für eine invasive Therapie entscheiden. Patienten, die sich für einen Wechsel der Therapie entschieden, wurden bei diesen Auswertungen nicht berücksichtigt.

3.5 Studiendurchführung

Die Befragungen und Untersuchungen am Standort Köln fanden in den Räumlichkeiten der Neurologie der Uniklinik Köln statt. Teilweise mussten im Zeitraum der COVID-19-Pandemie aufgrund von Kontaktbeschränkungen Befragungen telefonisch durchgeführt werden. Alle Daten wurden aus Datenschutzgründen pseudonymisiert erhoben. Die Pseudonymisierung erfolgt durch eine mehrstellige Zahlen- und Buchstabenkombination.

Nachfolgend werden die Skalen beschrieben, die für den Studieneinschluss sowie für die Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit von Relevanz waren. Zudem werden die demographischen Daten sowie klinische Informationen, die nur im Rahmen der Baseline erhoben wurden, dargestellt.

3.5.1. Demographische Daten und Krankheitsgeschichte zur Baseline

Zur Baseline, dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses, wurden einmalig demographische Daten sowie klinische Informationen erhoben. Im Rahmen der demographischen Datenerhebung wurden das Geburtsdatum, das Alter, das Geschlecht, der Familienstand, die berufliche Tätigkeit, der Ausbildungsstand sowie die gesamte Ausbildungsdauer erfasst. Des Weiteren wurden die Krankheitsgeschichte, d. h. das Alter bei Diagnose und der Zeitpunkt der Erstmanifestation, erfasst.

3.5.2. Pharmakotherapie und Stimulationsparameter

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde die aktuelle Medikation dokumentiert. Diese wurde für die Berechnung der LEDD benötigt. Bei Patienten, die eine STN-THS erhielten, wurden

zudem die gegenwärtigen Stimulationsparameter zur Berechnung der elektrischen Gesamtenergie erfasst.

3.5.3. UPDRS

Die UPDRS wurde erstmals im Jahr 1987 von Fahn, Elton und weiteren Mitgliedern des UPDRS-Komitees veröffentlicht.⁵⁸ Sie erfasst verschiedene Aspekte der PK und ist aufgrund ihrer Vielseitigkeit fester Bestandteil vieler Studien.⁵⁹

Die UPDRS gliedert sich in vier Abschnitte, die jeweils eine unterschiedliche Anzahl von Items umfassen, die in Klammern hinter den jeweiligen Abschnitten angegeben sind.

- | | | |
|---|-------------|-------|
| 1. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung | ≙ UPDRS I | (4) |
| 2. Aktivitäten des täglichen Lebens | ≙ UPDRS II | (13) |
| 3. Motorische Untersuchung | ≙ UPDRS III | (14) |
| 4. Komplikationen der Behandlung | ≙ UPDRS IV | (11). |

Jedes Item, mit Ausnahme von sieben Items in Teil IV, kann mit einer Punktzahl von 0 bis 4 bewertet werden. 0 entspricht einem normalen Zustand und 4 entspricht einer schweren Ausprägung der Symptomatik. Die sieben Items aus Teil IV sind geschlossene Fragen, die nur mit „Ja“, entspricht einem Punkt, und „Nein“, entspricht null Punkten, beantwortet werden können. Es können insgesamt zwischen 0 und 199 Punkte erreicht werden. Dabei liegt die maximale Punktzahl für Teil I bei 16, für Teil II bei 52, für Teil III bei 108 und für Teil IV bei 23.⁵⁸

In der NILS-Studie wurde UPDRS III genutzt, um eine Therapieentscheidung im Rahmen der THS zu treffen. Sie wird in den Ergebnissen aufgeführt, um die Daten besser interpretieren und vergleichen zu können. Die UPDRS III umfasst die motorische Bewertung von Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhetremor, Aktions- oder Haltungstremor der Hände, Rigidität, Fingerklopfen, Handbewegungen, rasch wechselnden Bewegungen der Hände, Beweglichkeit der Beine, Aufstehen vom Stuhl, Haltung, Gang, Haltungsverstabilität sowie Bradykinese und Hypokinese des Körpers. Die Bewertung der Items Ruhetremor, Aktions- und Haltungstremor der Hände, Rigidität, Fingerklopfen, Handbewegungen, rasch wechselnde Bewegungen der Hände und Beweglichkeit der Beine erfolgt getrennt für jede Seite. Zusätzlich wird der Ruhetremor separat für Kopf, Hände und Füße bewertet, während die Rigidität in eine separate Beurteilung von Nacken, oberen und unteren Extremitäten unterteilt wird.⁵⁸

3.5.4. SCOPA-Motor-Skala

Die UPDRS wurde in der Vergangenheit aufgrund verschiedener Aspekte kritisiert, z. B. Zeitaufwand bei der Erhebung, ungenügende Reliabilität und Redundanz. Aufgrund der Kritik wurde die Short Parkinson's Evaluation Scale (SPES) / Scales for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA) entwickelt. Sie ist Teil des SCOPA-Forschungsprojektes, indem verschiedene kurze und praktische Skalen konzipiert werden.⁶⁰ Die Skala ist konsistent, valide und nimmt weniger Zeit in Anspruch. Des Weiteren liegt eine hohe Korrelation zu den entsprechenden UPDRS-Abschnitten vor. In dieser Arbeit wird aus Gründen der Klarheit die Abkürzung SCOPA-M für die gesamte Skala verwendet.⁶¹

SCOPA-M besteht aus drei Teilen, die eine unterschiedliche Anzahl an Items aufweisen. In den Klammern ist die Anzahl der enthaltenen Items notiert:

- | | | |
|-------------------------------------|-----------|------|
| 1. Motorische Evaluation | ≅ SCOPA-A | (10) |
| 2. Aktivitäten des täglichen Lebens | ≅ SCOPA-B | (7) |
| 3. Motorische Komplikationen | ≅ SCOPA-C | (4). |

Jedes Item kann mit einer Punktzahl von 0 bis maximal 3 bewertet werden. 0 entspricht einem normalen Zustand und 3 entspricht einer schweren Symptomatik. Die Gesamtpunktzahl kann von 0 bis maximal 75 reichen. SCOPA-A bewertet Ruhetremor, posturalen Tremor, schnell wechselnde Bewegungen der Hände, Rigor, Aufstehen vom Stuhl, Posturale Instabilität, Gang, Sprache, Freezing und Schlucken. In diesem Teil kann eine maximale Punktzahl von 42 erreicht werden. Die ersten vier Items werden seitengetrennt beurteilt, sodass jeweils eine Punktzahl für die rechte Seite und eine für die linke Seite resultiert. Der Ruhetremor und posturale Tremor werden nur an den oberen Extremitäten erfasst, da sie dort in der Regel stärker ausgeprägt sind als in den unteren Extremitäten. Um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, ist jeder Punkt an eine Amplitudenhöhe in Zentimetern geknüpft. Auch der Rigor wird ausschließlich an den oberen Extremitäten geprüft. Die Items neun, Freezing, und zehn, Schlucken, werden anders als die Items zuvor anamnestisch erfasst. SCOPA-B bewertet Sprache, d. h. wie gut andere den Patienten verstehen, Essen, Ankleiden, Hygiene, Wechsel der Position im Bett, im Stuhl oder stehend, Gehen und Handschrift. Die maximal zu erreichende Punktzahl in der SCOPA-B ist 21. SCOPA-C bewertet, wie lange und wie stark motorische Komplikationen auftreten. Dazu werden sowohl die Dauer als auch die Schwere von Dyskinesien und motorischen Wirkfluktuationen separat erfasst. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 12.⁶⁰

3.5.5. MMST

Der Mini-Mental-Status-Test wurde 1975 von Folstein et al. entworfen. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es nur umfangreiche Tests, die einen hohen Zeitaufwand erforderten. Aus diesem Grund wurde dieser kürzere Test entwickelt, der den Schweregrad kognitiver Defizite bewertet.⁶²

Der MMST ist in fünf Abschnitte unterteilt, die verschiedene kognitive Eigenschaften prüfen. Der erste Teil prüft die zeitliche und räumliche Orientierung. Der zweite Teil untersucht die Merkfähigkeit. Der Patient soll sich drei Wörter merken und diese direkt im Anschluss wiederholen. Der dritte Teil bewertet die Aufmerksamkeits- und Rechenfähigkeit. Der Patient soll dazu von 100 in Siebener-Schritten rückwärts zählen und ein fünf Buchstaben langes Wort rückwärts buchstabieren. Im vierten Abschnitt wird die Erinnerungsfähigkeit überprüft, indem die zuvor genannten Wörter aus dem Merkfähigkeitsabschnitt wiederholt werden. Zum Abschluss erfolgt die Überprüfung der Sprache, des Verständnisses und der visuo-konstruktiven Fähigkeiten durch sechs Aufgaben. Der Patient wird aufgefordert, Gegenstände zu benennen und einen Ausdruck zu wiederholen. Anschließend soll er einen dreiteiligen Befehl ausführen. Danach schreibt der Untersucher eine Aufforderung auf ein Blatt. Der Patient soll die Aufforderung lesen und ausführen. Im Anschluss soll der Patient einen sinnvollen Satz notieren. Zum Schluss soll er zwei überschneidende Fünfecke abzeichnen. Es können 0 bis 30 Punkte erzielt werden, wobei 30 Punkte den besten kognitiven Status darstellen.⁶²

Im Rahmen der NILS-Studie wurden Patienten mit einem MMST von unter 25 ausgeschlossen. Die Version des MMST, die in dieser Studie genutzt wurde, enthält lediglich neun Items im Bereich Orientierung, wohingegen die Version nach Folstein aus zehn Items besteht. In der Domäne Benennen sollen nach Folstein zwei Gegenstände benannt werden. In der Version, die in dieser Arbeit genutzt wurde, waren es drei Gegenstände. Die maximal zu erreichende Punktzahl ist in beiden Versionen gleich.

3.5.6. PDQ-8

Der PDQ-8 stellt eine verkürzte Form des PDQ-39 dar.⁶³ Beide Fragebögen dienen der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit PK.^{63,64} Eine Arbeitsgruppe der MDS empfiehlt beide Formen des PDQ, also sowohl den PDQ-8 als auch den PDQ-39, zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit PK.⁶⁵

Der PDQ-8 besteht wie der PDQ-39 aus acht Domänen, wobei jede Domäne ein Item enthält, welches auch im PDQ-39 erfasst wird. Die Zusammenstellung der Items für den PDQ-8 basiert auf Korrelationen zwischen den Items und der zugehörigen Domäne. Aus jeder Domäne wurde

stellvertretend für diese das Item mit der höchsten Korrelation zur Domäne ausgewählt.⁶³
 Folgende Domänen werden von beiden Versionen des PDQ abgedeckt:

1. Mobilität	(10)	→	[1]
2. Aktivitäten des täglichen Lebens	(6)	→	[1]
3. Emotionales Wohlbefinden	(6)	→	[1]
4. Soziale Unterstützung	(3)	→	[1]
5. Kognition	(4)	→	[1]
6. Kommunikation	(3)	→	[1]
7. Körperliche Beschwerden	(3)	→	[1]
8. Stigmatisierung	(4)	→	[1].

In den runden Klammern ist die Anzahl der Items im PDQ-39 dargestellt. Die eckigen Klammern erfassen die Anzahl der Items im PDQ-8.⁶³ Jedes Item kann vom Patienten mit einer der folgenden fünf Optionen beantwortet werden: niemals, selten, manchmal, häufig und immer / kann ich überhaupt nicht. In der Auswertung entspricht „niemals“ 0 Punkten und „immer / kann ich überhaupt nicht“ 4 Punkten. Die Antwort soll sich dabei auf das Befinden im letzten Monat beziehen.⁶⁴ Somit kann beim PDQ-8 eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 32 Punkten erzielt werden. 0 entspricht dabei keiner Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und 32 der maximalen Einschränkung. Aus der Gesamtpunktzahl kann daraufhin der PDQ-8 Summary Index (SI) berechnet werden:

$$\begin{aligned}
 \text{PDQ-8-SI} &= \frac{\text{Gesamtpunktzahl}}{\text{Maximale Punktzahl pro Item} \cdot \text{Anzahl der Domänen}} \cdot 100 \\
 &= \frac{\text{Gesamtpunktzahl}}{32} \cdot 100
 \end{aligned}$$

Der PDQ-8-SI reicht von 0 bis 100 und fasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität in einer Zahl zusammen, wobei 0 einer hohen und 100 einer niedrigen Lebensqualität entspricht.⁶³

3.6 Berechnungen

Die Berechnungen dieser Arbeit basieren auf der Veröffentlichung „Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial“ im JAMA Network Open.⁶⁶

3.6.1. LEDD

Die pharmakologische Therapie der PK ist vielseitig und besteht, wie unter 2.7.1 schon verdeutlicht, aus verschiedenen Wirkstoffklassen, die mitunter auch kombiniert werden. Um die Wirkstoffe miteinander vergleichen zu können, wurden Levodopa-Äquivalenzdosen bestimmt. Die Levodopa-Äquivalenzdosis (LED), wie von Tomlinson et al. definiert, ist die Dosis eines Medikaments, die eine vergleichbare Symptomkontrolle erreicht wie 100 mg Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer. Die in Tabelle 2 dargestellten Umrechnungsfaktoren basieren auf der Arbeit von Jost et al.⁶⁷

Tabelle 2: Umrechnungsfaktoren zur Berechnung der LEDD

Wirkstoff	Umrechnungsfaktor
Levodopa	
• Levodopa	• 1,00
• Dual-Release Levodopa	• 0,85
• Retardiertes Levodopa	• 0,75
• ER Levodopa	• 0,5
• Inhalatives Levodopa	• 0,69
• Levodopa/Carbidopa-Intestinalgel	• 1,11(Morgen-, Erhaltungs- und Extradosis)
• Levodopa/Carbidopa/Entacapon-Intestinalgel	• 1,11 (Morgendosis) • 1,46 (Erhaltungs- und Extradosis)
• Foslevodopa/Foscarbidopa subkutan	• 0,75
COMT-Hemmer	
• Entacapon	• Levodopa _{gesamt} x 0,33*
• Opicapon	• Levodopa _{gesamt} x 0,50*
• Tolcapon	• Levodopa _{gesamt} x 0,50*
Non-ergoline Dopaminagonisten	
• Apomorphinhydrochlorid subkutan	• 10
• Apomorphinhydrochlorid sublingual	• 1,5
• Pramipexol IR/ER	• 100 (Salz), 142,86 (Base)
• Ropinirol	• 20
• Rotigotin	• 30,3
• Piribedil	• 1
Ergoline Dopaminagonisten	

• Lisurid	• 100
• Bromocriptin	• 10
• Pergolid	• 100
• Cabergolin	• 66,67
• Dihydroergocryptin	• 5
MAO-B-Hemmer	
• Selegilin (oral)	• 10
• Selegilin (sublingual)	• 80
• Rasagilin	• 100
• Safinamid	• LED = 150 mg**
NMDA-Rezeptor-Antagonist	
• Amantadinhydrochlorid IR	• 1
• Amantadinhydrochlorid ER	• 1,25
• Amantadinhydrochlorid IR/ER	• 1
Weitere	
• Zonisamid	• LED = 100 mg**
• Trihexyphenidyl	• LED = 100 mg
• Istradefyllin	• Levodopa _{gesamt} x 0,2***

Abkürzungen: COMT = Catechol-O-Methyltransferase, ER = extended release, IR = immediate release, LED = Levodopa-Äquivalenzdosis, LEDD = tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis, MAO = Monoaminoxidase, NMDA = N-Methyl-D-Aspartat.

*Die Äquivalenzdosis für COMT-Hemmer wird berechnet, indem Levodopa_{gesamt}, d. h. die Summe aller Äquivalenzdosen der Wirkstoffklasse Levodopa, ermittelt wird. Daraufhin wird dieser Wert mit dem Umrechnungsfaktor multipliziert. Das Ergebnis wird auf die LEDD addiert.

**Die Vereinheitlichung gilt für Safinamid 50 mg/d und 100 mg/d bzw. Zonisamid 25 mg/d und 50 mg/d.

*** Levodopa_{gesamt} einschließlich der COMT-Hemmer wird mit 0,2 multipliziert. Dieser Wert wird auf die LEDD addiert.

Eigene Darstellung, adaptiert nach Tabelle 3: Protocol for levodopa equivalency conversions for antiparkinsonian drugs von Stefanie T. Jost, Marie-Ann Kaldenbach, et al., Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals, Copyright (2023) John Wiley and Sons, erschienen in Movement Disorders.⁶⁷ Erlaubnis vorhanden.

Die LEDD berechnet sich aus den Äquivalenzdosen für alle Medikamente, die über den Tag eingenommen werden. Dazu wird die Tagesdosis des entsprechenden Wirkstoffs mit dem zugehörigen Umrechnungsfaktor multipliziert. Es gilt, die unter Tabelle 2 genannten Besonderheiten für COMT-Hemmer, Istradefyllin, Safinamid, Trihexyphenidyl und Zonisamid

zu beachten. Die resultierenden Äquivalenzdosen werden addiert, um die gesamte LEDD zu erhalten.

3.6.2. TEED

Die TEED, die von einem elektrischen System abgegeben wird, in diesem Fall durch die STN-THS, ist durch die Systemimpedanz und programmierte Stimulationsparameter bestimmt. Um den größten klinischen Nutzen durch die invasive Therapie zu erhalten, soll die THS optimal eingestellt sein und die TEED möglichst niedrig sein. Dadurch werden stimulationsbedingte Nebenwirkungen reduziert und die Batteriedauer verlängert. In dieser Arbeit wurde die TEED nach der etablierten Methode von Koss et al. berechnet:⁶⁸

$$TEED_{1\text{Sekunde}} = \frac{\text{Spannung}^2 \cdot \text{Frequenz} \cdot \text{Impulsdauer}}{\text{Impedanz}} \cdot 1 \text{ Sekunde}$$

Für die Berechnungen wurde eine Standardimpedanz von 1000 Ω verwendet.⁶⁹

3.6.3. Statistische Analysen

Die statistischen Analysen erfolgten mit SPSS Statistics. Das Propensity Score Matching und der Großteil der Berechnungen wurden mit SPSS Statistics Version 25 durchgeführt. Weitere Berechnungen wurden mit SPSS Statistics Version 28 durchgeführt.

Propensity Score Matching

In dieser Arbeit wurde das Propensity Score Matching für SPSS in der Version 3.04 durchgeführt, um Baseline-Unterschiede zwischen der STN-THS-Gruppe und der MED-Gruppe zu berücksichtigen.⁷⁰ Der Propensity Score ist eine bedingte Wahrscheinlichkeit, die aus den Baseline-Daten berechnet wird.⁷¹ Das Matching erfolgte mit folgenden Kovariablen: Alter, Krankheitsdauer seit der Diagnose, LEDD und SCOPA-M bei der Baseline. Jedem Patienten aus der STN-THS-Gruppe wurde ein Patient aus der MED-Gruppe zugeteilt. Es lag somit ein Verhältnis von 1:1 vor.⁷¹ Das Matching erfolgte ohne Zurücklegen, das heißt, dass jeder Patient nur einmal gepaart wurde.⁷⁰ Es wurden Patienten miteinander gepaart, die einen ähnlichen Propensity Score besaßen. Dies wird auch als „nearest neighbor“ Matching bezeichnet. Es wurde ein Caliper von 0,3 gewählt. Der Caliper drückt aus, wie viel Diskrepanz maximal zwischen den Propensity Scores eines Paares liegen darf.⁷¹ Die Balance der Kovariablen wurde basierend auf Cohens Effektstärke $|d| < 0,25$ überprüft.⁷²

Tests

Der Shapiro-Wilk-Test wurde verwendet, um die Annahme der Normalverteilung zu prüfen. Zusätzlich wurden die zugehörigen Histogramme gesichtet. Um die Unterschiede der Baseline-Ergebnisse zwischen der STN-THS-Gruppe und der MED-Gruppe zu analysieren, wurden der Chi-Quadrat-Test, der Mann-Whitney-U-Test und der ungepaarte t-Test genutzt. Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, wenn binäre Variablen vorlagen. Für stetige Variablen kamen der Mann-Whitney-U-Test oder der ungepaarte t-Test zum Einsatz. Der ungepaarte t-Test wurde angewendet, wenn die entsprechenden parametrischen Kriterien erfüllt wurden.

Um die Unterschiede innerhalb der STN-THS-Gruppe und der MED-Gruppe zwischen der Baseline und den beiden Follow-Up-Zeitpunkten zu bestimmen, wurden entweder der Friedman-Test oder Varianzanalysen bei Messwiederholung, wenn die entsprechenden parametrischen Kriterien erfüllt wurden, durchgeführt. Die Benjamini-Hochberg-Prozedur wurde aufgrund der multiplen Testungen angewendet, um das Signifikanzniveau zu korrigieren. Die Signifikanzschwelle wurde für jeden p-Wert bei $p < 0,05$ festgelegt. Dabei handelte es sich um zweiseitige p-Werte. Post-hoc wurden die Ergebnisse zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test oder gepaartem t-Test untersucht. Außerdem wurden die Änderungswerte von der Baseline und dem fünf Jahres Follow-up zwischen der STN-THS-Gruppe und der MED-Gruppe mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests bzw. des ungepaarten t-Tests untersucht. Der Änderungswert wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Änderungswert} = \text{Testergebnis}_{\text{Baseline}} - \text{Testergebnis}_{\text{Follow-Up}}$$

Um die klinische Relevanz zu bestimmen, wurden des Weiteren relative Änderungen und Effektstärken nach Cohen⁷³ für Analysen innerhalb einer Gruppe bestimmt. Cohens Effektstärken wurden bei Analysen zwischen der STN-THS-Gruppe und MED-Gruppe nach der Methode von Morris für Prä-Post-Kontrollgruppen-Designs bestimmt.⁷⁴

Nachfolgend sind die entsprechenden Formeln dargestellt, wobei aus Gründen der Klarheit folgende Abkürzungen verwendet werden:

μ \triangleq Mittelwert

σ \triangleq Standardabweichung

FU \triangleq Follow-up

BL \triangleq Baseline

THS \triangleq STN-THS-Gruppe bzw. -Subkohorte

MED \triangleq MED-Gruppe bzw. -Subkohorte

n \triangleq Stichprobengröße

Relative Änderungen wurden mit folgender Formel ermittelt:

$$\text{relative Änderung} = \frac{\mu_{BL} - \mu_{FU}}{\mu_{BL}} \cdot 100 \%$$

Cohens Effektstärke für die Analysen innerhalb der Gruppe wurde mit folgender Formel berechnet:

$$d_{\text{innerhalb der Gruppe}} = \frac{\mu_{BL} - \mu_{FU}}{\sigma_{BL}}$$

Cohens Effektstärke für Analysen zwischen den Gruppen wurde mit folgender Formel nach Morris berechnet:

$$d_{\text{zwischen den Gruppen}} = \frac{(\mu_{FU} - \mu_{BL})_{THS} - (\mu_{FU} - \mu_{BL})_{MED}}{\sigma_{BL, \text{gepooit}}}$$
$$\sigma_{BL, \text{gepooit}} = \sqrt{\frac{(n_{BL, THS} - 1) \cdot \sigma_{BL, THS}^2 + (n_{BL, MED} - 1) \cdot \sigma_{BL, MED}^2}{n_{BL, THS} + n_{BL, MED} - 2}}$$

Um Fehler auf ein Minimum zu reduzieren, wurden die Berechnungen für Cohens Effektstärken zwischen den Gruppen mit Psychometrica durchgeführt.⁷⁵

Für die Effektstärken gilt, dass $0,20 \leq d < 0,50$ einen kleinen Effekt, $0,50 \leq d < 0,80$ einen moderaten Effekt und $d \geq 0,80$ einen großen Effekt darstellt.⁷³

Korrelationen

Die Beziehung zwischen den Änderungswerten von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up wurden mittels Spearman-Korrelationen bestimmt.

3.7 Abbildungen

Sämtliche Abbildungen dieser Arbeit wurden mit dem Vektorgrafik-Zeichenprogramm Inkscape Version 1.1.2 erstellt.

4. Ergebnisse

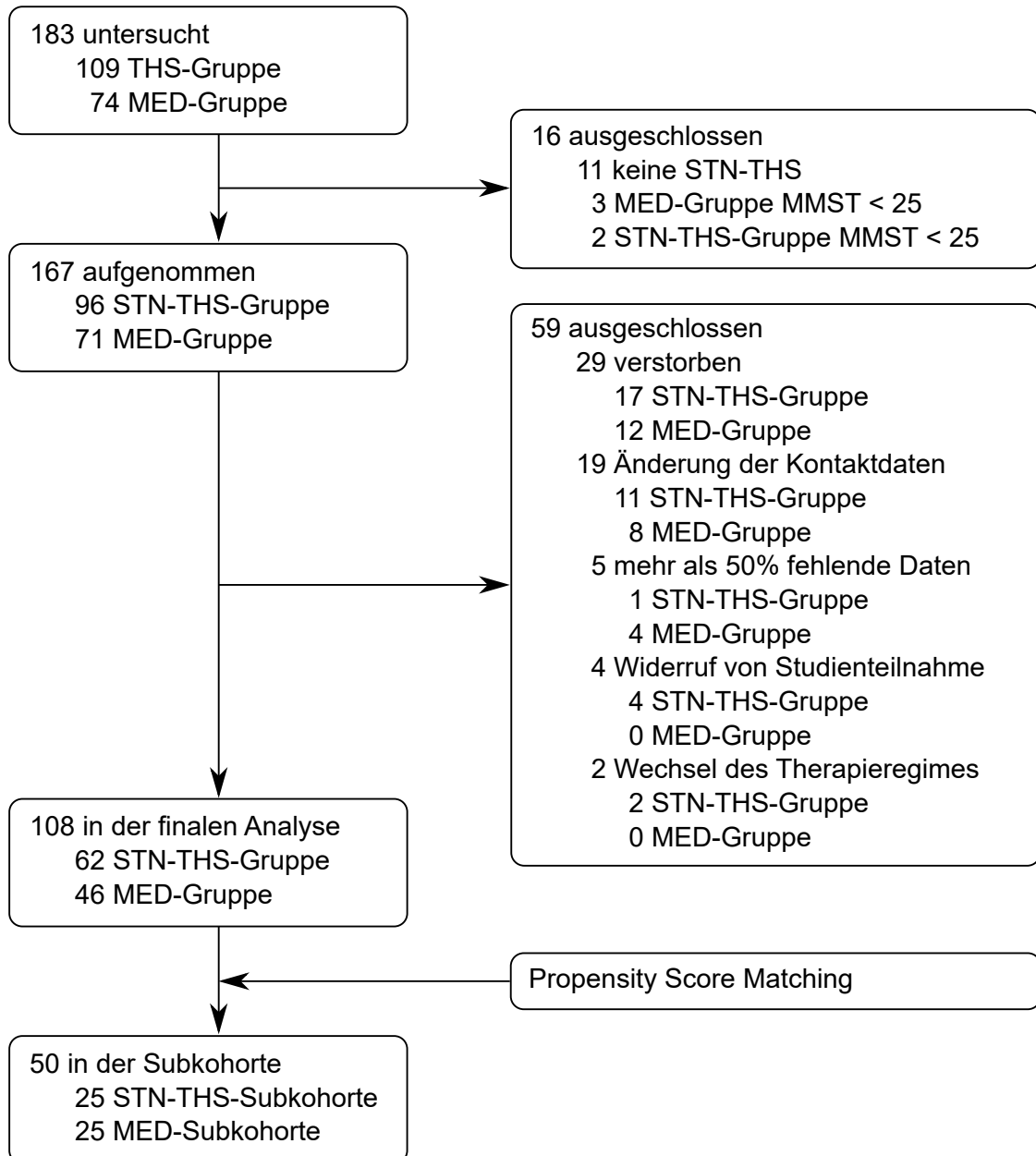
Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen dargestellt. Neben der Patientenauswahl für die Analysen werden die Patientencharakteristika vor und nach dem Propensity Score Matching zur Baseline aufgeführt. Im Anschluss werden die Ergebnisse der gematchten Subkohorte beschrieben. Für die anschließende Diskussion bilden vor allem die Daten der gematchten Subkohorte die Grundlage, da, wie unter 3.6.3 beschrieben, das Propensity Score Matching eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ermöglicht. Die Ergebnisse der Originalkohorte sind zur Vollständigkeit im Anhang aufgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf den Analysen in der Veröffentlichung „Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial“ im JAMA Network Open.⁶⁶

4.1 Teilnehmeranzahl

Es wurden 183 Patienten auf ihre Eignung zum Einschluss untersucht. 109 dieser Patienten waren dem THS-Arm der Studie zuzuordnen und die restlichen 74 Patienten waren dem Arm der konventionellen Pharmakotherapie zuzuordnen. Von diesen 183 Patienten wurden elf aus der THS-Gruppe ausgeschlossen, da in dieser Arbeit lediglich Patienten berücksichtigt wurden, die eine THS im Zielgebiet des STN besaßen. Aufgrund eines MMST-Ergebnisses von <25 wurden insgesamt fünf weitere Patienten ausgeschlossen. Drei dieser fünf Patienten waren aus der STN-THS-Gruppe und zwei aus der MED-Gruppe. Von den verbliebenen 167 Patienten konnten 59 Patienten nicht langfristig befragt und untersucht werden und wurden daher ebenfalls aus der finalen Berechnung ausgeschlossen. Von diesen 59 Patienten sind 29 verstorben, davon 17 in der STN-THS-Gruppe und zwölf in der MED-Gruppe. 19 Patienten konnten aufgrund von geänderten Kontaktdaten nicht mehr erreicht werden. Elf dieser Patienten stammen aus der STN-THS-Gruppe und acht aus der MED-Gruppe. Fünf weitere Patienten wurden ausgeschlossen, da mindestens 50 % der Testbatterie zur Baseline oder zum Follow-up fehlten. Vier Patienten waren der MED-Gruppe zuzuordnen und einer der STN-THS-Gruppe. Weitere vier Patienten wurden aus den finalen Berechnungen ausgeschlossen, da sie von ihrem Widerrufsrecht Gebrauch machten. Alle vier Patienten waren der STN-THS-Gruppe zuzuordnen. Zwei Patienten aus der STN-THS-Gruppe wechselten zu einer medikamentösen Therapie, da es zur Explantation aufgrund einer Geräteinfektion kam, weshalb diese ebenfalls ausgeschlossen wurden. Somit konnten schlussendlich 108 Patienten in der finalen Analyse berücksichtigt werden. Davon waren 62 der STN-THS-Gruppe und 46 der MED-Gruppe zuzuordnen. Durch das Propensity Score Matching entstand eine Subkohorte von 50 Patienten, wobei jeweils 25 Patienten in jeder

Subkohorte entsprechend einem Verhältnis von 1:1 zugeteilt waren. Das Schema zur Patientenauswahl ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Patientenauswahl



Eigene Darstellung, adaptiert nach Abbildung 1: Patient Selection and Data Acquisition von Stefanie T. Jost, Salima Aloui, Julian Evans, et al., Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial, Copyright (2024), erschienen in JAMA Network Open.⁶⁶ Erlaubnis nicht erforderlich.

4.2 Patientencharakteristika zur Baseline

Tabelle 3 und Tabelle 4 stellen die Patientencharakteristika zur Baseline dar. In der Originalkohorte befanden sich 108 Patienten. 62 Patienten waren in der STN-THS-Gruppe, wovon 25 weiblich (40,3 %) und 37 (59,7 %) männlich waren. Sie waren durchschnittlich 62,6

Jahre alt ($\sigma = 7,7$). Der Median der Krankheitsdauer lag bei 10,4 Jahren (IQR = 6,8 - 13,7). In der MED-Gruppe waren 46 Patienten, wovon 17 weiblich (37 %) und 29 (63 %) männlich waren. Das Alter betrug durchschnittlich 65,2 Jahre ($\sigma = 8,8$) und der Median der Krankheitsdauer lag bei 5,7 Jahren (IQR = 4,0 - 7,4). Die Krankheitsdauer in der STN-THS-Gruppe war signifikant höher als in der MED-Gruppe. Des Weiteren hatten die Patienten in der STN-THS-Gruppe signifikant schlechtere Ergebnisse in den Bereichen PDQ-8-SI, SCOPA-M, SCOPA-C und LEDD. Der PDQ-8-SI betrug in der STN-THS-Gruppe durchschnittlich 31,8 ($\sigma = 14,5$) und in der MED-Gruppe 21,3 ($\sigma = 15,5$). Die SCOPA-M lag im Mittel in der STN-THS-Gruppe bei 22,8 ($\sigma = 8,4$) und in der MED-Gruppe bei 19,5 ($\sigma = 8,5$). Der Median für die SCOPA-C war in der STN-THS-Gruppe 4,0 (IQR = 2,0 - 7,0) und in der MED-Gruppe 2,0 (IQR = 2,0 - 4,0). Der Durchschnittswert der LEDD betrug in der STN-THS-Gruppe 1153,6 ($\sigma = 534,1$) und in der MED-Gruppe 694,7 ($\sigma = 383,4$).

Das Propensity Score Matching erzeugte eine Subkohorte von insgesamt 50 Patienten, wovon jeweils 25 Patienten in der STN-THS-Subkohorte und 25 in der MED-Subkohorte waren. In der STN-THS-Subkohorte waren 9 (36 %) Personen weiblich und 16 männlich (64 %). Ihr Durchschnittsalter betrug 64,8 Jahre ($\sigma = 6,6$) und der Median der Krankheitsdauer lag bei 8,0 (IQR = 6,1 - 13,0). In der MED-Subkohorte waren 10 (40 %) weiblich und 15 (60 %) männlich. Ihr Alter betrug im Mittel 65,5 Jahre ($\sigma = 10,6$) und der Median der Krankheitsdauer lag bei 7,3 (IQR = 5,5 - 12,5).

Das Matching wies ausbalancierte Kovariablen auf, was auf ein gutes Matching hinweist.⁷¹ Des Weiteren lagen keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der STN-THS-Subkohorte und der MED-Subkohorte vor.

Alle eingeschlossenen Patienten verblieben in ihrem zugeordneten Therapieregime. Patienten aus der STN-THS-Gruppe erhielten außer der STN-THS keine fortgeschrittene Therapie wie eine Pumpentherapie. Patienten aus der MED-Gruppe erhielten lediglich die übliche pharmakologische Therapie, ohne fortgeschrittene Therapiemöglichkeiten.

Tabelle 3: Patientencharakteristika zur Baseline in der Originalkohorte

	Originalkohorte (n = 108)							
	STN-THS (n = 62)			MED (n = 46)				
	n	μ	σ	n	μ	σ	p ^a	Δ [95 % KI] ^b
Alter	62	62,6	7,7	46	65,2	8,8	0,11	2,6 [-0,6; 5,8]
Krankheitsdauer (Md, IQR)	62	(10,4)	(6,8 - 13,7)	46	(5,7)	(4,0 - 7,4)	<0,001	-4,5 [-6,2; -2,8]
Geschlecht	62			46			0,73	
weiblich (%)	25	(40,3)		17	(37,0)			
männlich (%)	37	(59,7)		29	(63,0)			
PDQ-8-SI	60	31,8	14,5	46	21,3	15,5	<0,001	-10,5 [-16,3; -4,7]
UPDRS III	61	32,0	12,8	46	29,1	13,2	0,25	-2,9 [-7,9; 2,1]
SCOPA-M	61	22,8	8,4	46	19,5	8,5	0,04	-3,4 [-6,7; -0,1]
SCOPA-B	61	7,1	3,3	46	6,3	3,0	0,19	-0,8 [-2,1; 0,4]
SCOPA-C (Md, IQR)	61	(4,0)	(2,0 - 7,0)	46	(2,0)	(2,0 - 4,0)	0,004	-2,0 [-2,0; 0,0]
LEDD	61	1153,6	534,1	46	694,7	383,4	<0,001	-459,0 [-643,9; -283,0]

Abkürzungen: IQR = Interquartilsabstand, LEDD = tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis, MED = MED-Gruppe, Md = Median, PDQ-8-SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index, SCOPA-M = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Motor-Skala, SCOPA-B = SCOPA - Aktivitäten des täglichen Lebens, SCOPA-C = SCOPA - Motorische Komplikationen, STN-THS = STN-THS-Gruppe, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Signifikante Ergebnisse sind in fettgedruckter Schrift hervorgehoben.

^a Mann-Whitney-U-Test oder t-Test, wenn die parametrischen Kriterien erfüllt sind

^b $\Delta = \mu_{\text{MED}} - \mu_{\text{STN-THS}}$

Eigene Darstellung, adaptiert nach Tabelle 1: Baseline Characteristics in the Original Cohort and Matched Subcohort von Stefanie T. Jost, Salima Aloui, Julian Evans, et al., Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial, Copyright (2024), erschienen in JAMA Network Open.⁶⁶ Erlaubnis nicht erforderlich.

Tabelle 4: Patientencharakteristika zur Baseline in der gematchten Subkohorte

	Subkohorte (n = 50)							
	STN-THS (n = 25)			MED (n = 25)				
	n	μ	σ	n	μ	σ	p ^a	Δ [95 % KI] ^b
Alter	25	64,8	6,6	25	65,5	10,6	0,77	0,7 [-4,3; 5,7]
Krankheitsdauer (Md, IQR)	25	(8,0)	(6,1 - 13,0)	25	(7,3)	(5,5 - 12,5)	0,37	-0,8 [-2,9; 1,0]
Geschlecht	25			25			0,77	
weiblich (%)	9	(36,0)		10	(40,0)			
männlich (%)	16	(64,0)		15	(60,0)			
PDQ-8-SI	24	30,2	14,8	25	23,9	15,3	0,15	-6,3 [-14,9; 2,3]
UPDRS III	25	32,5	13,3	25	31,2	14,5	0,76	-1,3 [-9,3; 6,6]
SCOPA-M	25	21,9	8,7	25	21,0	9,3	0,72	-0,9 [-6,0; 4,2]
SCOPA-B	25	6,9	3,6	25	6,7	3,1	0,80	-0,2 (-2,2; 1,7)
SCOPA-C (Md, IQR)	25	(3,0)	(1,0 - 5,0)	25	(3,0)	(2,0 - 5,0)	0,96	0,0 [-10,0; 2,0]
LEDD	25	991,7	447,2	25	920,5	344,5	0,53	-71,2 [-298,6; 155,8]

Abkürzungen: IQR = Interquartilsabstand, LEDD = tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis, MED = MED-Subkohorte, Md = Median, PDQ-8-SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index, SCOPA-M = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Motor-Skala, SCOPA-B = SCOPA - Aktivitäten des täglichen Lebens, SCOPA-C = SCOPA - Motorische Komplikationen, STN-THS = STN-THS-Subkohorte, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Signifikante Ergebnisse sind in fettgedruckter Schrift hervorgehoben.

^a Mann-Whitney-U-Test oder t-Test, wenn die parametrischen Kriterien erfüllt sind

^b $\Delta = \mu_{\text{MED}} - \mu_{\text{STN-THS}}$

Eigene Darstellung, adaptiert nach Tabelle 1: Baseline Characteristics in the Original Cohort and Matched Subcohort von Stefanie T. Jost, Salima Aloui, Julian Evans, et al., Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial, Copyright (2024), erschienen in JAMA Network Open.⁶⁶ Erlaubnis nicht erforderlich.

4.3 Ergebnisse der gematchten Subkohorte

Die Ergebnisse der gematchten Subkohorte können den Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7 sowie den Abbildung 4 und Abbildung 5 entnommen werden.

4.3.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der STN-THS-Subkohorte blieb der PDQ-8-SI in der Langzeitbeobachtung stabil. Der PDQ-8-SI lag bei der Baseline bei $\mu = 30,2$ ($\sigma = 14,8$) und beim 5-Jahres-Follow-up bei $\mu = 33,3$ ($\sigma = 18,2$). Dies entspricht einer relativen Änderung von 10,3 %. Diese Entwicklung war nicht signifikant ($p = 0,34$; Δ [95 % KI] = $-4,3$ [$-13,2$; $4,7$]). Bei der Betrachtung der Veränderung des PDQ-8-SI von der Baseline zum 1-Jahres-Follow-up zeigte sich hingegen eine signifikante Verbesserung ($p = 0,01$; Δ [95 % KI] = $7,3$ [$1,6$; $13,0$]). Der PDQ-8-SI lag beim 1-Jahres-Follow-up bei $\mu = 22,5$ ($\sigma = 16,2$) und verbesserte sich somit um 25,5 %. Dieser Effekt wurde nach Cohen als moderat eingestuft.⁷³

Im Gegensatz dazu verschlechterte sich der PDQ-8-SI in der MED-Subkohorte von der Baseline ($\mu = 23,9$; $\sigma = 15,3$) zum 1-Jahres-Follow-up ($\mu = 25,1$; $\sigma = 14,9$). Diese Verschlechterung war nicht signifikant ($p = 0,71$; Δ [95 % KI] = $-1,0$ [$-6,1$; $4,2$]). Dagegen lag eine signifikante Verschlechterung von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up vor ($p = 0,02$; Δ [95 % KI] = $-10,9$ [$-19,0$; $-2,7$]). Der PDQ-8-SI verschlechterte sich um 49,4 % auf $\mu = 35,7$ ($\sigma = 18,4$).

Die Differenz der durchschnittlichen Änderungswerte des PDQ-8-SI von der Baseline und dem 5-Jahres-Follow-up zwischen der STN-THS-Subkohorte und der MED-Subkohorte betrug $-6,6$ (95 % KI = $-18,4$; $5,1$). Dieser Effekt wurde zugunsten der STN-THS-Subkohorte nach Cohen als moderat eingestuft.⁷³

Es lag ein signifikanter Unterschied zwischen der STN-THS-Subkohorte und der MED-Subkohorte in der Domäne Mobilität zugunsten der STN-THS-Subkohorte vor ($p = 0,03$). Der Median der Differenzen der Änderungswerte lag bei $-1,0$ (95 % KI = $-2,0$; $0,0$). Die Effektstärke wurde nach Cohen als moderat eingestuft.⁷³

Es lagen weitere Gruppenunterschiede beim 5-Jahres-Follow-up zwischen den beiden Subkohorten vor. Die Unterschiede fielen in den Domänen Aktivitäten des täglichen Lebens, Soziale Unterstützung, Körperliche Beschwerden und Stigmatisierung zugunsten der STN-THS-Subkohorte aus. Der Unterschied in der Domäne Kommunikation fiel zugunsten der

MED-Subkohorte aus. Alle genannten Unterschiede wurden nach Cohen als klein eingestuft.⁷³ Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

Die STN-THS-Subkohorte verbesserte sich im 1-Jahres-Follow-up signifikant in der Domäne Mobilität um 44,4 % ($p = 0,009$; Δ [95 % KI] = 0,8 [0,2; 1,4]), in der Domäne Emotionales Wohlbefinden um 27,3 % ($p = 0,04$; Δ [95 % KI] = 0,4 [0,0; 0,7]) und in der Domäne Stigmatisierung um 71,4 % ($p = 0,047$; Δ [95 % KI] = 0,4 [0,0; 0,8]). Im 5-Jahres-Follow-up lag weiterhin eine Verbesserung der Domäne Mobilität um 18,0 % im Vergleich zur Baseline vor, allerdings war diese insignifikant ($p = 0,28$; Δ [95 % KI] = 0,3 [-0,3; 0,9]). Die Domänen Emotionales Wohlbefinden und Stigmatisierung verschlechterten sich um 17,7 % bzw. 10,4 % zur Baseline. Allerdings war sowohl die Verschlechterung in der Domäne Emotionales Wohlbefinden ($p = 0,37$; Δ [95 % KI] = -0,2 [-0,7; 0,3]) als auch die Verschlechterung in der Domäne Stigmatisierung ($p = 0,60$; Δ [95 % KI] = -0,1 [-0,7; 0,4]) insignifikant.

4.3.2. Motorische Ergebnisse

Die UPDRS III verbesserte sich in der STN-THS-Subkohorte von der Baseline mit $\mu = 32,5$ ($\sigma = 13,3$) zum 1-Jahres-Follow-up auf $\mu = 30,1$ ($\sigma = 11,6$) und kehrte schließlich beim 5-Jahres-Follow-up zu ihrem Ursprungwert $\mu = 32,5$ ($\sigma = 14,3$) zurück. Die Ergebnisse waren weder von der Baseline zum 1-Jahres-Follow-up ($p = 0,11$; Δ [95 % KI] = 3,7 [-0,9; 8,2]) noch von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up signifikant ($p = 0,43$; Δ [95 % KI] = 2,0 [-3,2; 7,2]). Die MED-Subkohorte verschlechterte sich von der Baseline mit $\mu = 31,2$ ($\sigma = 14,5$) zum 5-Jahres-Follow-up mit $\mu = 35,5$ ($\sigma = 15,7$). Diese Verschlechterung war nicht signifikant ($p = 0,16$; Δ [95 % KI] = -4,0 [-9,7; 1,7]).

Für UPDRS III lag ein Gruppenunterschied der Änderungswerte von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up zwischen der STN-THS-Subkohorte und der MED-Subkohorte mit kleiner Effektstärke vor. Dieser Unterschied war insignifikant ($p = 0,13$; Δ [95 % KI] = -6,0 [-13,9; 1,9]).

Die SCOPA-M verbesserte sich in der STN-THS-Subkohorte von der Baseline ($\mu = 21,9$; $\sigma = 8,7$) zum 1-Jahres-Follow-up ($\mu = 17,7$; $\sigma = 8,7$) signifikant um 19,2 % ($p = 0,003$; Δ [95 % KI] = 4,8 [1,8; 7,8]). Es lag zudem eine Verbesserung von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up ($\mu = 20,5$; $\sigma = 10,8$) vor. Diese Verbesserung war insignifikant ($p = 0,20$; Δ [95 % KI] = 1,9 [-1,1; 5,0]). Dagegen lag in der MED-Subkohorte von der Baseline ($\mu = 21,0$; $\sigma = 9,3$) zum 5-Jahres-Follow-up ($\mu = 25,1$; $\sigma = 9,9$) eine signifikante Verschlechterung um 19,5% vor ($p = 0,008$; Δ [95 % KI] = -4,5 [-7,4; -1,6]).

Die Differenz der durchschnittlichen Änderungswerte der SCOPA-M von der Baseline und dem 5-Jahres-Follow-up zwischen der STN-THS-Subkohorte und der MED-Subkohorte betrug -6,4 (95 % KI = -10,6; -2,3). Das Ergebnis war signifikant ($p = 0,003$) und die Effektstärke wurde zugunsten der STN-THS-Subkohorte nach Cohen als moderat eingestuft.⁷³

Die Verbesserung der SCOPA-M in der STN-THS-Subkohorte basierte auf einer signifikanten Verbesserung von SCOPA-C. Es lag sowohl eine signifikante Verbesserung von der Baseline zum 1-Jahres-Follow-up ($p = 0,001$; Δ [95 % KI] = -1,5 [-2,5; 0,0]) als auch von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up ($p = 0,01$; Δ [95 % KI] = -1,5 [-2,5; 0,0]) vor. Von der Baseline zum 1-Jahres-Follow-up lag eine Verbesserung um 52,9% vor und von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up um 47,1%. Beide Verbesserungen wurden nach Cohen als moderat eingestuft.⁷³

Die SCOPA-B verbesserte sich in der STN-THS-Subkohorte signifikant von der Baseline zum 1-Jahres-Follow-up um 26,1 % ($p = 0,02$; Δ [95 % KI] = 1,8 [0,3; 3,4]). Allerdings kam es daraufhin im 5-Jahres-Follow-up zu einer insignifikanten Verschlechterung um 11,6 % im Vergleich zur Baseline ($p = 0,38$; Δ [95 % KI] = -0,8 [-2,5; 1,0]).

Die signifikante Verschlechterung der MED-Subkohorte in der SCOPA-M von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up resultierte aus einer signifikanten Verschlechterung der SCOPA-B um 25,4 % ($p = 0,006$; Δ [95 % KI] = -2,0 [-3,1; -0,8]) und der SCOPA-C um 27,3 % ($p = 0,04$; Δ [95 % KI] = 1,0 [0,0; 2,0]). Beide Verschlechterungen wurden nach Cohen als moderat eingestuft.⁷³ Im 1-Jahres-Follow-up verbesserte sich SCOPA-C in der MED-Subkohorte signifikant um 33,3 % ($p = 0,04$; Δ [95 % KI] = -1,0 [-2,0; 0,0]).

Es lag ein signifikanter Gruppenunterschied der Änderungswerte von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up zwischen der STN-THS-Subkohorte und der MED-Subkohorte in der SCOPA-C zugunsten der STN-THS-Subkohorte vor ($p = 0,003$). Der Median der Differenzen der Änderungswerte lag bei -2,0 (95 % KI = [-4,0; -1,0]). Die Effektstärke wurde nach Cohen als groß eingestuft.⁷³ Auch für SCOPA-B lag ein Unterschied mit kleiner Effektstärke vor. Dieser Unterschied war insignifikant ($p = 0,25$; Δ [95 % KI] = -1,2 [-3,3; 0,9]).

4.3.3. LEDD

Die LEDD betrug in der STN-THS-Subkohorte bei der Baseline $\mu = 991,7$ mg ($\sigma = 447,2$), beim 1-Jahres-Follow-up $\mu = 374,7$ mg ($\sigma = 260,4$) und beim 5-Jahres-Follow-up $\mu = 525,4$ mg ($\sigma = 395,3$). Es lag eine signifikante Verminderung um 62,2 % von der Baseline zum 1-Jahres-Follow-up ($p < 0,001$; Δ [95 % KI] = 617,0 [417,6; 816,3]) und um 47,0 % von der Baseline zum

5-Jahres-Follow-up ($p < 0,001$; Δ [95 % KI] = 480,5 [247,4; 713,5]) vor. Beide Verminderungen wurden nach Cohen als groß eingestuft.⁷³

In der MED-Subkohorte betrug die LEDD bei der Baseline $\mu = 920,5$ mg ($\sigma = 344,5$), beim 1-Jahres-Follow-up $\mu = 1077,2$ mg ($\sigma = 416,2$) und beim 5-Jahres-Follow-up $\mu = 1034,0$ mg ($\sigma = 597,0$). Es lag sowohl eine signifikante Erhöhung von der Baseline zum 1-Jahres-Follow-up ($p = 0,01$; Δ [95 % KI] = -188,8 [-333,8; -43,8]) als auch von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up ($p < 0,001$; Δ [95 % KI] = -340,9 [-521,7; -160,1]) vor. Sowohl die Erhöhung zum ersten Follow-up-Zeitpunkt um 17,0 % als auch die Erhöhung zum zweiten Follow-up-Zeitpunkt um 12,3 % waren nach Cohen klein.⁷³

Die Differenz der durchschnittlichen Änderungswerte der LEDD von der Baseline und dem 5-Jahres-Follow-up zwischen der STN-THS-Subkohorte und der MED-Subkohorte betrug -821,4 mg (95 % KI = -1111,9; -530,8). Das Ergebnis war signifikant ($p < 0,001$) und die Effektstärke war zugunsten der STN-THS-Subkohorte nach Cohen groß.⁷³

4.3.4. TEED

Die TEED betrug beim 1-Jahres-Follow-up $\mu = 53,4$ $\mu\text{J/s}$ ($\sigma = 34,1$). Dabei betrug die TEED für die linke Hemisphäre $\mu = 57,7$ $\mu\text{J/s}$ ($\sigma = 50,5$) und für die rechte Hemisphäre $\mu = 49,1$ $\mu\text{J/s}$ ($\sigma = 39,5$). Beim 5-Jahres-Follow-up stieg die TEED auf $\mu = 102,1$ $\mu\text{J/s}$ ($\sigma = 67,6$). Die TEED für die linke Hemisphäre lag bei $\mu = 108,5$ $\mu\text{J/s}$ ($\sigma = 87,5$) und für die rechte Hemisphäre bei $\mu = 95,7$ $\mu\text{J/s}$ ($\sigma = 77,5$). Die TEED stieg signifikant um 91,0 % an ($p < 0,001$).

4.3.5. Korrelationen

Die Änderungswerte zwischen der Baseline und dem 5-Jahres-Follow-up des PDQ-8-SI korrelierten signifikant mit den Änderungswerten zwischen der Baseline und dem 5-Jahres-Follow-up der SCOPA-B. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,397$ ($p = 0,008$). Die Korrelation wurde nach Cohen als moderat eingestuft.⁷³ Des Weiteren lag eine signifikant negative Korrelation zwischen den Änderungswerten des PDQ-8-SI und dem Alter bei Intervention bzw. beim Studieneinschluss vor ($r = -0,379$; $p = 0,01$). Diese Korrelation wurde nach Cohen ebenfalls als moderat eingestuft.⁷³ Die Änderungswerte des PDQ-8-SI korrelierten nicht mit den Änderungswerten von UPDRS III, SCOPA-M, SCOPA-C oder LEDD. Auch zwischen der Krankheitsdauer seit der Diagnose und dem Änderungswert des PDQ-8-SI lag keine Korrelation vor. Es lag eine Korrelation zwischen der PDQ-8-Domäne Mobilität und SCOPA-B vor. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,354$ ($p = 0,02$). Die Korrelation wurde nach Cohen als moderat eingestuft.⁷³ Außerdem korrelierte SCOPA-B mit der PDQ-8-Domäne

Aktivitäten des täglichen Lebens ($r = 0,408$; $p = 0,005$) und Kognition ($r = 0,317$; $p = 0,03$). Die Domäne Kognition korrelierte zudem negativ mit der UPDRS III ($r = -0,306$; $p = 0,04$).

Tabelle 5: Ergebnisse zur Baseline, im 1-Jahres-Follow-up und im 5-Jahres-Follow-up in der gematchten Subkohorte

	STN-THS (n = 25)													
	Baseline			1-JFU			5-JFU			BL vs. 1-JFU ^a		BL vs. 5-JFU ^a		BL vs. 1-JFU vs. 5-JFU ^b
	n	μ	σ	n	μ	σ	n	μ	σ	p	Δ [95 % KI]	p	Δ [95 % KI]	p
PDQ-8-SI	24	30,2	14,8	25	22,5	16,2	23	33,3	18,2	0,01	7,3 [1,6; 13,0]	0,34	-4,3 [-13,2; 4,7]	0,02
UPDRS III	25	32,5	13,3	23	30,1	11,6	17	32,5	14,3	0,11	3,7 [-0,9; 8,2]	0,43	2,0 [-3,2; 7,2]	0,14
SCOPA-M	25	21,9	8,7	23	17,7	8,7	17	20,5	10,8	0,003	4,8 [1,8; 7,8]	0,20	1,9 [-1,1; 5,0]	0,009
SCOPA-B	25	6,9	3,6	25	5,1	3,5	25	7,7	4,2	0,02	1,8 [0,3; 3,4]	0,38	-0,8 [-2,5; 1,0]	0,009
SCOPA-C (Md, IQR)	25	(3,0)	(1,0 - 5,0)	25	(0,0)	(0,0 - 2,0)	25	(2,0)	(0,0 - 3,0)	0,001	-1,5 [-2,5; 0,0]	0,01	-1,5 [-2,5; 0,0]	0,009
LEDD	25	991,7	447,2	25	374,7	260,4	24	525,4	395,3	<0,001	617,0 [417,6; 816,3]	<0,001	480,5 [247,4; 713,5]	<0,001

Die Fortführung dieser Tabelle befindet sich auf der nächsten Seite.

	MED (n = 25)															STN-THS vs. MED ^c	
	Baseline			1-JFU			5-JFU			BL vs. 1-JFU ^a		BL vs. 5-JFU ^a		BL vs. 1 JFU vs. 5 JFU ^b			
	n	μ	σ	n	μ	σ	n	μ	σ	p	Δ [95 % KI]	p	Δ [95 % KI]	p	p	Δ [95 % KI]	
PDQ-8-SI	25	23,9	15,3	23	25,1	14,9	23	35,7	18,4	0,71	-1,0 [-6,1; 4,2]	0,02	-10,9 [-19,0; -2,7]	0,01	0,26	-6,6 [-18,4; 5,1]	
UPDRS III	25	31,2	14,5	23	30,2	13,9	24	35,5	15,7	0,71	0,9 [-4,2; 6,1]	0,16	-4,0 [-9,7; 1,7]	0,21	0,13	-6,0 [-13,9; 1,9]	
SCOPA-M	25	21,0	9,3	23	19,0	9,1	23	25,1	9,9	0,31	1,6 [-1,6; 4,8]	0,008	-4,5 [-7,4; -1,6]	0,002	0,003	-6,4 [-10,6; -2,3]	
SCOPA-B	25	6,7	3,1	23	6,3	3,5	23	8,4	3,7	0,66	0,2 [-0,8; 1,2]	0,006	-2,0 [-3,1; -0,8]	0,002	0,25	-1,2 [-3,3; 0,9]	
SCOPA-C (Md, IQR)	25	(3,0)	(2,0 - 5,0)	24	(2,0)	(1,0 - 3,0)	24	(4,0)	(2,5 - 5,0)	0,04	-1,0 [-2,0; 0,0]	0,04	1,0 [0,0; 2,0]	0,002	0,003	-2,0 [-4,0; -1,0]	
LEDD	25	920,5	344,5	22	1077,2	416,2	25	1034,0	597,0	0,01	-188,8 [-333,8; -43,8]	<0,001	-340,9 [-521,7; -160,1]	<0,001	<0,001	-821,4 [-1111,9; -530,8]	

Abkürzungen: IQR = Interquartilsabstand, JFU = Jahres-Follow-up, LEDD = tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis, MED = MED-Subkohorte, Md = Median, PDQ-8-SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index, SCOPA-M = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Motor-Skala, SCOPA-B = SCOPA - Aktivitäten des täglichen Lebens, SCOPA-C = SCOPA - Motorische Komplikationen, STN-THS = STN-THS-Subkohorte, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Signifikante Ergebnisse sind in fettgedruckter Schrift hervorgehoben.

^a Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test oder gepaarter t-Test, wenn die parametrischen Kriterien erfüllt sind, zwischen Baseline und Follow-up, um Veränderungen innerhalb der Gruppe zu analysieren

^b Friedman-Test oder Varianzanalysen bei Messwiederholung, wenn die parametrischen Kriterien erfüllt sind

^c Mann-Whitney-U-Test oder ungepaarter t-Test, wenn die parametrischen Kriterien erfüllt sind, um Unterschiede in den Änderungswerten (Baseline zu 5-Jahres-Follow-up) zwischen der STN-THS-Gruppe und der MED-Gruppe zu analysieren. $\Delta = \mu_{\text{MED}} - \mu_{\text{STN-THS}}$

Eigene Darstellung, adaptiert nach Tabelle 2: Outcomes at Baseline, 1-Year Follow-Up, and 5-Year Follow-Up in the Matched Cohort, Stefanie T. Jost, Salima Aloui, Julian Evans, et al., Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial, Copyright (2024), erschienen in JAMA Network Open.⁶⁶ Erlaubnis nicht erforderlich.

Tabelle 6: Relative Änderungen und Effektstärken der gematchten Subkohorte zum 1-Jahres-Follow-up und 5-Jahres-Follow-up

	Änderungen innerhalb der Gruppen								Gruppenunterschiede beim 5-JFU
	Baseline zu 1-JFU				Baseline zu 5-JFU				
	Relative Änderung (%)		Effektstärke (Klassifikation)		Relative Änderung (%)		Effektstärke (Klassifikation)		Effektstärke (zugunsten der STN-THS, außer†)
	STN- THS	MED	STN-THS	MED	STN- THS	MED	STN-THS	MED	
PDQ-8-SI	25,5	-5,0	0,52 (moderat)	0,08	-10,3	-49,4	0,21 (klein)	0,77 (moderat)	0,57 (moderat)
Mobilität	44,4	-27,3	0,67 (moderat)	0,25 (klein)	18,0	-55,4	0,28 (klein)	0,50 (moderat)	0,74 (moderat)
Aktivitäten des täglichen Lebens	21,4	-20,0	0,25 (klein)	0,17	-11,3	-63,5	0,14	0,55 (moderat)	0,41 (klein)
Emotionales Wohlbefinden	27,3	0,0	0,25 (klein)	0,00	-17,7	-44,8	0,17	0,39 (klein)	0,17
Soziale Unterstützung	11,1	50,0	0,11	0,30 (klein)	-17,4	-94,6	0,18	0,53 (moderat)	0,31 (klein)
Kognition	9,1	-11,1	0,11	0,09	-32,7	-53,4	0,39 (klein)	0,43 (klein)	0,10
Kommunikation	-25,0	27,3	0,20 (klein)	0,27 (klein)	-74,7	-32,4	0,60 (moderat)	0,32 (klein)	0,28 [†] (klein)
Körperliche Beschwerden	33,3	-36,4	0,55 (moderat)	0,40 (klein)	4,5	-37,0	0,07	0,39 (klein)	0,47 (klein)
Stigmatisierung	71,4	11,1	0,55 (moderat)	0,10	-10,4	-37,0	0,08	0,36 (klein)	0,41 (klein)

Die Fortführung dieser Tabelle befindet sich auf der nächsten Seite.

	Änderungen innerhalb der Gruppen								Gruppenunterschiede beim 5-JFU
	Baseline zu 1-JFU				Baseline zu 5-JFU				
	Relative Änderung (%)		Effektstärke (Klassifikation)		Relative Änderung (%)		Effektstärke (Klassifikation)		Effektstärke (zugunsten der STN-THS, außer†)
	STN- THS	MED	STN-THS	MED	STN- THS	MED	STN-THS	MED	
UPDRS III	7,7	3,2	0,20 (klein)	0,07	0,2	-13,8	0,01	0,30 (klein)	0,31 (klein)
SCOPA-M	19,2	9,5	0,48 (klein)	0,22 (klein)	6,4	-19,5	0,16	0,44 (klein)	0,60 (moderat)
SCOPA-B	26,1	6,0	0,50 (moderat)	0,13	-11,6	-25,4	0,22 (klein)	0,55 (moderat)	0,26 (klein)
SCOPA-C	52,9	33,3	0,67 (moderat)	0,60 (moderat)	47,1	-27,3	0,59 (moderat)	0,56 (moderat)	1,11 (groß)
LEDD	62,2	-17,0	1,38 (groß)	0,45 (klein)	47,0	-12,3	1,04 (groß)	0,33 (klein)	1,43 (groß)

Abkürzungen: JFU = Jahres-Follow-up, LEDD = tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis, MED = MED-Subkohorte, PDQ-8-SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index, SCOPA-M = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Motor-Skala, SCOPA-B = SCOPA - Aktivitäten des täglichen Lebens, SCOPA-C = SCOPA - Motorische Komplikationen, STN-THS = STN-THS-Subkohorte, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

$$\text{relative Änderung} = (\mu_{BL} - \mu_{FU}) / \mu_{BL} \cdot 100 \%$$

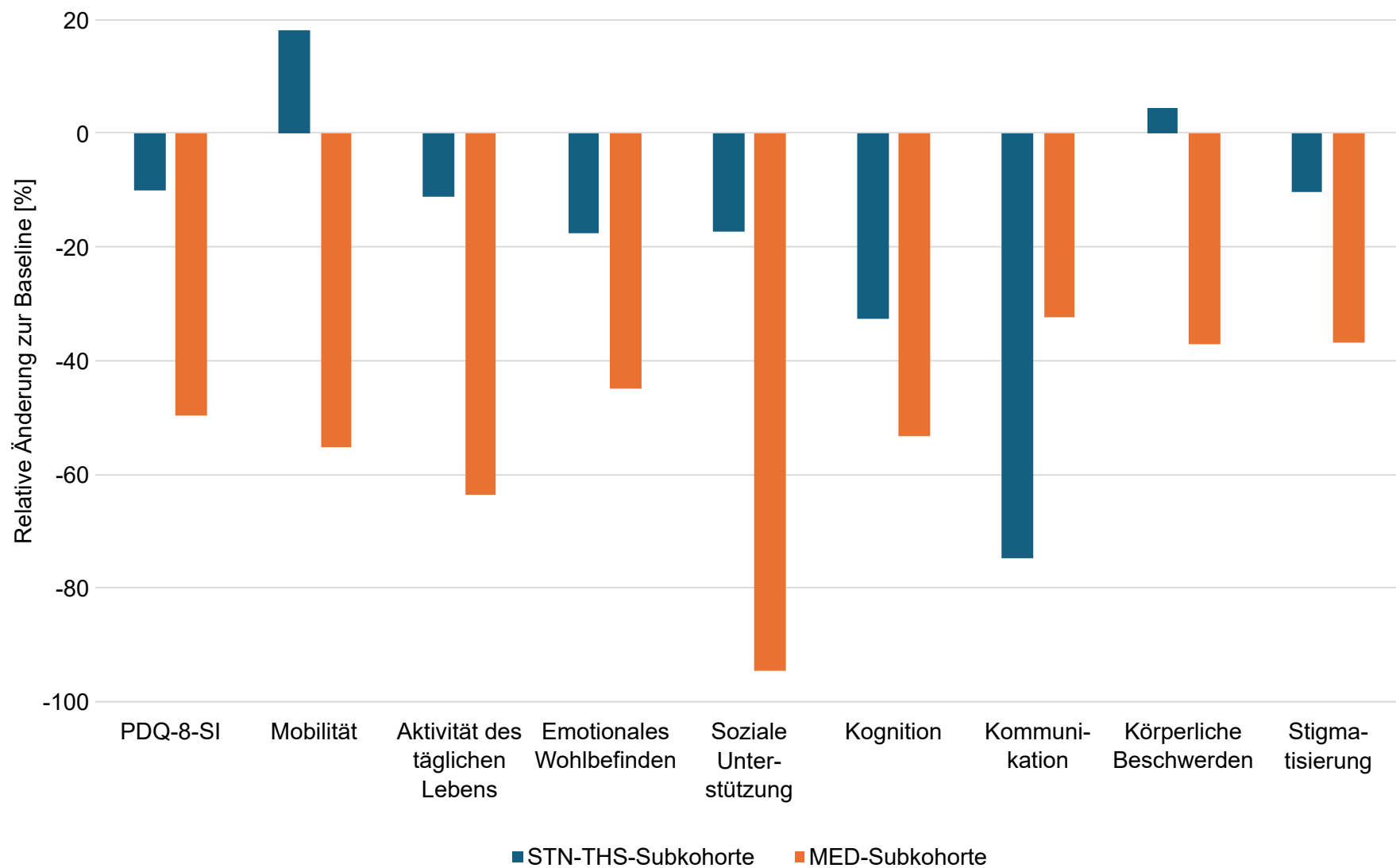
$$d_{\text{innerhalb der Gruppe}} = (\mu_{BL} - \mu_{FU}) / \sigma_{BL}$$

$$d_{\text{zwischen den Gruppen}} = (\mu_{FU} - \mu_{BL})_{THS} - (\mu_{FU} - \mu_{BL})_{MED} / \sigma_{BL, \text{ gepoolt}}$$

Für die Effektstärke d gilt, dass $0,20 \leq d < 0,50$ einen kleinen Effekt, $0,50 \leq d < 0,80$ einen moderaten Effekt und $d \geq 0,80$ einen großen Effekt darstellt.⁷³

Eigene Darstellung, adaptiert nach eTabelle 3: Relative Changes and Effect Sizes for the Matched Cohort at 1-Year and 5-Year Follow-Up, Stefanie T. Jost, Salima Aloui, Julian Evans, et al., Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial, Copyright (2024), erschienen in JAMA Network Open.⁶⁶ Erlaubnis nicht erforderlich

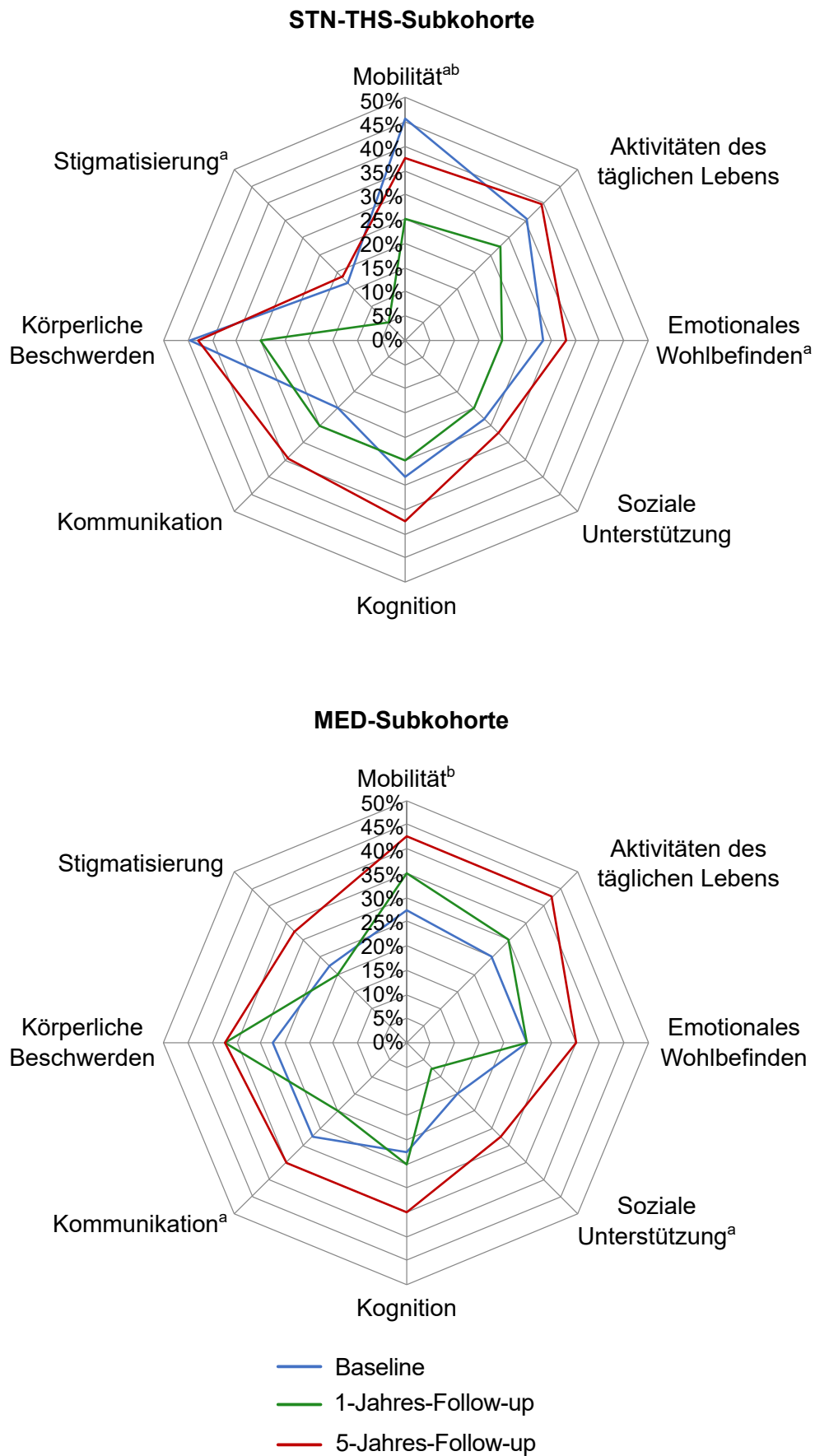
Abbildung 4: Relative Änderungen des PDQ-8-SI und der PDQ-8-Domänen von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up in den Subkohorten



Positive Werte weisen auf eine Verbesserung hin. Negative Werte weisen auf eine Verschlechterung hin.

Eigene Darstellung, adaptiert nach Abbildung 2: Domains of Quality of Life and Motor Aspects in the Patients Receiving Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus (STN-DBS) vs Standard-of-Care Medical Treatment (MED), Stefanie T. Jost, Salima Aloui, Julian Evans, et al., Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial, Copyright (2024), erschienen in JAMA Network Open.⁶⁶ Erlaubnis nicht erforderlich.

Abbildung 5: PDQ-8-Domänen zur Baseline und zum Follow-up in den Subkohorten



Darstellung der PDQ-8-Domänen in Prozent vom Gesamtwert.

^a Signifikante Ergebnisse innerhalb der Subkohorte zwischen Baseline, 1- und 5-Jahres-Follow-up

^b Signifikante Ergebnisse der Änderungswerte von Baseline und 5-Jahres-Follow-up zwischen der STN-THS-Subkohorte und der MED-Subkohorte

Eigene Darstellung, adaptiert nach Abbildung 2: Domains of Quality of Life and Motor Aspects in the Patients Receiving Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus (STN-DBS) vs Standard-of-Care Medical Treatment (MED), Stefanie T. Jost, Salima Aloui, Julian Evans, et al., Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial, Copyright (2024), erschienen in JAMA Network Open.⁶⁶ Erlaubnis nicht erforderlich.

Tabelle 7: Korrelationen der Änderungswerte von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up

		Korrelation nach Spearman						
		Alter [†]	Krankheitsdauer [†]	UPDRS III	SCOPA-M	SCOPA-B	SCOPA-C	LEDD
PDQ-8-SI	Korrelationskoeffizient	-0,379	0,038	-0,042	0,159	0,397	0,199	0,146
	Signifikanz	0,01	0,81	0,80	0,34	0,008	0,20	0,36
	n	45	45	38	38	44	44	41
Mobilität	Korrelationskoeffizient	-0,239	-0,035	0,023	0,138	0,354	-0,003	0,187
	Signifikanz	0,11	0,82	0,88	0,41	0,02	0,99	0,24
	n	46	46	46	38	45	45	42
Aktivitäten des täglichen Lebens	Korrelationskoeffizient	-0,184	0,074	0,130	0,210	0,408	0,031	0,112
	Signifikanz	0,22	0,63	0,39	0,21	0,005	0,84	0,48
	n	46	46	46	38	45	45	42
Emotionales Wohlbefinden	Korrelationskoeffizient	-0,100	-0,103	0,057	-0,067	0,082	0,223	-0,020
	Signifikanz	0,51	0,50	0,71	0,69	0,59	0,14	0,90
	n	46	46	46	38	45	45	42
Soziale Unterstützung	Korrelationskoeffizient	-0,285	0,055	0,281	0,226	0,098	0,124	0,116
	Signifikanz	0,06	0,72	0,06	0,17	0,52	0,42	0,47
	n	46	46	46	38	45	45	42
Kognition	Korrelationskoeffizient	-0,254	0,126	-0,306	0,123	0,317	0,27	0,149
	Signifikanz	0,09	0,40	0,04	0,46	0,03	0,07	0,35
	n	46	46	46	38	45	45	42

Die Fortführung dieser Tabelle befindet sich auf der nächsten Seite.

		Korrelation nach Spearman						
		Alter [†]	Krankheitsdauer [†]	UPDRS III	SCOPA-M	SCOPA-B	SCOPA-C	LEDD
Kommunikation	Korrelationskoeffizient	-0,290	0,130	0,040	0,071	0,264	0,284	-0,032
	Signifikanz	0,05	0,39	0,79	0,67	0,08	0,06	0,84
	n	46	46	46	38	45	45	42
Körperliche Beschwerden	Korrelationskoeffizient	-0,110	-0,251	-0,119	0,200	0,271	0,259	0,173
	Signifikanz	0,47	0,09	0,43	0,23	0,07	0,09	0,27
	n	46	46	46	38	45	45	42
Stigma-tisierung	Korrelationskoeffizient	-0,123	-0,048	-0,169	-0,275	0,055	0,031	0,120
	Signifikanz	0,42	0,75	0,27	0,10	0,72	0,84	0,45
	n	45	45	45	38	44	44	41

Abkürzungen: LEDD = tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis, PDQ-8-SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index, SCOPA-M = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Motor-Skala, SCOPA-B = SCOPA - Aktivitäten des täglichen Lebens, SCOPA-C = SCOPA - Motorische Komplikationen, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Signifikante Ergebnisse sind in fettgedruckter Schrift hervorgehoben.

Änderungswert = Testergebnis_{Baseline} - Testergebnis_{Follow-Up}

[†] Das Alter entspricht dem Alter bei Intervention bzw. Studieneinschluss. Die Krankheitsdauer bezieht sich auf die Dauer seit der Diagnose.

Für den Korrelationskoeffizienten r gilt, dass $0,10 \leq r < 0,30$ eine kleine Korrelation, $0,30 \leq r < 0,50$ eine moderate Korrelation und $r \geq 0,50$ eine große Korrelation darstellt.⁷³

5. Diskussion

Die folgende Diskussion basiert auf der Veröffentlichung „Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial“ im JAMA Network Open.⁶⁶ Die Diskussion wird im Folgenden aufgegriffen und weiter ausgeführt sowie ergänzt.

5.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das primäre Resultat dieser Arbeit ist, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der langfristigen Beobachtung in der STN-THS-Subkohorte stabil blieb, während sie sich signifikant in der MED-Subkohorte verschlechterte. Zudem wies die STN-THS-Subkohorte eine signifikante Verbesserung von der Baseline zum 1-Jahres-Follow-up auf, während sich die MED-Subkohorte insignifikant verschlechterte. Die Differenz der durchschnittlichen Änderungswerte des PDQ-8-SI von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up zwischen der STN-THS-Subkohorte und der MED-Subkohorte betrug -6,6 und wies einen moderaten Effekt nach Cohen⁷³ zugunsten der STN-THS-Subkohorte auf.

Horváth et al. berichteten den Minimal Clinically Important Difference (MCID) für den PDQ-8-SI, um die Ergebnisse des PDQ-8-SI klinisch einordnen zu können. Der MCID ist definiert als der kleinste Unterschied, den der Patient oder der Arzt für bedeutsam erachtet. Somit spiegelt der Wert wider, ob die Ergebnisse klinisch relevant sind oder nicht. Die Grenzwerte für den PDQ-8-SI liegen nach Horváth et al bei -5,94 und 4,91.⁷⁶ Demnach gilt der in dieser Arbeit beschriebene Wert von -6,6 als klinisch relevant. Die STN-THS hat in Kombination mit einer Medikamententherapie im Vergleich zu einer ausschließlich standardisierten Medikamententherapie einen positiveren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Hacker et al. verglichen, ähnlich wie in dieser Arbeit, eine Interventionsgruppe, die eine STN-THS und eine optimale pharmakologische Therapie erhielt, mit einer Kontrollgruppe, die eine optimale pharmakologische Therapie ohne weiterführende Intervention erhielt. Sowohl die Patienten der Interventions- als auch der Kontrollgruppe befanden sich zum Zeitpunkt des Einschusses in einem frühen Krankheitsstadium. Unter anderem schlossen sie Patienten mit Dyskinesien und motorischen Fluktuationen aus. Hacker et al. berichteten einen höheren Wert im PDQ-39-SI bei Patienten in der Interventionsgruppe im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe. Höhere Werte im PDQ-39 sind mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Diese Ergebnisse waren jedoch insignifikant.¹²

Die Unterschiede zwischen Hacker et al.¹² und dieser Arbeit resultieren am ehesten aus der Gegebenheit, dass es sich bei den Analysen von Hacker et al. um Patienten im frühen Krankheitsstadium handelte. Zum Zeitpunkt des Einschlusses wiesen sie eine Medikamenteneinnahmezeit von nur sechs Monaten bis maximal vier Jahren auf. Die Patienten, die im Propensity Score Matching berücksichtigt wurden, wiesen im Median eine Krankheitsdauer von 8,0 Jahren für die STN-THS-Subkohorte bzw. 7,3 Jahren für die MED-Subkohorte auf. Außerdem berücksichtigte diese Arbeit explizit Patienten mit Dyskinesien, Wirkfluktuationen oder medikamentenrefraktärem Tremor. Zudem wiesen die Kohorten von Hacker et al. zur Baseline geringere Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf, sodass eine Verbesserung schwieriger und eine Verschlechterung hingegen leichter zu erzielen war.

De Noordhout et al. berücksichtigten in ihren Analysen Patienten mit einer längeren Krankheitsdauer und motorischen Komplikationen. Allerdings erfassten sie keine Baseline-Daten zum PDQ-39, sodass ein Vergleich von der Baseline zum Follow-up nicht möglich ist. Dennoch wird ersichtlich, dass die Interventionsgruppe einen kleineren PDQ-39-Wert im Follow-up aufwies als die medikamentöse Kontrollgruppe, auch wenn dieser Unterschied insignifikant war. Neben den fehlenden Werten für die Baseline erschwert der längere Beobachtungszeitraum von 12 Jahren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.⁷⁷

In den Analysen dieser Arbeit war der Gruppenunterschied zwischen der Baseline und dem 5-Jahres-Follow-up zwischen den beiden Subkohorten im PDQ-8-SI nicht signifikant. In Vorstudien mit einer kürzeren Beobachtungszeit lag ein signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der STN-THS vor. Ein möglicher Ansatzpunkt zur Erklärung dieser Entwicklung wird unter 5.5 erläutert.

In der STN-THS-Subkohorte kam es beim 1-Jahres-Follow-up zu einer signifikanten Verbesserung des PDQ-8-SI mit darauffolgend annähernder Rückkehr zum Baseline-Wert. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen früherer Studien, wie sie in der Meta-Analyse von Büttner et al. dargestellt sind.⁷⁸ Mögliche Gründe für die Rückkehr zum Ausgangswert werden im Kapitel 5.6 beschrieben.

Die Analysen zwischen den Gruppen fielen in den Domänen Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, soziale Unterstützung, körperliche Beschwerden und Stigmatisierung zugunsten der STN-THS-Subkohorte aus. Die Effektstärken war nach Cohen⁷³ für alle genannten Domänen außer Mobilität klein. Für die Domäne Mobilität lag ein signifikanter Unterschied zwischen der STN-THS- und der MED-Subkohorte mit moderater Effektstärke zugunsten der

STN-THS-Subkohorte vor. Dies verdeutlicht den positiven Effekt der STN-THS im Vergleich zu einer reinen Medikamententherapie bei Patienten mit PK im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Dagegen fiel die Domäne Kommunikation zugunsten der MED-Subkohorte aus. Dies steht im Einklang mit der häufig auftretenden Nebenwirkung Dysarthrie nach STN-THS.¹ Ein möglicher Ansatzpunkt für die praktische Umsetzung dieses Ergebnisses ist beispielsweise eine intensiviertere Logopädie. Die Logopädie stellt bereits einen wichtigen Pfeiler in der Therapie der PK dar, weshalb sich die Anwendung bereits in frühen Stadien empfiehlt.²⁹ Der Umfang der Logopädie könnte nach der Operation ausgeweitet werden, um den nachteiligen Effekt abzumildern. Die Domäne Kommunikation im PDQ-8 umfasst die Frage wie oft sich der Patient in den vergangenen vier Wochen außer Stande fühlte, mit anderen richtig zu kommunizieren.⁶³ Ein weiterer Ansatzpunkt könnte daher nicht der Patient selbst sein, sondern die Gesellschaft, insbesondere die direkten sozialen Kontakte. Die Sensibilisierung der Personen im Umfeld der Erkrankten für die Nebenwirkung sowie die Schulung im Umgang mit dieser ist förderlich, um eine erleichterte Kommunikation zu ermöglichen. In Zukunft gilt es zudem genauer herauszufinden, inwiefern die Kommunikation die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflusst und welche Ebenen der Kommunikation einen Einfluss haben, beispielsweise die Verständlichkeit bei den Mitmenschen oder die Veränderung der Artikulation.

Es lagen keine Korrelationen zwischen den Änderungswerten des PDQ-8-SI und den Änderungswerten der motorischen Untersuchung bzw. der motorischen Komplikationen vor. Diese Korrelationsergebnisse stimmen mit den Voruntersuchungen von Yamamoto et al. überein.¹⁰ Die Änderungswerte des PDQ-8-SI und der Domäne Mobilität korrelierten nach Cohen⁷³ moderat mit den Änderungswerten in der SCOPA-B, also den Aktivitäten des täglichen Lebens. Diese Korrelationen wurde in verschiedenen Vorarbeiten mit einer unterschiedlich langen Follow-up-Zeit nachgewiesen.^{2,79} Dies verdeutlicht, dass eine bessere Bewältigung der alltäglichen Aktivitäten über den gesamten Erkrankungszeitraum mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Die Ergebnisse im 1- und 5-Jahres-Follow-up unterstützen diese Annahme. Im 1-Jahres-Follow-up lag sowohl eine signifikante Verbesserung der SCOPA-B als auch des PDQ-8-SI vor. Im 5-Jahres-Follow-up kehrten die Werte zur Ausgangssituation zurück. Daher ist in der Praxis die Förderung der Selbstständigkeit mithilfe von Ergotherapie ein sinnvoller Ansatz, um konsekutiv die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern.

Es lag eine negative Korrelation zwischen dem Alter bei der Baseline und dem PDQ-8-SI-Änderungswert vor. Das heißt, dass jüngere Patienten bei Studieneinschluss mit einer deutlicheren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität rechnen können.

Dies steht im Einklang mit vorherigen Untersuchungen bei einem kürzeren Beobachtungszeitraum.^{56,80} Mögliche Erklärungen können die zunehmenden Komorbiditäten im Alter sein, die mit einer Reduktion der Lebensqualität einhergehen.⁸¹

Die Analysen dieser Arbeit untersuchten erstmals den Langzeiteffekt der STN-THS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittener PK unter Einbeziehung einer Kontrollgruppe, die ausschließlich eine medikamentöse Therapie erhielt. Des Weiteren wurden erstmals unter diesen Bedingungen die einzelnen Domänen des PDQ-8 berichtet, sodass der Haupteinfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität näher bestimmt wurde. Für nachfolgende Forschungsprojekte gilt, an diesen Punkten anzuknüpfen, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Dazu können unter anderem präoperative Prädiktionsfaktoren identifiziert werden, die mit einer langfristigen Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen. Solche Analysen bestehen bereits für einen kürzeren Beobachtungszeitraum.⁸² Auch der langfristige Einfluss von NMS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte in Folgestudien näher untersucht werden, da in Vorstudien ein Zusammenhang dargestellt wurde.^{82,83}

5.2 Motorische Untersuchungen

Die UPDRS III blieb in der STN-THS-Subkohorte langfristig stabil, während sie sich insignifikant in der MED-Subkohorte verschlechterte. Die UPDRS III wurde stets im MedON sowie in der STN-THS-Subkohorte zusätzlich im StimON erfasst. Die Differenz der durchschnittlichen Änderungswerte der UPDRS III von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up zwischen der STN-THS-Subkohorte und der MED-Subkohorte betrug -6,0 und wies einen kleinen Effekt nach Cohen⁷³ zugunsten der STN-THS-Subkohorte auf.

Shulman et al. berichteten den Clinically Important Difference für die UPDRS III. Ein Unterschied wird als minimal klinisch relevant angesehen, wenn er einen Wert von $\pm 2,5$ erreicht, als moderat bei einem Wert von $\pm 5,2$ und als groß bei einem Wert von $\pm 10,8$. Demnach ist ein Wert von -6,0 klinisch relevant und bedeutet, dass die STN-THS im Vergleich zu einer standardisierten Medikamententherapie einen moderat positiveren Einfluss auf die motorischen Symptome hat.⁸⁴

Ähnliche Ergebnisse berichteten auch Hacker et al. Der Unterschied zwischen den Gruppen lag bei Hacker et al. bei $-3,7^{12}$ und entspricht demnach einem minimal klinisch relevanten Unterschied⁸⁴.

Der Unterschied in der klinischen Relevanz kann aus den Unterschieden in der Studienpopulation resultieren und verdeutlicht, dass mit fortschreitender Erkrankung der klinisch relevante Unterschied zwischen der STN-THS und der medikamentösen Therapie in Bezug auf die motorischen Symptome zunimmt.

In anderen Arbeiten, die den langfristigen Effekt der STN-THS auf die motorischen Symptome untersuchten, fällt auf, dass sich die Symptome unter den gleichen Bedingungen wie in dieser Arbeit, d. h. StimON und MedON, im Vergleich zur Baseline, ausschließlich MedON, verschlechterten.^{7-10,13,14} Diese Verschlechterung ist am ehesten durch den progressiv neurodegenerativen Verlauf der Erkrankung⁷ und die reduzierte LEDD zu erklären. Die STN-THS-Subkohorte kehrte in dieser Arbeit in der UPDRS III zum Ausgangswert zurück. Die Rückkehr ist wahrscheinlich in der etwas kürzeren Krankheitsdauer im Vergleich zu den anderen Arbeiten zu begründen. Im StimON/MedOFF-Zustand, d. h. unter Stimulation, aber ohne Medikation, verbesserten sich hingegen die motorischen Symptome signifikant.^{7-10,13,14} Die signifikanten Verbesserungen im MedOFF-Zustand verdeutlichen den positiven Effekt der STN-THS auf die motorischen Symptome.⁹

Es lag ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen der STN-THS-Subkohorte und der MED-Subkohorte in der SCOPA-M vor. Dieser Unterschied wurde nach Cohen als moderat eingestuft.⁷³ Der signifikante Gruppenunterschied in der SCOPA-M resultierte vor allem aus einem nach Cohen als groß eingestuften⁷³, signifikanten Gruppenunterschied in der SCOPA-C, welche die motorischen Komplikationen erfasst. Die STN-THS-Subkohorte verbesserte sich in der SCOPA-C signifikant von der Baseline zum 1- und 5-Jahres-Follow-up. Dagegen verbesserte sich die MED-Subkohorte zunächst signifikant zum 1-Jahres-Follow-up mit darauffolgender insignifikanter Verschlechterung zum 5-Jahres-Follow-up. Zudem konnte eine signifikante Verschlechterung der MED-Subkohorte in der SCOPA-B festgestellt werden.

Hacker et al. berichteten von einem Gruppenunterschied in der UPDRS IV.¹² Die UPDRS IV erfasst die Komplikationen der Behandlung, unter anderem Dyskinesien und motorische Wirkfluktuationen⁵⁸, ähnlich wie bei der SCOPA-C. Die Ergebnisse fielen zugunsten der STN-THS-Gruppe aus, allerdings waren sie nicht signifikant. Dies ist, wie zuvor erklärt, am ehesten durch die Studienpopulation zu erklären. Die kürzere Krankheitsdauer und damit das frühere Krankheitsstadium machen signifikante Gruppenunterschiede in Bereichen der motorischen Komplikationen vor allem im späteren Verlauf der progressiven Erkrankung deutlich, denn Dyskinesien treten vornehmlich nach einer langjährigen dopaminergen Therapie auf. Auch motorische Wirkfluktuationen nehmen im Verlauf der Erkrankung zu.²⁹ Zudem kann auch die Größe der Studienpopulation eine entscheidende Rolle spielen. Hacker

et al. schlossen insgesamt 28 Patienten ein, 14 in die Interventionsgruppe mit STN-THS und 14 in die medikamentöse Kontrollgruppe. Je größer die Studienpopulation ist, desto größer ist die Aussagekraft und desto genauer können auch kleinere Unterschiede erfasst werden.⁸⁵ Die Tendenz der Analyse von Hacker et al. geht allerdings in die gleiche Richtung und verdeutlicht den positiven Effekt der STN-THS auf motorische Komplikationen.

Die Verbesserung der motorischen Komplikationen in der STN-THS-Subkohorte steht im Einklang mit den in Tabelle 8 aufgeführten Vorstudien. Die Verbesserung resultiert einerseits aus der kontinuierlichen neuronalen Stimulation des STN,⁸⁶ welche die Wirkfluktuationen reduziert. Andererseits trägt die verringerte dopaminerge Medikation dazu bei, medikamenteninduzierte Dyskinesien zu vermindern.¹ Die Verbesserung von SCOPA-C in der MED-Subkohorte nach einem Jahr entstand am wahrscheinlichsten durch eine Optimierung des medikamentösen Therapieregimes. Die darauffolgende Verschlechterung demonstriert sowohl den progressiven neurodegenerativen Verlauf der PK als auch die medikamenteninduzierten Nebenwirkungen. Dyskinesien und Wirkfluktuationen können den Alltag erschweren. Dies könnte erklären, warum sich die MED-Subkohorte zunächst minimal in der SCOPA-B, Aktivitäten des täglichen Lebens, verbesserte und schließlich signifikant verschlechterte. Die Entwicklung von Verbesserung und Verschlechterung in der SCOPA-B war kongruent zu der Entwicklung in der SCOPA-C.

5.3 LEDD

In der STN-THS-Subkohorte konnte im 5-Jahres-Follow-up eine signifikante Reduktion der LEDD um 47,0 % beobachtet werden, während es in der MED-Subkohorte zu einem signifikanten Anstieg der LEDD um 12,3 % kam. Auch der Gruppenunterschied von -821,4 mg war signifikant und wurde nach Cohen als groß eingestuft.⁷³

Der Gruppenunterschied ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Hacker et al.¹² Sie stellten hinsichtlich der LEDD ebenfalls einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen der STN-THS und der rein medikamentösen Therapie von -239,65 mg fest.

Die Entwicklung der LEDD in der STN-THS-Subkohorte entspricht denen der Vorstudien. Alle in Tabelle 8 aufgeführten Vorstudien verzeichneten ebenfalls eine signifikante Reduktion der LEDD. Die Reduktion um 47% stimmt ebenfalls mit einigen dieser Studien überein.^{7,8,10,13}

Eine Reduktion der LEDD ist vor allem für die Verminderung von motorischen Komplikationen entscheidend. Dyskinesien können als Folge einer langjährigen dopaminergen Therapie auftreten und korrelieren mit hohen Levodopa-Dosen.²⁹ Eine STN-THS ermöglicht eine

signifikante Reduktion der LEDD und kann medikamentenassoziierte Nebenwirkungen wie Dyskinesien vermindern. Des Weiteren können auch medikamentenassoziierte NMS, wie orthostatische Symptome, ICDs, Schlaflosigkeit und Halluzinationen, reduziert werden, indem die Dosierung der auslösenden Wirkstoffe angepasst wird.^{1,29,87} Die Medikamenteneinnahme kann durch die LEDD-Reduktion vereinfacht werden, da weniger Medikamente notwendig sind.¹²

In zukünftigen Arbeiten sollte die Berechnung der LEDD nach Jost et al. erfolgen.⁶⁷ Vorgängerstudien ermittelten die LEDD in der Regel nach der Methode von Tomlinson et al.⁸⁸ Allerdings entwickelten Tomlinson et al. die Äquivalenzdosen im Jahr 2010 und vernachlässigten unter anderem bewährte Medikamente wie Anticholinergika. Zudem gibt es seit 2010 eine Reihe an neuen Medikamenten, die in den Berechnungen nach Jost et al. berücksichtigt werden.⁶⁷

5.4 TEED

Die TEED stieg vom 1-Jahres-Follow-up zum 5-Jahres-Follow-up insgesamt um 91 % an. Die TEED lag nach 5 Jahren im Schnitt bei 102,1 $\mu\text{J/s}$.

Hacker et al. berichteten einen Anstieg von etwa 320 % vom 6-Monats-Follow-up zum 5-Jahres-Follow-up, wobei die TEED nach 5 Jahren im Schnitt bei 64,7 $\mu\text{J/s}$ lag.¹²

Die Vorstudie von Hacker et al. beschrieb einen prozentual höheren Anstieg aufgrund der geringeren TEED im 6-Monats-Follow-up, die am wahrscheinlichsten durch das frühe Krankheitsstadium bedingt war. Die niedrigere TEED nach 5 Jahren kann ebenfalls auf das frühe Krankheitsstadium und die kürzere Krankheitsdauer zurückgeführt werden.

Für zukünftige Studien gilt herauszufinden, welche durch die THS übermittelte Gesamtenergie eine zufriedenstellende Symptomlinderung sowie hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität ermöglicht und dabei möglichst wenige stimulationsassoziierte Nebenwirkungen verursacht.

5.5 Verzerrung durch Studienabbrecher

Verschiedene Vorstudien mit einer kürzeren Beobachtungszeit wiesen einen signifikanten Gruppenunterschied in den Bereichen gesundheitsbezogene Lebensqualität und motorische Symptome zwischen der Interventionsgruppe, die eine STN-THS und medikamentöse Therapie erhielt, und der Kontrollgruppe, die lediglich eine medikamentöse Therapie erhielt, nach.^{3,4} In den Analysen dieser Arbeit konnte zwar ein Gruppenunterschied zugunsten der

STN-THS-Subkohorte nachgewiesen werden, allerdings war dieser nicht groß genug, um als signifikant eingestuft werden zu können. Ein möglicher Grund ist die Attrition-Bias.

5.5.1. Definition

Attrition beschreibt den Verlust von Studienteilnehmern und ist so gut wie unvermeidlich. Attrition-Bias ist eine Form der Selektionsbias und bezieht sich auf eine Verzerrung, die durch einen nicht zufälligen Verlust von Studienteilnehmern entsteht und zu Unterschieden zwischen den verbliebenen Teilnehmern und den Studienaussteigern führt.⁸⁹

5.5.2. Folgen

Wenn Patienten aus einer Studie aussteigen, fehlt häufig die Information, ob sie in ihrem Therapieregime geblieben sind und inwiefern sich die untersuchten Parameter verändern. Des Weiteren unterscheiden sich Aussteiger häufig von den verbliebenen Studienteilnehmern.⁸⁹ Zudem können Studienaussteiger die statistische Aussagekraft beeinflussen, da der Stichprobenumfang sinkt.⁹⁰

5.5.3. Übertragung

Die STN-THS-Patienten wurden im Rahmen ihrer Stimulation engmaschig betreut. Sie stellten sich regelmäßig zur Kontrolle und Optimierung ihrer Stimulation vor. In diesem Rahmen erfolgte in der Regel auch die Befragung und Untersuchung für die Studiendurchführung. Die Überwindung zur erneuten Follow-up-Teilnahme war geringer, da sie sich ohnehin im Rahmen von Kontrolluntersuchungen vorstellten.

Die Patienten aus der MED-Gruppe hatten hingegen keine THS und somit keine feststehenden Kontrolltermine, die mit einer Befragung kombiniert werden konnten. Die Studienteilnahme war freiwillig. Es kann angenommen werden, dass Patienten aus der MED-Gruppe eher zu einem Follow-up erschienen, wenn es ihnen physisch und psychisch gut ging. Daraus ließe sich ableiten, dass Patienten, die bereits im 3-Jahres-Follow-up kognitive Defizite oder schwere motorische Symptome aufwiesen, mit geringerer Wahrscheinlichkeit zum 5-Jahres-Follow-up erschienen.¹³ Demnach würden Patienten die Studie abbrechen, wenn es ihnen schlecht geht, und Patienten in der Studie verbleiben und berücksichtigt werden, wenn es ihnen gut geht.

Die Analysen berücksichtigen dann die gesamte Breite der STN-THS-Gruppe, allerdings können in der MED-Gruppe potenziell Patienten fehlen, die unter schweren Symptomen leiden. Dies kann dazu führen, dass die Gruppenunterschiede tendenziell kleiner ausfallen. Zudem können Ergebnisse fälschlicherweise zugunsten der MED-Gruppe ausfallen.

Für zukünftige Arbeiten gilt herauszufinden, welche Patienten aus welchem Grund die Studienteilnahme beenden und inwiefern dies im Zusammenhang mit der Erkrankung und möglichen Symptomen, vor allem NMS, steht. Dabei kann eine Unterscheidung zwischen gut behandelbaren NMS, z. B. Schmerzen, und solchen, wo sich die Behandlung als schwierig herausstellt, z. B. kognitive Defizite, erfolgen. Außerdem sollte untersucht werden, ob systematische Unterschiede zwischen den Studienabbrechern und den verbliebenen Teilnehmern vorliegen.

5.6 Rückkehr zu den Ausgangswerten

Die STN-THS-Subkohorte verbesserte sich in verschiedenen Bereichen signifikant von der Baseline zum 1-Jahres-Follow-up. Allerdings kehrte sie in den Bereichen PDQ-8-SI, SCOPA-M und SCOPA-B wieder annähernd zu den Baseline-Werten zurück.

Dafür gibt es zwei mögliche Erklärungsansätze. Zum einen ist die PK eine progressive neurodegenerative Erkrankung ohne kausale oder krankheitsmodifizierende Therapie. Somit kann die Progression und damit die Verschlechterung der Symptomatik im Verlauf nicht verhindert werden.²⁹ Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium vermindert sich das Ansprechen auf die dopaminerge Therapie, was sowohl Auswirkungen auf die motorischen als auch auf die nicht-motorischen Symptome haben kann.⁹¹ Das fehlende Ansprechen kann nicht vollständig durch die THS ausgeglichen werden, denn die übertragene Gesamtenergie der STN-THS wird durch potenzielle Nebenwirkungen wie Stimmungsschwankungen oder Dysarthrie begrenzt.¹ Zudem verbessert die STN-THS vor allem Symptome, die im Zusammenhang mit dem Dopaminmangel auftreten. Im Verlauf treten allerdings auch vermehrt nicht-dopaminerge Symptome auf, wie kognitive Defizite und Sprechstörungen.^{1,7} In diesen Bereichen lag im PDQ-8 unter anderem eine Verschlechterung von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up vor, was die Rückkehr des PDQ-8-SI zum Ausgangswert erklären kann. Die Sprache wird auch in der SCOPA-B⁶⁰ erfasst und kann auch hier die Rückkehr zum Ausgangswert beeinflussen.

Die vorliegenden 1-Jahres-Daten bestätigen den Effekt der STN-THS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die motorischen Symptome. Andere Vorstudien wiesen den Effekt zudem für einen längeren Zeitraum als ein Jahr nach.^{3,4}

Patienten mit PK leben nach der Diagnose im Schnitt noch 6,9 - 14,3 Jahre.²⁹ Bei den Patienten dieser Arbeit sind im Schnitt 7,3 Jahre in der MED-Kohorte bzw. 8,0 Jahre in der STN-THS-Subkohorte seit der Diagnosestellung vergangen. Die Patienten befanden sich

somit in einem fortgeschrittenen Stadium mit einer kürzer werdenden Überlebensdauer. Für Patienten, die darüber nachdenken, ob eine fortgeschrittene Therapie in Betracht kommt, stellt sich daher vor allem die Frage, wie sie die verbleibende Zeit gestalten möchten. Denn, wie bereits erwähnt, konnte diese Arbeit für einen Zeitraum von einem Jahr und verschiedene Vorarbeiten für einen kürzeren Zeitraum als fünf Jahre, jedoch länger als ein Jahr, eine signifikante Verbesserung in verschiedenen Bereichen, einschließlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, nachweisen.^{4,8} Im Beispiel der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt die Rückkehr zum Ausgangswert in der STN-THS-Subkohorte nach fünf Jahren im Vergleich zu der signifikanten Verschlechterung in der MED-Kohorte den Vorteil der STN-THS dar.

5.7 Studiendesign

Den Goldstandard in der klinischen Forschung stellen randomisierte kontrollierte Studien dar. Die Durchführung der Randomisierung ist vor allem bei einer Intervention mit operativem Eingriff erschwert.⁹² Die NILS-Studie ist eine prospektive, offene und multizentrische Längsschnittstudie und somit keine randomisierte kontrollierte Studie. In dieser Arbeit hätte eine Randomisierung dazu geführt, dass Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium möglicherweise für fünf Jahre eine sichere und wirksame Behandlung verwehrt bliebe. Aus diesem Grund wurde das Propensity Score Matching angewendet. In Situationen, in denen eine Randomisierung aus finanziellen, praktischen oder ethischen Gründen nicht möglich ist, bietet sich das Propensity Score Matching als Alternative an.^{92,93} Es schafft ein quasi-experimentelles Design und ermöglicht die Untersuchung von kausalen Behandlungseffekten.⁹²

Der Propensity Score ist eine bedingte Wahrscheinlichkeit, die aus den Baseline-Daten berechnet wird.⁷¹ Dementsprechend werden nur Parameter berücksichtigt, die gemessen werden und bekannt sind. Andere möglicherweise relevante Parameter wie ICDs oder kognitive Störungen werden entsprechend nicht berücksichtigt.^{94,95} In diesen Bereichen könnten potenziell signifikante Unterschiede vorliegen, da in dieser Arbeit ICDs nicht systematisch erfasst und kognitive Symptome lediglich über die UPDRS sowie über den MMST erfragt werden.

Eine Stichprobe ist repräsentativ, wenn eine signifikante Überlappung zwischen den Merkmalen der Behandlungs- und Kontrollgruppe vorliegt. In dieser Arbeit wurde dazu ein Caliper von 0,3 gewählt. Dies ermöglicht eine ausreichend große Stichprobe und reduziert mögliche Verzerrungen.⁹⁶ Ein kleinerer Caliper führt zu einer präziseren Übereinstimmung der Paare, jedoch fallen als Konsequenz auch die Subkohorten kleiner aus. Eine kleinere

Stichprobe reduziert die statistische Aussagekraft und limitiert damit die Interpretationsmöglichkeiten der Ergebnisse.⁸⁵ In dieser Studie wurden 108 Patienten in den Analysen berücksichtigt. Durch das Matching entstanden zwei Subkohorten mit je 25 Patienten. Die Stichprobe war somit größer als die der vergleichbaren Vorstudien, die in Tabelle 8 dargestellt sind. Dennoch sollten zukünftige Arbeiten eine größere Stichprobe anstreben, um eine höhere statistische Aussagekraft zu erzielen.

In der MED-Gruppe waren weniger Patienten als in der STN-THS-Gruppe. Diese wiesen zudem bei der Baseline eine geringe Symptomlast auf. Dadurch führte das Matching in der STN-THS-Gruppe zur Auswahl von Patienten, die ebenfalls eine geringe Symptomlast aufwiesen. Des Weiteren wurden Patienten mit neuropsychologischen Defiziten, die klinisch relevant sind, oder Patienten mit einem MMST von unter 25 nicht berücksichtigt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse bei diesen Patienten anders ausfallen könnten.³ Ferner war die Standardabweichung für einige Parameter, z. B. die gesundheitsbezogene Lebensqualität, beinahe halb so groß wie der Mittelwert, was auf eine hohe Streuung um den Mittelwert und damit eine Heterogenität der Gruppe deutet.⁹⁷ Zukünftige Arbeiten sollten diese Einschränkungen berücksichtigen und den Effekt der STN-THS in Bezug auf die Symptomlast beurteilen.

Das Matching ergab ausbalancierte Kovariablen. Ausgeglichene Kovariablen sind erstrebenswert, denn sie korrelieren per Definition nicht mit der Behandlungszuweisung, wodurch die Schätzung des Behandlungseffektes nicht verzerrt wird.⁷¹ Allerdings wiesen die Subkohorten dennoch insignifikante Unterschiede der Baseline-Charakteristika auf, was die Analysen der Gruppenunterschiede beeinflusst haben könnte. Zudem wiesen Studien mit einer kürzeren Verlaufsbeobachtung nach, dass schlechtere Ausgangswerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu einer größeren postoperativen Verbesserung führen.^{98,99}

Der PDQ-8-SI misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität⁶³ und stellt somit das Hauptuntersuchungsmerkmal dieser Analysen dar. Zur Baseline war der PDQ-8-SI in der STN-THS-Subkohorte höher als in der MED-Subkohorte. Dieser Unterschied war, vermutlich aufgrund der kleinen Stichprobengröße, insignifikant. Die Analyse des Gruppenunterschiedes des PDQ-8-SI fiel zugunsten der STN-THS-Subkohorte aus. Dieser Unterschied basierte wahrscheinlich nicht auf Regression zur Mitte, da in beiden Gruppen Effekte der jeweiligen Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität beobachtet wurden. So fiel die Domäne Mobilität signifikant zugunsten der STN-THS-Subkohorte aus, während die Domäne Kommunikation zugunsten der MED-Subkohorte ausfiel.

Die motorische Untersuchung wurde anders als in den Vorstudien von Aviles-Olmos et al.⁷, Jiang, L et al.⁸, Lezcano et al.⁹, Yamamoto et al.¹⁰, Bjerknes et al.¹³ und Jiang J et al.¹⁴ lediglich im MedON, in der STN-THS-Gruppe zusätzlich im StimON, bestimmt, da die Analyse vor allem auf reale Langzeiteffekte abzielte. Um den Effekt der STN-THS auf spezifische Aspekte der Lebensqualität im Zusammenhang mit motorischen, kognitiven und sprachlichen Symptomen zu klären, sind weitere, vorzugsweise verblindete, Studien im MedON bzw. -OFF und StimON bzw. -OFF erforderlich. Des Weiteren fehlten einige motorische Untersuchungen im Follow-up. Aufgrund der COVID-Pandemie und der damit einhergegangenen Kontaktbeschränkungen konnten die Follow-up-Untersuchungen teilweise nur telefonisch stattfinden.

Grundsätzlich ist bei allen Ergebnissen mit Ausnahme der LEDD zu berücksichtigen, dass es sich um eine subjektive Erfassung der Parameter handelt. Auch wenn bei Skalen wie SCOPA-M zur Bewertung die Amplitudenhöhe in Zentimetern angegeben wird und eine hohe Interrater-Reliabilität⁶⁰ vorliegt, könnte es vor allem bei multizentrischen Studien zu Unterschieden kommen. Auch die Abstufung des PDQ-8 in niemals, selten, manchmal, häufig und immer / kann ich überhaupt nicht⁶⁴ kann von den Patienten unterschiedlich gedeutet werden⁵¹.

Der PDQ-8 bezieht sich bei seiner Erhebung auf die letzten vier Wochen.⁶³ Dadurch werden etwaige Schwankungen der letzten Monate nicht berücksichtigt. Um diese Einschränkung zu berücksichtigen, könnte der PDQ-8 regelmäßiger, z. B. monatlich, erhoben und der Durchschnitt seit dem letzten Follow-up berechnet werden. Zudem könnten bei dieser Methode unter Umständen jahreszeitliche Schwankungen berücksichtigt werden, wie sie bei Depressionen auftreten.¹⁰⁰

5.8 Fazit

Diese Analysen weisen nach, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei fortgeschrittener PK zwischen Patienten mit einer rein medikamentösen Standardtherapie und Patienten mit einer STN-THS sowie einer zusätzlich medikamentösen Standardtherapie unterscheidet. Unter der STN-THS sowie der medikamentösen Therapie blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der langfristigen Beobachtung über fünf Jahre stabil, während es in der rein medikamentösen Kontrollgruppe zu einer signifikanten Verschlechterung kam. Im 1-Jahres-Follow-up konnte sogar eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter STN-THS beobachtet werden. Die Korrelation der Änderungswerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit den Aktivitäten des täglichen Lebens und dem Alter verdeutlicht die Bedeutung der Alltagsbewältigung und

des Alters für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Des Weiteren verbesserten sich unter der STN-THS die motorischen Komplikationen und die tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis wurde reduziert. Diese Ergebnisse können ärztliches Fachpersonal, Patienten und Angehörige bei der Entscheidung, ob eine STN-THS infrage kommt, und im Rahmen der Langezeitkontrollen unterstützen. Zudem ebnen sie den Weg für eine personalisierte Medizin.

Zukünftige Arbeiten, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität und ihren Zusammenhang mit anderen Symptomen und Faktoren untersuchen, sollten an dieser Arbeit anknüpfen und die Limitationen berücksichtigen. Es sollten mehr Patienten eingeschlossen werden, eine unterschiedliche Symptomlast bei Einschluss sollte berücksichtigt werden und die Parameter sollten im MedON und MedOFF, ggf. auch im StimON und StimOFF, ermittelt werden. Des Weiteren sollten Schwankungen innerhalb der Follow-up-Periode und einer Verzerrung durch Studienabbrecher berücksichtigt werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Hariz M, Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Intern Med* 2022; **292**: 764–78.
- 2 Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, *et al.* Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2018; **33**: 421–30.
- 3 Jost ST, Ray Chaudhuri K, Ashkan K, *et al.* Subthalamic Stimulation Improves Quality of Sleep in Parkinson Disease: A 36-Month Controlled Study. *JPD* 2021; **11**: 323–35.
- 4 Jost ST, Sauerbier A, Visser-Vandewalle V, *et al.* A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: results at the 36-month follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 687–94.
- 5 Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, *et al.* Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med* 2013; **368**: 610–22.
- 6 Deuschl Günther, Schade-Brittinger Carmen, Krack Paul, *et al.* A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 2006; **355**: 896–908.
- 7 Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, *et al.* Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**: 1419–25.
- 8 Jiang L-L, Liu J-L, Fu X-L, *et al.* Long-term Efficacy of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A 5-year Follow-up Study in China. *Chin Med J (Engl)* 2015; **128**: 2433–8.
- 9 Lezcano E, Gómez-Esteban JC, Tijero B, *et al.* Long-term impact on quality of life of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2016; **263**: 895–905.
- 10 Yamamoto T, Uchiyama T, Higuchi Y, *et al.* Long term follow-up on quality of life and its relationship to motor and cognitive functions in Parkinson's disease after deep brain stimulation. *Journal of the Neurological Sciences* 2017; **379**: 18–21.
- 11 Karl J, Ouyang B, Colletta K, Verhagen Metman L. Long-Term Satisfaction and Patient-Centered Outcomes of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Brain Sciences* 2018; **8**: 60.
- 12 Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, *et al.* Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes. *Neurology* 2020; **95**. DOI:10.1212/WNL.0000000000009946.
- 13 Bjerknes S, Toft M, Brandt R, *et al.* Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease: 5-Year Extension Study of a Randomized Trial. *Mov Disord Clin Pract* 2022; **9**: 48–59.
- 14 Jiang J-L, Chen S-Y, Tsai S-T, Ma Y-C, Wang J-H. Long-Term Effects of Subthalamic Stimulation on Motor Symptoms and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. *Healthcare (Basel)* 2023; **11**: 920.
- 15 Höglinger G, Trenkwalder C, *et al.* Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie. 2023; published online Dec 14. https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-010I_Parkinson_Krankheit_2023-11_1.pdf (accessed Dec 14, 2023).
- 16 Hacke W, editor. *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016 DOI:10.1007/978-3-662-46892-0.
- 17 Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017; **124**: 901–5.
- 18 Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique* 2016; **172**: 14–26.
- 19 Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Euro J of Neurology* 2020; **27**: 27–42.
- 20 Klingelhoefer L, Reichmann H. Parkinson's disease as a multisystem disorder. *J Neural Transm* 2017; **124**: 709–13.
- 21 Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. *Duale Reihe Neurologie*. Georg Thieme Verlag, 2013.
- 22 Mattle H, Mumenthaler M. *Kurzlehrbuch Neurologie*, 4., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2015.

- 23 Basalganglien. <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/basalganglien/1290> (accessed Nov 1, 2023).
- 24 Koga S, Sekiya H, Kondru N, Ross OA, Dickson DW. Neuropathology and molecular diagnosis of Synucleinopathies. *Mol Neurodegener* 2021; **16**: 83.
- 25 Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; **24**: 197–211.
- 26 Domenighetti C, Sugier P-E, Sreelatha AAK, *et al.* Mendelian Randomisation Study of Smoking, Alcohol, and Coffee Drinking in Relation to Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2022; **12**: 267–82.
- 27 Shen C, Guo Y, Luo W, Lin C, Ding M. Serum urate and the risk of Parkinson's disease: results from a meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2013; **40**: 73–9.
- 28 Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet* 2015; **386**: 896–912.
- 29 Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 2020; **323**: 548.
- 30 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**: 181–4.
- 31 Postuma RB, Berg D, Stern M, *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord* 2015; **30**: 1591–601.
- 32 Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004; **363**: 1783–93.
- 33 Barone P, Antonini A, Colosimo C, *et al.* The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009; **24**: 1641–9.
- 34 Jost WH. Nichtmotorische Symptome beim Morbus Parkinson. *Nervenarzt* 2017; **88**: 874–87.
- 35 Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012; **8**: 329–39.
- 36 Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2017; **18**: 435–50.
- 37 Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; **128**: 1314–22.
- 38 Béreau M, Van Waes V, Servant M, Magnin E, Tatu L, Anheim M. Apathy in Parkinson's Disease: Clinical Patterns and Neurobiological Basis. *Cells* 2023; **12**: 1599.
- 39 Zahodne LB, Fernandez HH. A Review of the Pathophysiology and Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. *Drugs Aging* 2008; **25**: 665–82.
- 40 Angelopoulou E, Bougea A, Papageorgiou SG, Villa C. Psychosis in Parkinson's Disease: A Lesson from Genetics. *Genes (Basel)* 2022; **13**: 1099.
- 41 Tichelaar JG, Sayalı C, Helmich RC, Cools R. Impulse control disorder in Parkinson's disease is associated with abnormal frontal value signalling. *Brain* 2023; **146**: 3676–89.
- 42 Marques A, Durif F, Fernagut P-O. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2018; **125**: 1299–312.
- 43 Foltynie T, Goldberg TE, Lewis SGJ, *et al.* Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val¹⁵⁸ met polymorphism. *Movement Disorders* 2004; **19**: 885–91.
- 44 Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, Uchiyama T, Yamamoto T. Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 2012; **46**: 565–71.
- 45 Pfeiffer RF. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics* 2020; **17**: 1464–79.
- 46 Batzu L, Titova N, Bhattacharyya KB, Chaudhuri KR. The pathophysiology of sexual dysfunction in Parkinson's disease: An overview. *Int Rev Neurobiol* 2022; **162**: 21–34.
- 47 Poewe W, Seppi K, Tanner CM, *et al.* Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; **3**: 17013.
- 48 Stoddard-Bennett T, Reijo Pera R. Treatment of Parkinson's Disease through Personalized Medicine and Induced Pluripotent Stem Cells. *Cells* 2019; **8**: 26.
- 49 Beitz JM. Parkinson s disease a review. *Front Biosci* 2014; **S6**: 65–74.
- 50 Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, *et al.* Deep brain stimulation: current challenges

and future directions. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 148–60.

51 Martinez-Martin P. What is quality of life and how do we measure it? Relevance to Parkinson's disease and movement disorders. *Movement Disorders* 2017; **32**: 382–92.

52 World Health Organization. Basic documents: forty-ninth edition (including amendments adopted up to 31 May 2019). 2020. https://apps.who.int/gb/bd/pdf_files/BD_49th-en.pdf (accessed Feb 29, 2024).

53 DRKS - Deutsches Register Klinischer Studien. <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00006735> (accessed Jan 8, 2024).

54 World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013; **310**: 2191.

55 Lang AE, Houeto J-L, Krack P, *et al*. Deep brain stimulation: Preoperative issues. *Mov Disord* 2006; **21**: S171–96.

56 Dafsari HS, Reker P, Stalinski L, *et al*. Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Movement Disorders* 2018; **33**: 99–107.

57 Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, *et al*. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Euro J of Neurology* 2006; **13**: 1186–202.

58 Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987: 153–63.

59 The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders* 2003; **18**.

60 Marinus J. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2004; **75**: 388–95.

61 Martínez-Martín P, Benito-León J, Burguera JA, *et al*. The SCOPA–Motor Scale for assessment of Parkinson's disease is a consistent and valid measure. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005; **58**: 674–9.

62 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research* 1975; **12**: 189–98.

63 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**: 805–14.

64 Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 1995; **4**: 241–8.

65 Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, *et al*. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders* 2011; **26**: 2371–80.

66 Jost ST, Aloui S, Evans J. Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open* 2024. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.52177.

67 Jost ST, Kaldenbach M-A, Antonini A, *et al*. Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals. *Movement Disorders* 2023; **38**: 1236–52.

68 Koss AM, Alterman RL, Tagliati M, Shils JL. Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Annals of Neurology* 2005; **58**: 168–168.

69 Knudsen K, Krack P, Tonder L, *et al*. Programming parameters of subthalamic deep brain stimulators in Parkinson's disease from a controlled trial. *Parkinsonism & Related Disorders* 2019; **65**: 217–23.

70 Thoemmes F. Propensity score matching in SPSS. 2012. DOI:10.48550/ARXIV.1201.6385.

71 Thoemmes FJ, Kim ES. A Systematic Review of Propensity Score Methods in the Social Sciences. *Multivariate Behavioral Research* 2011; **46**: 90–118.

72 Stuart EA, Rubin DB. Best Practices in Quasi-Experimental Designs: Matching Methods

- for Causal Inference. In: Best Practices in Quantitative Methods. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States of America: SAGE Publications, Inc., 2008: 155–76.
- 73 Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2nd ed. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates, 1988.
- 74 Morris SB. Estimating Effect Sizes From Pretest-Posttest-Control Group Designs. *Organizational Research Methods* 2008; **11**: 364–86.
- 75 Lenhard W, Lenhard A. Computation of Effect Sizes. 2017. DOI:10.13140/RG.2.2.17823.92329.
- 76 Horváth K, Aschermann Z, Kovács M, *et al.* Changes in Quality of Life in Parkinson's Disease: How Large Must They Be to Be Relevant? *Neuroepidemiology* 2017; **48**: 1–8.
- 77 de Noordhout AM, Mouchamps M, Remacle J-M, Delstanche S, Bonhomme V, Gonce M. Subthalamic deep brain stimulation versus best medical treatment: a 12-year follow-up. *Acta Neurol Belg* 2022; **122**: 197–202.
- 78 Büttner C, Maack M, Janitzky K, Witt K. The Evolution of Quality of Life After Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract* 2019; **6**: 521–30.
- 79 Gorecka-Mazur A, Furgala A, Krygowska-Wajs A, Pietraszko W, Kwinta B, Gil K. Activities of Daily Living and Their Relationship to Health-Related Quality of Life in Patients with Parkinson Disease After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *World Neurosurgery* 2019; **125**: e552–62.
- 80 Daniels C, Krack P, Volkmann J, *et al.* Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? *Movement Disorders* 2011; **26**: 2516–21.
- 81 Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M, *et al.* Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? *Movement Disorders* 2007; **22**: 1457–63.
- 82 Dafsari HS, Weiß L, Silverdale M, *et al.* Short-term quality of life after subthalamic stimulation depends on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimulation* 2018; **11**: 867–74.
- 83 Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, on Behalf of the NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2011; **26**: 399–406.
- 84 Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The Clinically Important Difference on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Archives of Neurology* 2010; **67**: 64–70.
- 85 Serdar CC, Cihan M, Yücel D, Serdar MA. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)* 2021; **31**: 010502.
- 86 Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet* 2021; **397**: 2284–303.
- 87 Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American Journal of Medicine* 2019; **132**: 802–7.
- 88 Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010; **25**: 2649–53.
- 89 Nunan D, Aronson J, Bankhead C. Catalogue of bias: attrition bias. *BMJ EBM* 2018; **23**: 21–2.
- 90 Negida A. Attrition bias in randomized controlled trials. Students 4 Best Evidence. 2017; published online Feb 13. <https://s4be.cochrane.org/blog/2017/02/13/attrition-bias-randomized-controlled-trials/> (accessed Feb 21, 2024).
- 91 Bove F, Mulas D, Cavallieri F, *et al.* Long-term Outcomes (15 Years) After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *Neurology* 2021; **97**. DOI:10.1212/WNL.0000000000012246.
- 92 Yao XI, Wang X, Speicher PJ, *et al.* Reporting and Guidelines in Propensity Score Analysis: A Systematic Review of Cancer and Cancer Surgical Studies. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2017; **109**. DOI:10.1093/jnci/djw323.
- 93 Maciejewski ML. Quasi-experimental design. *Biostatistics & Epidemiology* 2020; **4**: 38–47.

- 94 Sauerbier A, Loehrer P, Jost ST, *et al.* Predictors of short-term impulsive and compulsive behaviour after subthalamic stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; **92**: 1313–8.
- 95 Tröster AI. Some Clinically Useful Information that Neuropsychology Provides Patients, Carepartners, Neurologists, and Neurosurgeons About Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2017; **32**: 810–28.
- 96 Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharmaceutical Statistics* 2011; **10**: 150–61.
- 97 National Library of Medicine. Finding and Using Health Statistics. U.S. National Library of Medicine. <https://www.nlm.nih.gov/oet/ed/stats/02-900.html> (accessed Feb 27, 2024).
- 98 Schuepbach WMM, Tonder L, Schnitzler A, *et al.* Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology* 2019; **92**: e1109–20.
- 99 Jost ST, Visser-Vandewalle V, Rizos A, *et al.* Non-motor predictors of 36-month quality of life after subthalamic stimulation in Parkinson disease. *npj Parkinsons Dis* 2021; **7**: 1–7.
- 100 Attar-Levy D. Les dépressions saisonnières [Seasonal depression]. *Thérapie* 1998; **53**: 489–98.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Basalganglienschleife bei der PK.....	15
Abbildung 2: Schema zur Diagnosestellung entsprechend der MDS-Kriterien.....	20
Abbildung 3: Patientenauswahl.....	50
Abbildung 4: Relative Änderungen des PDQ-8-SI und der PDQ-8-Domänen von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up in den Subkohorten.....	64
Abbildung 5: PDQ-8-Domänen zur Baseline und zum Follow-up in den Subkohorten	66
Abbildung 6: Relative Änderungen des PDQ-8-SI und der PDQ-8-Domänen von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up in der Originalkohorte	96
Abbildung 7: PDQ-8-Domänen zur Baseline und zum Follow-up in der Originalkohorte.....	97

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der PK basierend auf den MDS-Kriterien	18
Tabelle 2: Umrechnungsfaktoren zur Berechnung der LEDD	44
Tabelle 3: Patientencharakteristika zur Baseline in der Originalkohorte	52
Tabelle 4: Patientencharakteristika zur Baseline in der gematchten Subkohorte	53
Tabelle 5: Ergebnisse zur Baseline, im 1-Jahres-Follow-up und im 5-Jahres-Follow-up in der gematchten Subkohorte	59
Tabelle 6: Relative Änderungen und Effektstärken der gematchten Subkohorte zum 1-Jahres-Follow-up und 5-Jahres-Follow-up	62
Tabelle 7: Korrelationen der Änderungswerte von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up	68
Tabelle 8: Vorstudien	89
Tabelle 9: Ergebnisse zur Baseline, im 1-Jahres-Follow-up und im 5-Jahres-Follow-up in der Originalkohorte	91
Tabelle 10: Relative Änderungen und Effektstärken der Originalkohorte zum 1-Jahres-Follow-up und 5-Jahres-Follow-up	94

7.3 Aktuelle Studienlage

Tabelle 8: Vorstudien

	Hacker et al. ¹² STN-THS	Hacker et al. ¹² MED	Aviles-Olmos et al. ⁷	Jiang, L et al. ⁸	Lezcano et al. ⁹	Yamamoto et al. ¹⁰	Karl et al. ¹¹	Bjerknes et al. ^{13,†}	Jiang, J et al. ¹⁴
Erscheinungsjahr	2020		2014	2015	2016	2017	2018	2021	2023
Patientenanzahl	14	14	41	10	54	7	52	54	53
Alter	50 - 75		56,2 ± 8,4	59,4 ± 9,3	61,3 ± 7,4	66,7 ± 0,9	66,1 ± 7,9	63 (44 - 71)	58,9 ± 7,6
Krankheitsdauer	½ - 4		12,9 ± 5,8	9,3 ± 2,9	13,2 ± 5,7	11,6 ± 3,7	11,57 ± 4,7	12 (4 - 23)	9,4 ± 3,4
PDQ-39-SI	β = 1,83 (-5,32; 8,98)		+	+	+	-	-	-	-
Mobilität	n.a.	n.a.	+	+	+	-*	-*	-	-
Aktivitäten des täglichen Lebens	n.a.	n.a.	+	+	+*	-	+	+	-
Emotionales Wohlbefinden	n.a.	n.a.	-	+*	+*	-	-	-	-
Soziale Unterstützung	n.a.	n.a.	-	+	-	-	-	+	-*
Kognition	n.a.	n.a.	-	-	-	-	-	-	-*
Kommunikation	n.a.	n.a.	-*	-	-*	-	-*	-*	-*
Körperliche Beschwerden	n.a.	n.a.	+*	-	+*	+	+*	+*	+*
Stigmatisierung	n.a.	n.a.	+	+*	+*	-	+*	+*	+

Die Fortführung dieser Tabelle befindet sich auf der nächsten Seite.

	Hacker et al. ¹² STN-THS	Hacker et al. ¹² MED	Aviles-Olmos et al. ⁷	Jiang, L et al. ⁸	Lezcano et al. ⁹	Yamamoto et al. ¹⁰	Karl et al. ¹¹	Bjerknes et al. ^{13,†}	Jiang, J et al. ¹⁴
UPDRS total MedON	$\beta = -1,19$ (-8,25; 5,87)		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-*
UPDRS total MedOFF		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	+*
UPDRS I	$\beta = 0,49$ (-0,54; 1,52)		n.a.	n.a.	-*	-	-*	+	n.a.
UPDRS II MedON	$\beta = 2,25$ (-1,0; 5,5)		-*	n.a.	-*	-*	-*	-*	-*
UPDRS II MedOFF		n.a.	+	n.a.	+*	+	+	n.a.	+*
UPDRS III MedON	$\beta = -3,70$ (-8,42; 1,01)		-*	-	-*	-	n.a.	-*	-*
UPDRS III MedOFF		n.a.	+*	+*	+*	+*	n.a.	+*	+*
UPDRS IV	$\beta = -0,26$ (-1,20; 0,69)		+*	n.a.	+*	+	+*	+*	+*
LEDD	$\beta = -239,65$ (-471,39; -7,91)*		+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*

Abkürzungen: LEDD = tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis, MED = MED-Kohorte, MedOFF = Pausierung der Medikation, MedON = unter Medikamenteneinnahme, n. a. = nicht angegeben, PDQ-39-SI = Parkinson's Disease Questionnaire-39 Summary Index, STN-THS = STN-THS-Kohorte UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Die Tabelle zeigt die demographischen Daten zur Baseline und die Unterschiede zwischen der Baseline und dem Follow-up. Für Hacker et al. sind die Gruppenunterschiede mit dem 95 % Konfidenzintervall angegeben.

- + Verbesserung von der Baseline zum Follow-up
- Verschlechterung von der Baseline zum Follow-up
- * signifikante Veränderung
- † Evaluierung der MDS-UPDRS

7.4 Ergebnisse der Originalkohorte

Tabelle 9: Ergebnisse zur Baseline, im 1-Jahres-Follow-up und im 5-Jahres-Follow-up in der Originalkohorte

	STN-THS (n = 62)													
	Baseline			1-JFU			5-JFU			BL vs. 1-JFU ^a		BL vs. 5-JFU ^a		BL vs. 1-JFU vs. 5-JFU ^b
	n	μ	σ	n	μ	σ	n	μ	σ	p	Δ [95 % KI]	p	Δ [95 % KI]	p
PDQ-8-SI	60	31,8	14,5	61	23,4	14,6	57	37,1	17,0	<0,001	8,2 [4,7; 11,6]	0,03	-5,2 [-9,7; -0,6]	<0,001
UPDRS III	61	32,0	12,8	58	25,7	10,8	41	31,0	14,2	<0,001	6,1 [3,0; 9,2]	0,38	1,9 [-2,4; 6,1]	<0,001
SCOPA-M	61	22,8	8,4	58	16,7	7,7	41	21,1	10,1	<0,001	5,9 [4,1; 7,8]	0,23	1,7 [-1,1; 4,4]	<0,001
SCOPA-B	61	7,1	3,3	61	5,7	3,4	61	7,8	4,1	0,002	1,4 [0,5; 2,2]	0,18	-0,7 [-1,8; 0,3]	<0,001
SCOPA-C (Md, IQR)	61	(4,0)	(2,0 - 7,0)	61	(2,0)	(0,0 - 3,5)	61	(2,0)	(0,0 - 4,5)	<0,001	-2,0 [-2,5; -1,0]	<0,001	-1,5 [-2,5; -1,0]	<0,001
LEDD	62	1147,9	531,6	61	512,9	314,1	61	743,8	496,8	<0,001	646,9 [512,1; 781,8]	<0,001	423,7 [-267,3; 580,1]	<0,001

Die Fortführung dieser Tabelle befindet sich auf der nächsten Seite.

	MED (n = 46)															STN-THS vs. MED ^c	
	Baseline			1-JFU			5-JFU			BL vs. 1-JFU ^a		BL vs. 5-JFU ^a		BL vs. 1 JFU vs. 5 JFU ^b			
	n	μ	σ	n	μ	σ	n	μ	σ	p	Δ [95 % KI]	p	Δ [95 % KI]	p	p		
PDQ-8-SI	46	21,3	15,5	42	21,7	15,3	44	29,4	18,7	0,95	0,1 [-4,8; 5,1]	0,005	-7,7 [-13,0; -2,5]	0,004	0,46	-2,6 [-9,4; 4,3]	
UPDRS III	46	29,1	13,2	42	29,1	12,8	44	35,6	15,2	0,70	-0,7 [-4,2; 2,9]	<0,001	-6,5 [-10,2; -2,9]	0,004	0,003	-0,2 [-0,7; 0,3]	
SCOPA-M	46	19,5	8,5	42	17,5	9,0	45	23,7	9,9	0,23	1,4 [-0,9; 3,7]	<0,001	-4,6 [-6,5; -2,6]	<0,001	<0,001	-6,2 [-9,5; -2,9]	
SCOPA-B	46	6,3	3,0	42	5,5	3,7	43	7,8	4,2	0,11	0,6 [-0,2; -1,4]	0,001	-1,7 [-2,6; -0,7]	<0,001	0,23	-0,9 [-2,4; 0,6]	
SCOPA-C (Md, IQR)	46	(2,0)	(2,0 - 4,0)	42	(2,0)	(0,0 - 3,0)	45	(4,0)	(2,0 - 4,5)	0,001	-1,0 [-1,5; -0,5]	0,34	0,0 [-0,5; 1,0]	0,004	<0,001	-2,0 [-3,0; -1,0]	
LEDD	46	694,7	383,4	42	876,8	444,8	41	1028,6	450,9	<0,001	-180,8 [-277,7; -83,9]	<0,001	-345,9 [-463,4; -228,4]	<0,001	<0,001	-769,6 [-980,2; -558,9]	

Abkürzungen: IQR = Interquartilsabstand, JFU = Jahres-Follow-up, LEDD = tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis, MED = MED-Gruppe, Md = Median, PDQ-8-SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index, SCOPA-M = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Motor-Skala, SCOPA-B = SCOPA - Aktivitäten des täglichen Lebens, SCOPA-C = SCOPA - Motorische Komplikationen, STN-THS = STN-THS-Gruppe, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Signifikante Ergebnisse sind in fettgedruckter Schrift hervorgehoben.

^a Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test oder gepaarter t-Test, wenn die parametrischen Kriterien erfüllt sind, zwischen Baseline und Follow-up, um Veränderungen innerhalb der Gruppe zu analysieren

^b Friedman-Test oder Varianzanalysen bei Messwiederholung, wenn die parametrischen Kriterien erfüllt sind

^c Mann-Whitney-U-Test oder ungepaarter t-Test, wenn die parametrischen Kriterien erfüllt sind, um Unterschiede in den Änderungswerten (Baseline zu 5-Jahres-Follow-up) zwischen der STN-THS-Gruppe und der MED-Gruppe zu analysieren.

Eigene Darstellung, adaptiert nach eTabelle 1: Outcomes at Baseline, 1-Year Follow-Up, and 5-Year Follow-Up in the Original Cohort, Stefanie T. Jost, Salima Aloui, Julian Evans, et al., Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial, Copyright (2024), erschienen in JAMA Network Open.⁶⁶ Erlaubnis nicht erforderlich.

Tabelle 10: Relative Änderungen und Effektstärken der Originalkohorte zum 1-Jahres-Follow-up und 5-Jahres-Follow-up

	Änderungen innerhalb der Gruppen								Gruppenunterschiede beim 5-JFU
	Baseline zu 1-JFU				Baseline zu 5-JFU				
	Relative Änderung (%)		Effektstärke (Klassifikation)		Relative Änderung (%)		Effektstärke (Klassifikation)		Effektstärke (zugunsten der STN-THS, außer [†])
	STN- THS	MED	STN-THS	MED	STN- THS	MED	STN-THS	MED	
PDQ-8-SI	26,4	-1,9	0,58 (moderat)	0,03	-16,7	-38,0	0,37 (klein)	0,52 (moderat)	0,19
Mobilität	36,8	-9,1	0,70 (moderat)	0,08	4,9	-15,0	0,09	0,13	0,17
Aktivitäten des täglichen Lebens	35,7	9,1	0,45 (klein)	0,08	-11,7	-29,4	0,14	0,25 (klein)	0,17
Emotionales Wohlbefinden	18,2	12,5	0,22 (klein)	0,09	-42,6	-48,7	0,51 (moderat)	0,35 (klein)	0,00
Soziale Unterstützung	30,0	40,0	0,33 (klein)	0,20 (klein)	-43,9	-64,8	0,50 (moderat)	0,34 (klein)	0,00
Kognition	15,4	-14,3	0,22 (klein)	0,10	-27,3	-78,5	0,39 (klein)	0,51 (moderat)	0,11
Kommunikation	9,1	22,2	0,11	0,22 (klein)	-52,4	-28,1	0,60 (moderat)	0,26 (klein)	0,33 [†] (klein)
Körperliche Beschwerden	31,3	-30,0	0,42 (klein)	0,25 (klein)	0,6	-37,5	0,01	0,34 (klein)	0,33 (klein)
Stigmatisierung	33,3	-14,3	0,30 (klein)	0,10	4,4	-35,1	0,04	0,25 (klein)	0,30 (klein)

Die Fortführung dieser Tabelle befindet sich auf der nächsten Seite.

	Änderungen innerhalb der Gruppen								Gruppenunterschiede beim 5-JFU
	Baseline zu 1-JFU				Baseline zu 5-JFU				
	Relative Änderung (%)		Effektstärke (Klassifikation)		Relative Änderung (%)		Effektstärke (Klassifikation)		Effektstärke (zugunsten der STN-THS, außer†)
	STN- THS	MED	STN-THS	MED	STN- THS	MED	STN-THS	MED	
UPDRS III	19,7	0,0	0,49 (klein)	0,00	3,1	-22,3	0,08	0,49 (klein)	0,57 (moderat)
SCOPA-M	26,8	10,3	0,73 (moderat)	0,24 (klein)	7,5	-21,5	0,20 (klein)	0,49 (klein)	0,69 (moderat)
SCOPA-B	19,7	12,7	0,42 (klein)	0,27 (klein)	-9,9	-23,8	0,21 (klein)	0,50 (moderat)	0,25 (klein)
SCOPA-C	47,7	36,7	0,75 (moderat)	0,61 (moderat)	40,9	-10,0	0,64 (moderat)	0,17	0,89 (groß)
LEDD	55,3	-26,2	1,19 (groß)	0,47 (klein)	35,5	-48,0	0,76 (moderat)	0,87 (groß)	1,55 (groß)

Abkürzungen: JFU = Jahres-Follow-up, LEDD = tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis, MED = MED-Gruppe, PDQ-8-SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index, SCOPA-M = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Motor-Skala, SCOPA-B = SCOPA - Aktivitäten des täglichen Lebens, SCOPA-C = SCOPA - Motorische Komplikationen, STN-THS = STN-THS-Gruppe, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

$$\text{relative Änderung} = (\mu_{BL} - \mu_{FU}) / \mu_{BL} \cdot 100 \%$$

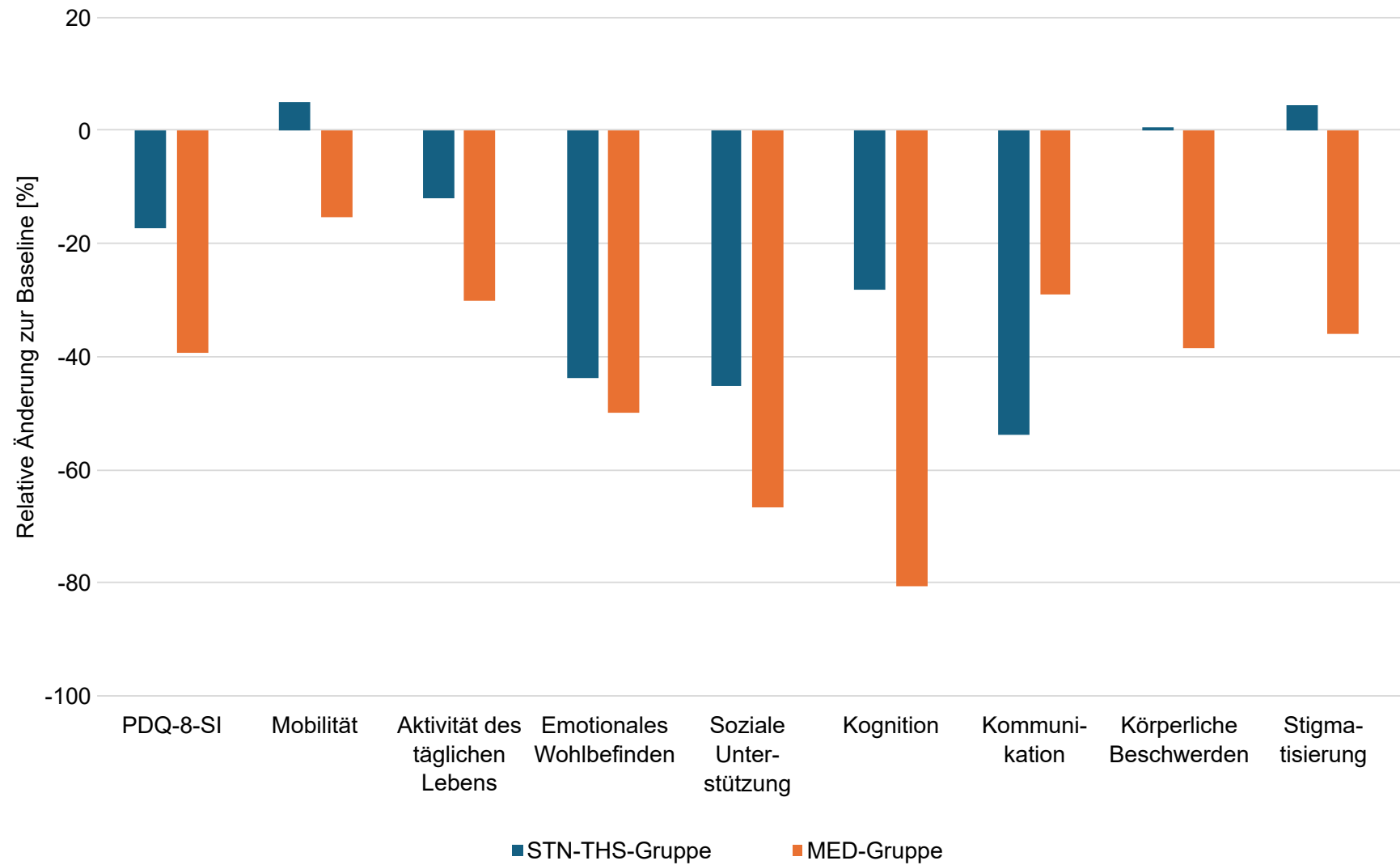
$$d_{\text{innerhalb der Gruppe}} = (\mu_{BL} - \mu_{FU}) / \sigma_{BL}$$

$$d_{\text{zwischen den Gruppen}} = (\mu_{FU} - \mu_{BL})_{THS} - (\mu_{FU} - \mu_{BL})_{MED} / \sigma_{BL, \text{ gepoolt}}$$

Für die Effektstärke d gilt, dass $0,20 \leq d < 0,50$ einen kleinen Effekt, $0,50 \leq d < 0,80$ einen moderaten Effekt und $d \geq 0,80$ einen großen Effekt darstellt.⁷³

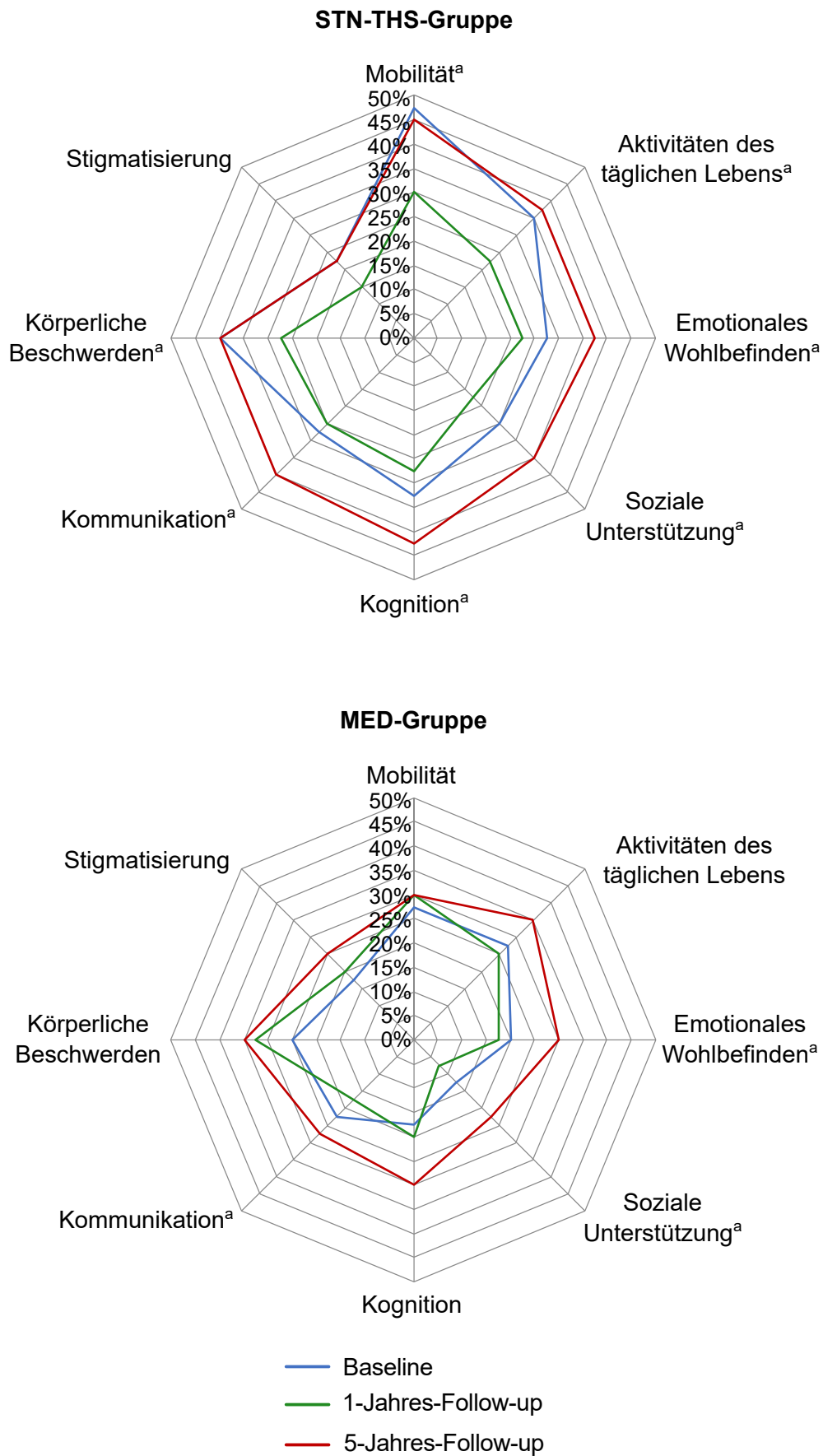
Eigene Darstellung, adaptiert nach eTabelle 2: Relative Changes and Effect Sizes for the Original Cohort at 1-Year and 5-Year Follow-Up, Stefanie T. Jost, Salima Aloui, Julian Evans, et al., Copyright (2024), erschienen in JAMA Network Open.⁶⁶ Erlaubnis nicht erforderlich.

Abbildung 6: Relative Änderungen des PDQ-8-SI und der PDQ-8-Domänen von der Baseline zum 5-Jahres-Follow-up in der Originalkohorte



Positive Werte weisen auf eine Verbesserung hin. Negative Werte weisen auf eine Verschlechterung hin.

Abbildung 7: PDQ-8-Domänen zur Baseline und zum Follow-up in der Originalkohorte



Darstellung der PDQ-8-Domänen in Prozent vom Gesamtwert.

^a Signifikante Ergebnisse innerhalb der Gruppen zwischen Baseline, 1- und 5-Jahres-Follow-up

^b Signifikante Ergebnisse der Änderungswerte von Baseline und 5-Jahres-Follow-up zwischen der STN-THS-Gruppe und der MED-Gruppe

8. Publikationen

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden am 18. Januar 2024 im JAMA Network Open unter dem Titel „Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial“ veröffentlicht.

Des Weiteren habe ich an dem Manuskript mit dem Titel „Predictors of short-term impulsive and compulsive behaviour after subthalamic stimulation in Parkinson disease“ mitgewirkt, welches am 11. September 2021 im Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry veröffentlicht wurde.