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

Klinische Prädiktoren der postoperativen Veränderung der phonemischen Wortflüssigkeit bei bilateraler tiefer Hirnstimulation im Bereich des Nucleus subthalamicus bei Patienten mit Parkinson-Krankheit

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

vorgelegt von
Paula Maria Müller
aus Aachen

promoviert am 15. September 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekan:	Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter:	Professor Dr. med. H. Dafsari
2. Gutachter:	Privatdozent Dr. med. D. Rueß

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:

Herr Professor Dr. Haidar Dafsari und Herr Dr. Jan Niklas Petry-Schmelzer

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.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden im Rahmen der Registerstudie mit dem Namen „Register zur Behandlungspraxis mit Apomorphin-, L-Dopa- Infusionstherapie und Tiefe Hirnstimulation bei Patienten mit einer Parkinson-Krankheit“ (REAL-DBS-PD) an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln erhoben. Die Datenerhebung erfolgte dabei kontinuierlich durch Doktorandinnen und Doktoranden der Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen und Kognition unter der Leitung von Professor Dr. Haidar Dafsari. Im Rahmen meiner Promotionsarbeit habe ich von Juni 2021 bis November 2022 gemeinsam mit Donya Indi und Camilla Atwani die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten sowie die Erhebung der neuropsychologischen und klinischen Verlaufsdaten durchgeführt.

Die Querschnittskohorte der 131 Patientinnen und Patienten meiner Dissertationsschrift wurde auf dieser Grundlage durch mich erstellt. Die wissenschaftliche Fragestellung der Dissertation wurde in Abstimmung mit Professor Dr. Haidar Dafsari und Dr. Jan Niklas Petry-Schmelzer entwickelt. Die statistische Auswertung des Datensatzes erfolgte durch mich unter Verwendung der Software „IBM SPSS Statistics“, Version 29.0.1.0 (171), unter fachlicher Supervision von PD Dr. Haidar Dafsari und Dr. Jan Niklas Petry-Schmelzer.

Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Dissertation wurde ein Manuskript mit dem Titel „Activities of daily living predict verbal fluency outcome in subthalamic stimulation for Parkinson’s disease“ zur Publikation eingereicht. Ich war an den Vorbereitungen der statistischen Analysen, sowie der Erstellung der Tabellen und Abbildungen beteiligt. Die finale statistische Analyse, graphische Aufbereitung und Manuskripterstellung erfolgten in enger Abstimmung innerhalb der Autorengruppe unter Federführung von Professor Dr. Haidar Dafsari.

Eine Submission Confirmation ist dieser Arbeit im Anhang beigefügt.

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.

Bonn, den 04.04.2026

Unterschrift: .....

Gender-Hinweis

In dieser Dissertation wird zur besseren Lesbarkeit die männliche Form verwendet. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass damit alle Geschlechter gleichermaßen gemeint sind, sofern nicht explizit von männlichen oder weiblichen Patienten die Rede ist.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich während meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. Haidar Dafsari, der dieses Promotionsprojekt durch die Bereitstellung des Themas sowie durch seine hervorragende fachliche Expertise und geduldige Begleitung bei sämtlichen Fragen und Anliegen ermöglicht hat.

Ebenso danke ich Dr. Jan Niklas Petry-Schmelzer für seine kontinuierliche Betreuung und Beratung, seine zeitintensive Unterstützung und seine Korrekturen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Danke für die vielen Stunden im Kapellchen und die Möglichkeit, eine DBS-Implantation im OP zu verfolgen.

Mein Dank gilt außerdem allen Mitgliedern der AG Bewegungsstörungen und Kognition für ihre Unterstützung und die angenehme Arbeitsatmosphäre in Klinik und Büro. Dr. Stefanie Jost danke ich herzlich für ihre tatkräftige Unterstützung bei meiner Einarbeitung, für das Bereitstellen von wertvollen Skripten und ihre Hilfe bei jeglichen organisatorischen Angelegenheiten. Besonders danke ich auch Dr. Dr. Anna Sauerbier und Vasilija Stopic, deren wissenschaftliche Expertise und konstruktive Beratung mir stets Orientierung gegeben haben. Ebenso danke ich allen Doktorandinnen und Doktoranden der AG für ihre Mithilfe bei der Datenerhebung, insbesondere Camilla Atwani und Donya Indi, mit denen ich freundschaftlich und eng zusammenarbeiten durfte und die mich auch in schwierigen Zeiten unterstützt haben.

Nicht zuletzt danke ich meinem Partner, meiner Familie und meinen Freunden für ihre beständige Unterstützung, Motivation und ihren Rückhalt.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 9

1. ZUSAMMENFASSUNG 10

2. EINLEITUNG 12

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren 12

2.2. Pathophysiologie 13

2.3. Motorische und nicht-motorische Symptome 16

2.4. Therapie der Parkinson-Krankheit 16
2.4.1. Medikamentöse Therapie 17
2.4.2. Tiefe Hirnstimulation 19

2.5. Wortflüssigkeit – Definition und klinische Bedeutung 22

2.6. Tiefe Hirnstimulation und Wortflüssigkeit – Studienlage 24

2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit 27

3. MATERIAL UND METHODEN 28

3.1. Studiendesign 28

3.2. Datenerhebung und klinische Evaluation 28
3.2.1. Verbal fluency: Regensburger Wortflüssigkeitstest 29
3.2.2. Motorische Symptomlast: UPDRS-III und SCOPA-M 31
3.2.3. Nicht-motorische Symptome: NMSS 32
3.2.4. Kognition: MMSE 32
3.2.5. Lebensqualität: PDQ-8 32
3.2.6. Angst und Depression: HADS 33
3.2.7. Medikation: LEDD 33

3.3. Teilnehmer 33

3.4. Statistische Verfahren: Prädiktorenanalyse 34
3.4.1. Cases 35
3.4.2. ADL-Subitems und Sensitivitätsanalyse zur inhaltlichen Validität 35
3.4.3. Change scores 36

4. ERGEBNISSE 37

4.1. Deskriptive Statistik 37
4.1.1. Cases 37

4.2. Mittelwertvergleich nach STN-DBS 38
4.2.1. Cases 42
4.2.2. Gruppenvergleich 44

4.3. Korrelationsanalyse 45
4.3.1. Cases 47

4.4. Univariate ANCOVA 49
4.4.1. Cases 51

4.5. Multiple ANCOVA 53
4.5.1. Cases 54
4.5.2. Prädiktive Modellgüte (ROC-Analyse) 55
4.5.3. Kumulative Distributionskurven 56

4.6. Korrelation der ADL-Subitems 57

4.7. Sensitivitätsanalyse zur inhaltlichen Validität 58

4.8. Korrelation der Change scores 59
4.8.1. Cases 60

4.9. Zusammenfassung 61

5. DISKUSSION 63

5.1. Zentrale Ergebnisse und Bezug zur Forschungsfrage 63

5.2. Literaturvergleich 63
5.2.1. Klinisches Outcome nach STN-DBS 63
5.2.2. Globale Kognition nach STN-DBS 65
5.2.3. Verbal fluency nach STN-DBS 66
5.2.4. Demographische und klinische Prädiktoren der VF 70
5.2.5. Einfluss der Baseline VF 74
5.2.6. Einfluss der Baseline ADL 75
5.2.7. Cases 77
5.2.8. Change scores 78

5.3. Klinische Bedeutung 79

5.4. Kritische Betrachtung des Studiendesigns 80

5.5. Schlussfolgerung mit Ausblick 82

6. LITERATURVERZEICHNIS 84

7. ANHANG 91

7.1. Abbildungsverzeichnis 91

7.2. Tabellenverzeichnis 91

8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN 92

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADL	Activities of daily living (Aktivitäten des täglichen Lebens)
BDI	Beck Depression Inventory
BL	Baseline
COMT-Hemmer	Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
DBS	Deep brain stimulation (Tiefe Hirnstimulation)
FU	Follow-up
GPi	Globus pallidus internus
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
MAO-B-Hemmer	Monoaminooxidase-B-Hemmer
MMST/MMSE	Mini-Mental-Status-Test/Mini-Mental-Status-Examination
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease
PDQ-8	Parkinson’s Disease Questionnaire-8
PK	Parkinson-Krankheit
ROC	Receiver Operating Characteristic
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SCOPA	Scales for Outcomes in Parkinson’s Disease
STN	Nucleus Subthalamicus
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VF	Verbal fluency
VIM	Nucleus ventro-intermedius thalami
VLSM	Voxel-basierte Läsions-Symptom-Kartierung

1. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund:

Die bilaterale tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung und führt in der Regel zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Zustands sowie der Lebensqualität der Patienten. Studien zeigen jedoch, dass die STN-DBS die Wortflüssigkeit als exekutive kognitive Subdomäne negativ beeinflussen kann. Bisherige Untersuchungen konzentrieren sich auf ursächlichen Faktoren wie chirurgische Mikroläsionen, die Elektrodenposition sowie die Stimulation selbst. Der Einfluss individueller Patientencharakteristika wurde bislang nur unzureichend erforscht. Ziel dieser Studie war es daher, die phonemische Wortflüssigkeit in einer Kohorte von Parkinson-Patienten vor und nach STN-DBS zu analysieren, wobei insbesondere potenzielle demografische und klinische Prädiktoren für eine postoperative Veränderung untersucht wurden. Die Differenzierung individueller Patientenmerkmale als Prädiktor für die postoperative Wortflüssigkeit könnte dazu beitragen, das Risiko einer Verschlechterung der Wortflüssigkeit bereits vor der Operation besser einzuschätzen und potenziell gefährdete Patienten frühzeitig identifizieren zu können.

Methodik:

Es wurden 131 Parkinson-Patienten in die Analyse eingeschlossen, deren Wortflüssigkeit präoperativ sowie 3 bis 6 Monate nach STN-DBS mittels des Regensburger Wortflüssigkeitstests erfasst wurde. Die korrekten Wortnennungen wurden hinsichtlich des Alters und der Buchstaben in normierte Prozentränge übertragen. Die Wortflüssigkeitsleistung wurde vor und nach STN-DBS verglichen, und mögliche demografische sowie klinische Prädiktoren zum Baseline-Zeitpunkt mittels Spearman-Korrelation identifiziert. Diese Prädiktoren wurden anschließend in einer multiplen ANCOVA auf ihre Gültigkeit überprüft. Ergänzend erfolgte eine analoge Subgruppenanalyse, in der Fälle untersucht wurden, die eine klinisch relevante Veränderung der Wortflüssigkeit um ± eine halbe Standardabweichung vom Ausgangswert aufwiesen.

Ergebnisse:

Auf Gruppenebene zeigte sich keine signifikante Veränderung der Wortflüssigkeit nach STN-DBS. Auf individueller Ebene ergab sich jedoch ein heterogenes Bild, wobei sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen auftraten. Die multiple ANCOVA identifizierte die phonemische Wortflüssigkeit und den SCOPA_ADL-Score zum Baseline-Zeitpunkt als signifikante Prädiktoren für die Veränderung der Wortflüssigkeit, wobei die phonemische Wortflüssigkeit die höchste Vorhersagekraft aufwies. Diese Ergebnisse wurden in der Analyse der Subkohorte bestätigt.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse zeigten, dass eine höhere präoperative Wortflüssigkeit mit einer postoperativen Verschlechterung assoziiert war, während eine geringere Ausgangsleistung eher mit stabilen oder verbesserten Werten einherging. Zudem korrelierten präoperative Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens mit einer postoperativen Reduktion der Wortflüssigkeit. Diese Erkenntnisse könnten zur besseren Prognose des Sprachverlaufs nach der Operation beitragen und die Identifikation von Risikopatienten ermöglichen, sodass eine engmaschige Überwachung und frühzeitige sprachtherapeutische Interventionen zur Prävention eines sprachlichen Defizits erwogen werden können.

2. EINLEITUNG

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Parkinson-Krankheit stellt nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste chronisch-progrediente neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems dar.[1] In Europa beträgt die altersabhängige Prävalenz bis zu 257 pro 100.000 Einwohner, während die Inzidenz zwischen 11 und 19 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner liegt.[2] In Deutschland sind etwa 400.000 Menschen von der Erkrankung betroffen.[3] Das Lebenszeitrisiko, an Parkinson zu erkranken, beträgt für Männer 2,0 % und liegt damit über dem Risiko für Frauen, das bei 1,3 % liegt.[4]

Das Alter gilt als der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung einer Parkinson-Krankheit. Das männliche Geschlecht ist mit einem moderat erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert. Neben genetischen Prädispositionen werden in der aktuellen Literatur auch verschiedene Umweltfaktoren als mögliche Auslöser diskutiert. Hierzu zählen unter anderem das Leben in ländlichen Regionen, der Kontakt mit bestimmten Pestiziden, die Einnahme von β2-Adrenozeptorantagonisten und eine positive Familienanamnese ersten Grades. Als potenziell protektive Faktoren werden der Konsum von Kaffee, das Rauchen von Zigaretten, regelmäßige körperliche Aktivität sowie erhöhte Harnsäurekonzentrationen beschrieben. Zudem konnten protektive Effekte für die Einnahme von β2-Adrenozeptoragonisten, Calciumkanalblockern und Statinen nachgewiesen werden.[1,2]

Ein Parkinson-Syndrom ist klinisch durch das Leitsymptom der Bradykinesie und durch eines oder mehrere der Merkmale Rigor, Tremor und posturale Instabilität gekennzeichnet. Dabei ist das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ätiologisch als Parkinson-Syndrom unbekannter Ursache von symptomatischen (sekundären) sowie hereditären Formen abzugrenzen. Der Begriff Parkinson-Krankheit (PK) wird häufig synonym verwendet, umfasst aber streng genommen auch Fälle, in denen genetische Varianten als Ursache identifiziert wurden.[5] Es handelt sich bei der PK um eine klinische Diagnose. Die aktuelle S2k-Leitlinie zur Parkinson-Krankheit aus dem Jahr 2023 empfiehlt zur Diagnosestellung die MDS-Kriterien aus dem Jahr 2015.[5] Dabei definiert die Bradykinesie in Kombination mit einem Ruhetremor oder Rigidität als Parkinsonismus das erste wesentliche Diagnosekriterium. Liegt kein absolutes Ausschlusskriterium vor und werden vorhandene Red Flags durch eine ausreichende Anzahl unterstützender Kriterien kompensiert, kann die PK als Ursache des Parkinsonismus angenommen und in eine klinisch etablierte oder klinisch wahrscheinliche Form eingeordnet werden. Hierzu sei auch auf die entsprechende Leitlinie verwiesen.[6]

2.2. Pathophysiologie

Das IPS ist eine Lewy-Körperchen-Krankheit unbekannter Ursache.[5] Pathophysiologisch führt eine abnorme Aggregation von α-Synuclein zu einem beschleunigten neuronalen Absterben vor allem dopaminerger Neurone.[7-9] α-Synuclein ist ein kleines Protein, bestehend aus 140 Aminosäuren, welches insbesondere an den präsynaptischen Endungen im zentralen Nervensystem exprimiert wird. Dessen noch nicht vollständig geklärte physiologische Funktion wird in der Stabilisierung und Transportprozessen der Membran, sowie in neuronaler Plastizität vermutet. Es scheint mit anderen Proteinen zu interagieren und diese in ihrer Faltung und Aktivität zu beeinflussen.[10,11] Fehlgefaltetes α-Synuclein bildet jedoch unlösliche, intrazelluläre Einschlüsse im Zellkörper und in den Zellfortsätzen von Neuronen, sogenannte Lewy-Körperchen und -Neuriten, welche zu dem beschleunigten Zelluntergang beitragen (Abbildung 1).[8] Nach dem Braak-Modell breitet sich die Pathologie dabei stadienhaft zeitlich und räumlich aus. Beginnend im peripheren Nervensystem schreitet sie über Pons, Mittelhirn, basales Vorderhirn, das limbische System und den Thalamus fort, bis schließlich in der letzten Phase multiple kortikale Regionen beeinträchtigt werden.[8,12]

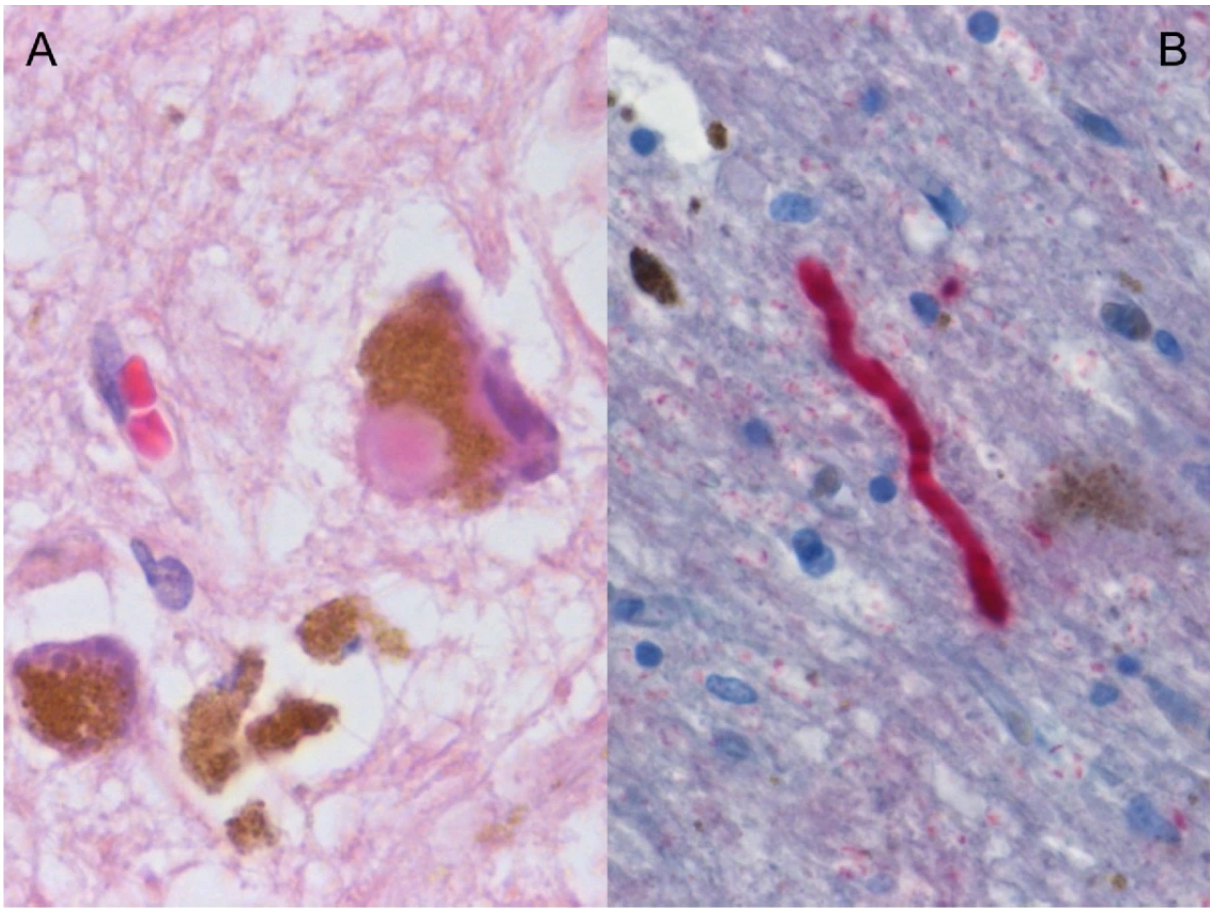


Abbildung 1: Histologisches Präparat der Substantia nigra bei Parkinson[13]

A – Neuron der Pars compacta mit Lewy-Körper, extrazellulärem Neuromelanin und pigmentbeladenen Makrophagen (Hämatoxylin/Eosin, 500×). B – Alpha-Synuclein-positive Lewy-Neurite (400×); Lizenz: CC BY 2.0.

Ein neuropathologisch entscheidendes Merkmal der PK ist der Verlust dopaminerger Neurone besonders in der Pars compacta der Substantia nigra im Mesencephalon. Der konsekutive Dopaminmangel im Striatum in den Basalganglien führt zu den typischen motorischen Störungen, Bradykinesie und Rigor.[8] Die Basalganglien sind subkortikale Kerngebiete, die eine entscheidende Rolle bei der Steuerung und Koordination von Bewegungen spielen. Sie bestehen aus dem Striatum, welches sich in Nucleus caudatus und Putamen unterteilt, und dem Globus pallidus externus und internus. Funktionell gehören auch die Substantia nigra mit ihrer Pars compacta und Pars reticularis im Mesencephalon, sowie der Nucleus subthalamicus im Diencephalon dazu.[14] Sie bilden eine komplex verschaltete Basalganglienschleife (Abbildung 2) zur Feinabstimmung der Motorik, wobei ein Gleichgewicht zwischen hemmenden GABAergen und erregenden glutamatergen Projektionen aufrechterhalten wird.[14,15] Die Kerngebiete lassen sich in Eingangs- und Ausgangskerne mit dazwischen geschalteten intrinsischen Kernen einteilen. Als Input-Kerngebiet ist das Striatum hauptsächlich für den Empfang von Informationen zuständig. Zu den intrinsischen Kernen, die zur Informationsweitergabe zwischengeschaltet sind, gehören der Globus pallidus externus und die Pars compacta des Nucleus subthalamicus. Die Output-Kerne sind primär für das Senden von Informationen an den Thalamus verantwortlich und beinhalten den Globus pallidus internus sowie die Pars reticularis der Substantia nigra. Vom prämotorischen Kortex aus erreicht die Bewegungsinformation die Input-Kerne, wird modifiziert und schließlich über die Output-Kerne und den Thalamus zurück zur Großhirnrinde geleitet.[14] Dabei kann stark vereinfacht zwischen zwei Signalwegen unterschieden werden, welche entgegengesetzte Effekte auf die Motorik haben. Ein direkter Pfad hemmt den Globus pallidus internus (GPi) und wirkt so über Disinhibition in Richtung Thalamus motorikfördernd. Dieser kann mittels Dopamin über D1-Rezeptoren aktiviert werden. Der indirekte Signalweg beeinflusst die Motorik, indem er den Globus pallidus externus (GPe) hemmt. Diese Hemmung wirkt motorikhemmend. Dopamin kann über D2-Rezeptoren diesen Signalweg blockieren und somit die motorikhemmende Wirkung reduzieren. Die Pars compacta der Substantia nigra fördert Dopamin-vermittelt die Motorik über positive Rückkopplung auf den motorikfördernden Teil des Striatums und negatives Feedback auf den -hemmenden Teil.[16] Der Untergang der dopaminergen Neurone führt zu einem effektiven Dopaminmangel an den Rezeptoren des Striatums.[17] So kommt es zu einem Ungleichgewicht zugunsten des inhibitorischen Signalwegs. Die Überaktivität des Nucleus subthalamicus führt dann zu einer stärkeren Stimulation des GPi und der Pars reticularis der Substantia nigra, welche wiederum die Signalvermittlung zwischen Thalamus und Großhirnrinde hemmen. Durch die zusätzlich geringere Aktivität des direkten motorikfördernden Signalwegs (GPi) überwiegt der hemmende Einfluss auf kortikal angestoßene Bewegungsabläufe.[14]

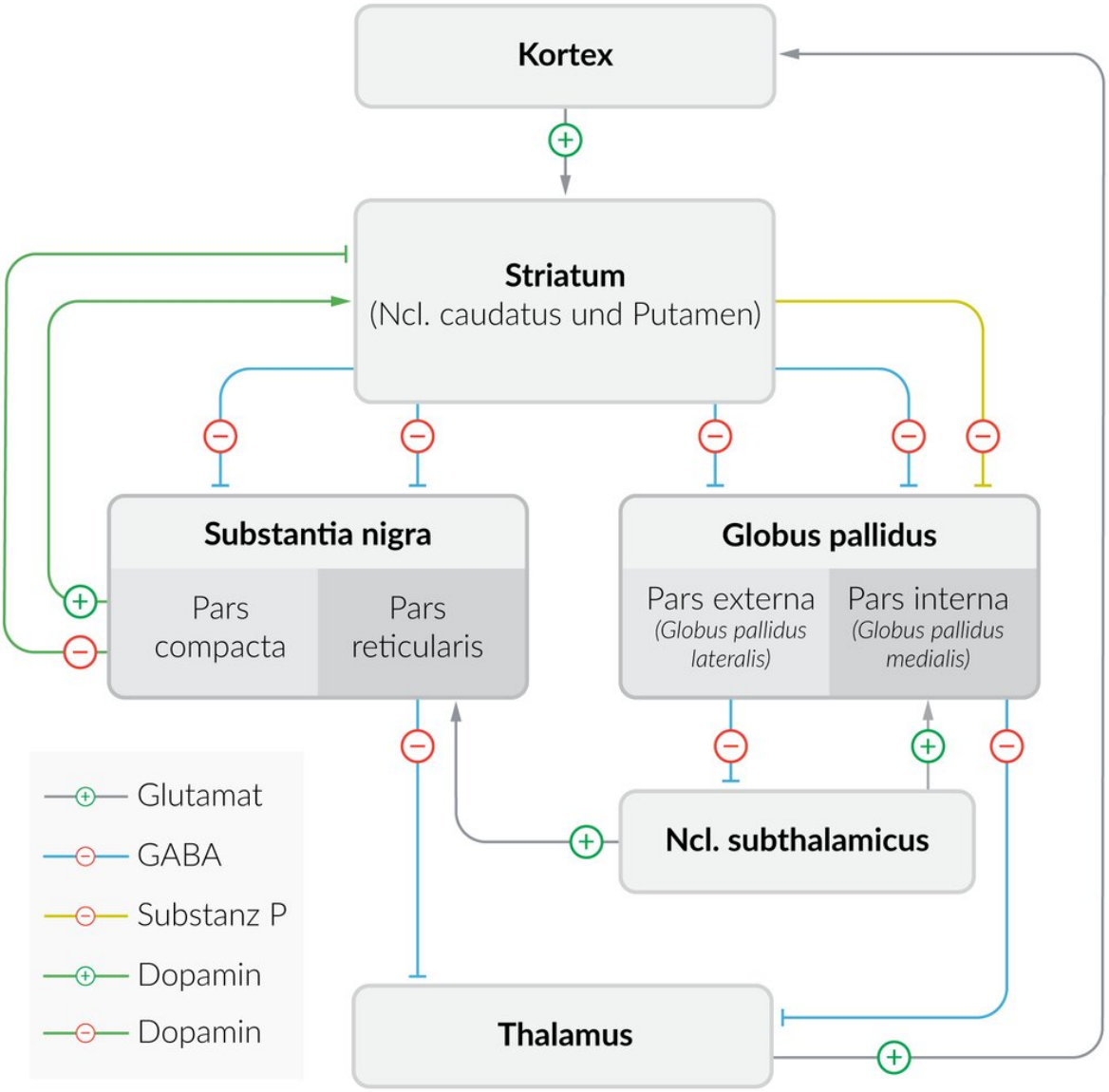


Abbildung 2: Basalganglienschleife[18]

Verwendung mit freundlicher Genehmigung der AMBOSS SE.

Darüber hinaus sind neben den dopaminergen auch serotonerge, cholinerge und noradrenerge Transmittersysteme betroffen.[8] So führt ein Ungleichgewicht der sonst koordinierten cholinergen und dopaminergen Aktivität im Striatum zu Funktionsstörungen.[19] Die Dysbalance zwischen Dopamin und Serotonin kann depressive Entwicklungen fördern und eine in späteren Krankheitsstadien auftretende demenzielle Entwicklung lässt sich möglicherweise auf die Degeneration cholinerger Neurone zurückführen.[20] Neben der Beteiligung diverser Transmittersysteme im Gehirn lassen sich bereits in frühen Krankheitsstadien Lewy-Pathologien in verschiedenen Organen wie Haut, Darm und Speicheldrüsen nachweisen, was die PK zu einer multisystemischen Erkrankung macht.[7]

2.3. Motorische und nicht-motorische Symptome

Dem Auftreten der klinisch manifesten PK kann eine ausgedehnte Prodromalperiode vorausgehen, die bis zu 20 Jahre vor Auftreten der motorischen Kardinalsymptome beginnen kann. Das Risiko, ein Parkinson-Syndrom zu entwickeln, steigt mit der Anzahl von Symptomen in dieser prodromalen Phase. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung trägt dabei das höchste Risiko für die spätere Manifestation einer PK und steigert das jährliche Risiko der Entwicklung eines Parkinson-Syndroms oder einer Demenz um 6,3%.[7] Ein sehr frühes Symptom der Prodromalphase kann der Verlust des Geruchssinnes darstellen, gefolgt von Beeinträchtigung des Farbsehens, Obstipation und einer erektilen Dysfunktion. Es kann zu leichten urologischen Beschwerden, zu einer subtilen kognitiven Funktionsabnahme sowie einer Veränderung von Handschrift und Mimik kommen. Erschwertes Drehen im Bett, Gangveränderungen, sowie Speichelfluss- und Sprachveränderungen können ebenfalls Jahre vor klinischer Diagnosestellung bereits mild ausgeprägt vorhanden sein.[21] Die Bradykinesie, der Rigor, der Ruhetremor und die posturale Instabilität gelten als motorische Kardinalsymptome der PK. Darüber hinaus gehören die gebeugte Körperhaltung und das Einfrieren in Bewegung, das sogenannte „Freezing“, zu den klassischen Merkmalen. Weitere häufige motorische Einschränkung im Zusammenhang mit der Parkinson-Krankheit sind Dystonien, Dysphagie, verminderter Armschwung, ein schlurfender Gang, sowie Einschränkungen und Langsamkeit in Aktivitäten des täglichen Lebens.[22]

Wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Parkinsonpatienten haben auch die nicht-motorischen Symptome, die ebenfalls in allen Stadien der Erkrankung auftreten, jedoch häufig nicht ausreichend erkannt und folglich zu wenig behandelt werden. In Korrelation mit dem Fortschreiten der Lewy-Pathologie manifestieren sich diese bei vielen Betroffenen bereits im Frühstadium, was nicht selten zu Fehldiagnosen und zu einer verzögerten Einleitung einer adäquaten Therapie führt.[23] Sie betreffen 98,6% der Patienten und umfassen neben Schlafstörungen und Fatigue unter anderem auch neuropsychiatrische Symptome wie Depressionen, Ängste, Apathie, kognitive Dysfunktionen, Halluzinationen und demenzielle Entwicklungen.[23,24] Sensorische Symptome wie Schmerzen und Parästhesien, Störungen des autonomen Nervensystems wie orthostatische Hypotension, starkes Schwitzen und Blasenstörungen, sowie gastrointestinale Symptome können auftreten.[23] Die nicht-motorischen Symptome sollten bereits bei Diagnosestellung erfasst werden und dienen der Prognoseabschätzung.[5]

2.4. Therapie der Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit ist eine chronische Erkrankung, die mit der Zeit fortschreitet und für die es aktuell keine kausale Therapie gibt. Zur Linderung der Symptome und Verbesserung

der Lebensqualität stehen jedoch verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.[25] Für eine medikamentöse Therapie des IPS stehen Levodopa-Präparate, Dopaminagonisten, MAO-B- und COMT-Inhibitoren, NMDA-Rezeptor-Antagonisten, sowie in Ausnahmefällen Anticholinergika zur Verfügung. Diese können nach initialer Monotherapie bei Bedarf in Kombination angewandt werden.[5] Dem gegenüber stehen invasive Therapiemaßnahmen wie die Pumpentherapien mit Apomorphin oder Levodopa-Carbidopa-Intestinal-Gel, sowie die tiefe Hirnstimulation (Deep brain stimulation, DBS) im Nucleus subthalamicus (STN), Nucleus ventro-intermedius thalami (VIM) oder Globus pallidus internus.[5] Bei Patienten mit fortgeschrittener PK, medikamentös nur schwer kontrollierbaren Wirkfluktuationen und Kontraindikationen für eine Pumpentherapie und DBS, kann ein unilateral ablatives Verfahren als Ultima Ratio diskutiert werden, wie beispielsweise die Behandlung mittels Magnetresonanz-gestützter fokussierter Ultraschallbehandlung zur stereotaktischen Thermoläsion der Kerngebiete VIM, STN oder GPi.[5] Insgesamt ist eine multidisziplinäre Betreuung ratsam, die neben der medikamentösen Behandlungen auch nicht-pharmakologische Interventionen wie Physiotherapie und Bewegung einschließt.[7,26]

2.4.1. Medikamentöse Therapie

Die im folgenden Kapitel 2.4.1 und 2.4.2 näher ausgeführten Empfehlungen zur Therapie der PK beziehen sich – sofern nicht anders gekennzeichnet – auf Inhalte aus der aktuellen S2k-Leitlinie der Parkinson-Krankheit.[5] Die medikamentöse Therapie der PK sollte abhängig von Symptomlast und Funktionsbeeinträchtigung rechtzeitig begonnen und an individuelle Therapieziele angepasst werden. Zwischen den verfügbaren Substanzklassen für eine initiale Monotherapie sollte unter Abwägung von Risiken und Nutzen individuell ausgewählt werden. Als Standardpräparat wird häufig Levodopa als Dopaminvorstufe in Kombination mit Benserazid oder Carbidopa als effektivste Therapie eingesetzt. Levodopa wirkt nach Umwandlung in Dopamin durch entsprechende Dopadecarboxylasen dem pathophysiologischen Dopaminmangel entgegen. Dabei erhöht die Kombination mit peripheren Dopadecarboxylase-Hemmern die zentrale Verfügbarkeit. Non-ergoline Dopaminagonisten, wie beispielsweise Pramipexol, Ropinirol oder Piribedil, sind als Agonisten der striatalen D2-Rezeptoren ebenfalls Mittel der ersten Wahl. MAO-B-Hemmer, wie Rasagilin und Selegilin, hemmen selektiv die Monoaminooxidase-B und damit den Dopaminabbau. Über diese indirekte Erhöhung des Dopaminspiegels im Striatum wirken sie effektiv in der Behandlung motorischer Symptome im Frühstadium, allerdings weniger effektiv als Levodopa. Insbesondere bei jüngeren Patienten können Dopaminagonisten oder MAO-B-Hemmer bei der initialen Monotherapie bevorzugt zum Einsatz kommen, da unter hochdosierter, pulsatiler Therapie mit Levodopa motorische Fluktuationen und Dyskinesien früher im Krankheitsverlauf beobachtet werden. Bei Fortschreiten der Erkrankung über mehr als fünf Jahre ist eine effektive Symptomkontrolle jedoch in den meisten Fällen

nur mit Levodopa zu erreichen. Fluktuationen sind Wirkungsschwankungen des Levodopa, die im Rahmen einer Langzeittherapie auftreten und in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel in On- und Off-Phasen eingeteilt werden können (Abbildung 3). Pathophysiologisch erklären sich die Fluktuationen durch die im Krankheitsverlauf fortschreitende Abnahme der dopaminergen Neurone der Substantia nigra, welche das periodisch aufgenommene Levodopa nicht mehr speichern und kontinuierlich abgeben können. Sie zeigen sich beispielsweise bei nachlassender Wirkung in Form einer Akinesie und treten zunehmend zeitlich unvorhersehbarer auf. Während die Wirkung des Levodopa ansteigt oder abfällt, kann es zu schmerzhaften Dystonien kommen und zu Zeitpunkten maximaler Plasmakonzentrationen können Dyskinesien auftreten.

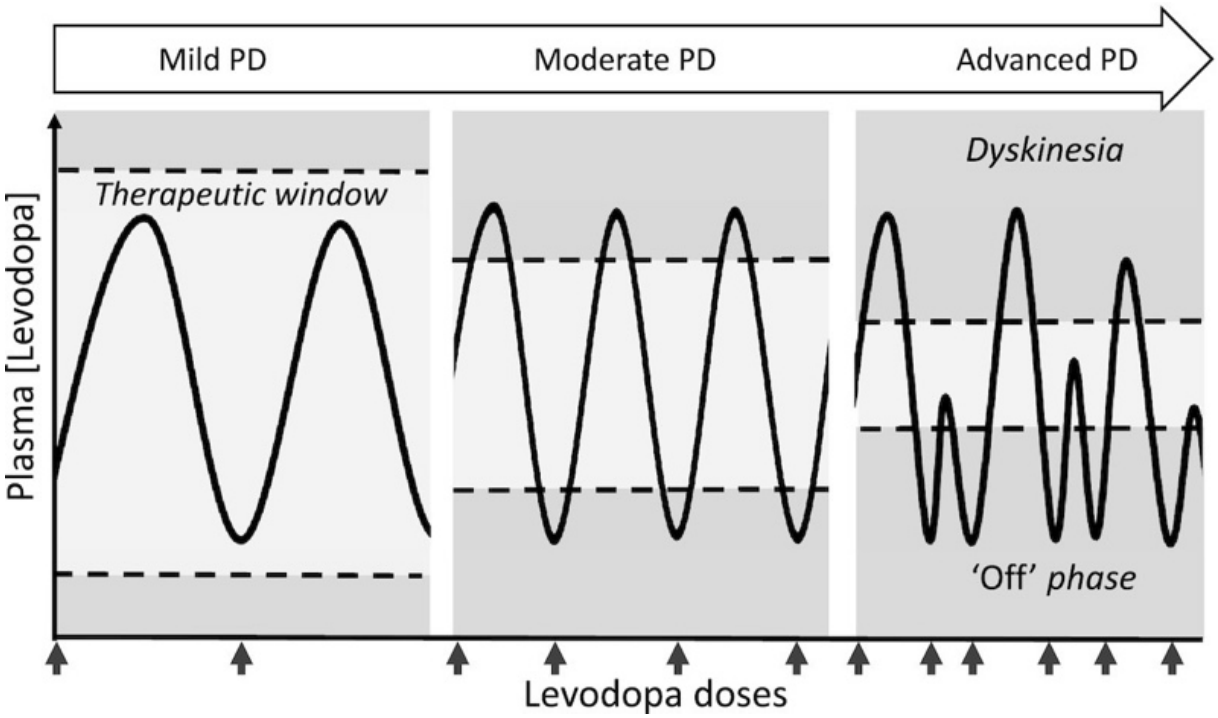


Abbildung 3: Therapeutisches Fenster der Levodopa-Therapie bei Parkinsonpatienten[27]

Lizenz: CC BY-NC 4.0

Dopaminagonisten hingegen bergen das gesteigerte Risiko der Entwicklung von Impulskontrollstörungen und Halluzinationen, welche neben Übelkeit, Blutdruckabfall, Mundtrockenheit, Müdigkeit und Benommenheit unter anderem für die Therapie relevante Nebenwirkungen darstellen. MAO-B-Hemmer zeigen eine gute Verträglichkeit, lassen jedoch indirekt aufgrund einer erhöhten Absetzrate auf eine langfristig unzureichende Symptomkontrolle schließen. Ist mit der initialen Monotherapie keine ausreichende Symptomkontrolle gegeben, empfiehlt die aktuelle Leitlinie eine pharmakologische Kombinationstherapie beispielsweise aus Levodopa und einem Dopaminagonisten. Hemmer der Catechol-O-Methyltransferase (COMT-Hemmer), wie Entacapon, Tolcapon und Opicapon, verzögern den Abbau von Dopamin und können somit in einer Kombinationstherapie mit Levodopa zu einer Stabilisierung der Plasmaspiegel und

Reduktion von Off-Phasen führen. Insbesondere bei einem verkürzten Abstand der Einnahmezeitpunkte und der daraus resultierenden erhöhten Konzentration von Levodopa, kann es jedoch auch hier zu Dyskinesien kommen. Weitere therapielimitierende Nebenwirkungen der COMT-Hemmer können Müdigkeit, Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Halluzinationen und orthostatische Hypotonie sein. Das Risiko der Entwicklung von Leberschäden ist ausschließlich mit der Gabe von Tolcapon assoziiert, weshalb es trotz seiner nachgewiesenen zentralen Wirkung zur zweiten Wahl gehört. Amantadin kann als NMDA-Rezeptor-Antagonist zur Reduktion von Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien unter Levodopa eingesetzt werden. Als antivirales Medikament ist die Wirkungsweise auf die motorischen Symptome noch nicht abschließend geklärt. Neben der Modulation präsynaptischer Dopaminfreisetzung und postsynaptischer Dopaminrezeptoraffinität, hemmt Amantadin die präsynaptische Wiederaufnahme von Katecholaminen. Psychiatrisch unerwünschte Effekte, wie Halluzinationen, Mundtrockenheit, Sehstörungen und EKG-Veränderungen, sind neben der gewünschten antidyskinetischen Wirksamkeit als Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Betablocker und unter strenger Risikoabwägung in Ausnahmefällen auch Anticholinergika finden ihren Einsatz in der Behandlung des therapieresistenten Tremors. Sind die motorischen Fluktuationen durch die oral verfügbaren Medikamente nicht ausreichend therapierbar, empfiehlt die Sk2-Leitlinie eine Apomorphin-Pumpentherapie. Diese reduziert Off-Phasen, Dyskinesien und verlängert die On-Phasen. Apomorphin ist der potenteste Dopaminagonist an den D1- und D2-Rezeptoren. Wegen seiner geringen oralen Bioverfügbarkeit wird es kontinuierlich subkutan über eine Pumpe appliziert. Zu den relevanten Nebenwirkungen zählen subkutane Knötchenbildung, Übelkeit, neuropsychiatrische Symptome wie Psychosen, Impulskontrollstörungen und Somnolenz, hämolytische Anämien und Orthostasereaktionen. Alternativ kann Levodopa/Carbidopa-Intestinalgel ebenfalls über eine Pumpensystem kontinuierlich in den Dünndarm eingebracht werden. Neben gastrointestinalen und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen sind Gewichtsverlust und Polyneuropathien relevante Komplikationen. Generell sollte die Auswahl der passenden Medikation individuell erfolgen und je nach Präparat engmaschig begleitet werden.[5]

2.4.2. Tiefe Hirnstimulation

Bei medikamentös nicht behandelbaren motorischen Fluktuationen, Dyskinesien oder therapierefraktärem Tremor kann Parkinsonpatienten die DBS zur symptomatischen Behandlung angeboten werden.[5] Die DBS ist ein etabliertes und langfristig effektives Verfahren, welches bei korrekt ausgewählten Patienten erwiesenermaßen sicher ist.[5,28,29] Dazu werden in einer stereotaktischen Operation meist bihemisphärisch Elektroden in den Zielort implantiert und – gesteuert mithilfe eines unter die Haut implantierten Impulsgenerators – kontinuierlich eine elektrische Stimulation appliziert.[30] Dabei kommen der Nucleus subthalamicus (STN), der Globus pallidus internus (GPi), sowie der Ncl. ventro-intermedius thalami/posteriore

subthalamische Area (VIM) als unterschiedliche Zielorte für die Stimulation in Frage (Abbildung 4).[5] Die DBS verbessert an jedem der drei Angriffspunkte die motorischen Symptome der PK.[31] Die bilaterale STN-DBS ist die in der Klinik am häufigsten verwendete Methode, während die beiden anderen Zielpunkte bei Kontraindikationen für die STN-DBS als Alternative in Betracht gezogen werden können.[5] Einige Tage nach der Operation erfolgt die bestmögliche individuelle Einstellung der Stimulation, wobei in der Regel Frequenzen um die 130Hz, eine Pulsbreite von 60ms und Stromstärken zwischen 1-4 Milliampere genutzt werden.[15] Kontraindikationen für eine DBS sind unter anderem das Vorliegen einer schweren Depression oder Suizidalität, eine Demenz, sowie relevante neurochirurgische Gegenanzeigen.[5]

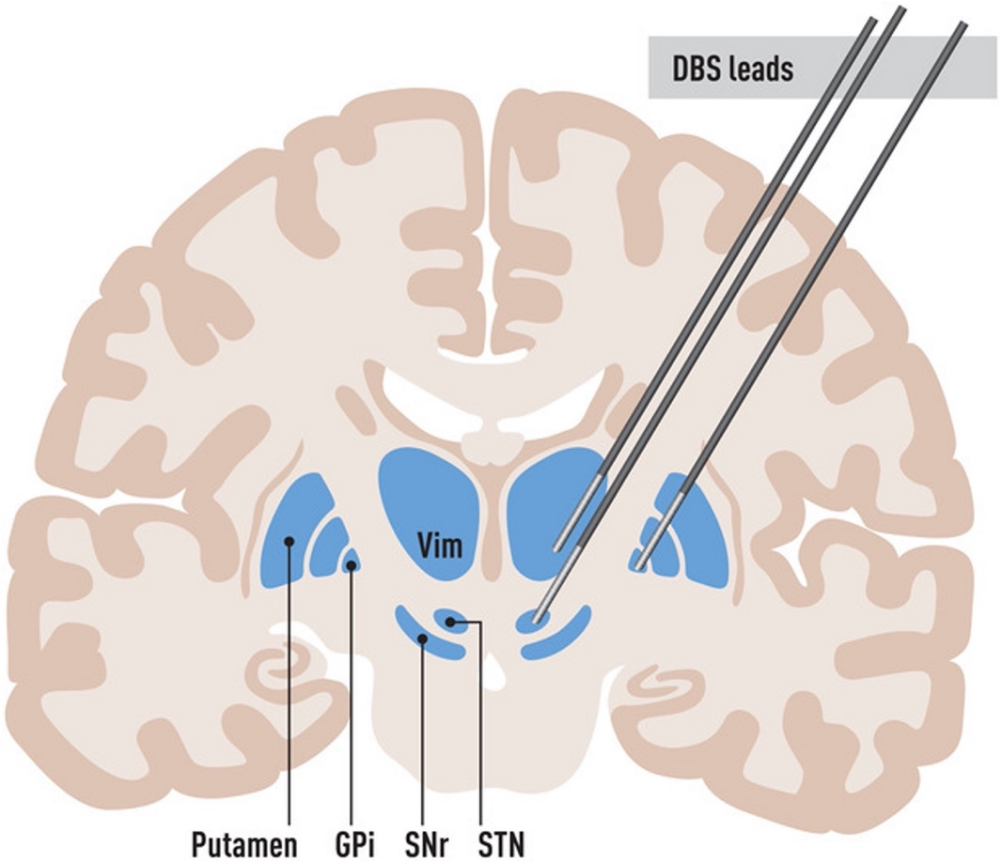


Abbildung 4: DBS – Anatomische Darstellung der Basalganglien und des Thalamus[15]
Drei implantierten Elektroden im VIM, STN und GPi; Lizenz: CC BY-NC-ND 4.0

Die Elektroden entfalten ihre Wirkung in den Kerngebieten der Basalganglienschleife. Die elektrische Stimulation des STN hemmt dessen ausschlaggebende pathologische Überaktivität und bessert so die Bewegungsstörungen wie Akinesie, Rigidität und Tremor.[15] Obwohl die genauen Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind, wirkt die Stimulation aufgrund verschiedener Mechanismen vermutlich modulierend auf die neuronale Aktivität.[15,32] Der Strom führt möglicherweise zu einer dauerhaften De- und Hyperpolarisation und somit sowohl zu einer funktionalen Blockade der Nervenendigungen, sowie zu einer Erschöpfung der

Neurotransmitterreserven bei anhaltend fortgesetzter Erregung.[33] Neben der lokalen und netzwerkweiten elektrischen Wirkung, spielt auch die aktive Modulation der oszillatorischen Aktivität eine Rolle.[34] Neuronale Oszillationen sind spontane, oder als Reizantwort generierte, elektrische Schwingungen und rhythmische Aktivitätsmuster einzelner oder größerer Gruppe von Neuronen.[35,36] Es wird angenommen, dass die DBS abnormale Entladungsmuster und pathologische Oszillationen in den Basalganglien unterbricht.[32] Studien weisen außerdem darauf hin, dass die elektrische Stimulation die Freisetzung der Neurotransmitter Dopamin, GABA und Glutamat in der Zielregion und in umliegenden Bereichen beeinflussen kann.[37]

Im Vergleich zur bestmöglichen medikamentösen Einstellung ermöglicht die DBS eine Reduktion der motorischen Komplikationen sowie eine Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens und der Lebensqualität mit einer langfristigen Wirksamkeit von bis zu 11 Jahren.[5] Der Effekt der STN-DBS auf die Lebensqualität ist im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung stark positiv.[30] Die DBS reduziert Tremor, Bradykinesie und Rigor, verkürzt die Off-Phasen und verringert Dyskinesien.[38,39] Es zeigt sich eine Reduktion von Gleichgewichtsproblemen und eine Steigerung der Mobilität nach dem Eingriff.[30] Neben einer deutlichen Reduktion der motorischen Symptomlast kann sie außerdem auch zu einer Verbesserung nicht-motorischer neuropsychiatrischer Symptome wie Depression, Angst und Fatigue führen.[40,41]

Obwohl die DBS bei vielen Betroffenen Symptome lindert und selbst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien eine Reduktion der medikamentösen Therapie ermöglicht, hält sie jedoch den zugrunde liegenden neurodegenerativen Prozess nicht auf und stellt somit keine kausale Therapie dar.[15,32] Obwohl der Eingriff von der International Parkinson and Movement Disorders Society als effizient und sicher anerkannt ist, sind bei der Implantation von Elektroden in tiefe Hirnareale Risiken und Nebenwirkungen zu beachten.[15,42] Eine Metaanalyse chirurgischer Komplikationsraten ergab ein durchschnittliches Risiko von 1,57% für intrazerebrale Blutungen pro Trajekt, insgesamt pro Patient also um die 3% bei durchschnittlich zwei implantierten Elektroden. Die häufigsten langfristigen und schwerwiegenden Nebenwirkungen, deren Rate bei 0,41% lag, betrafen in der Regel neurologische Defizite, die auf intrazerebrale Blutungen zurückzuführen waren. Darunter unter anderem kognitive bzw. sprachliche Einschränkungen, Hemiparesen und Dysästhesien. Ebenfalls häufig dokumentierte unerwünschte Ereignisse waren psychiatrischer Natur, die sich jedoch in den meisten Fällen als vorrübergehend erwiesen. Die in dieser Metaanalyse erfasste Mortalitätsrate pro implantierten Material betrug 0,14%.[42] Der Einsatz der DBS bei Parkinson sollte demnach stets nach individuellem Abwägen von Nutzen und Risiken erfolgen.[5]

2.5. Wortflüssigkeit – Definition und klinische Bedeutung

Die Wortflüssigkeit (engl. verbal fluency, VF) beschreibt die schnelle Produktion von Wörtern, die vorab definierte Bedingungen erfüllen. Es wird dabei unterschieden zwischen der phonemischen (formallexikalischen) Wortflüssigkeit und der (kategorial-)semantischen Wortflüssigkeit. Für die Testung der phonemischen VF wird ein Anfangsbuchstabe vorgegeben, was einen phonologischen Gedächtnisabruf erfordert, während bei der semantischen Wortflüssigkeit eine thematische Kategorie vorgegeben wird.[43]

Die phonemische und semantisch VF beanspruchen jeweils unterschiedliche neuronale Schaltkreise.[43] Baldo und Kollegen untersuchten den relativen Einfluss der Hirnregionen auf die Wortflüssigkeit. Unter Abzug der für beide Wortflüssigkeitsaufgaben überschneidend bedeutenden Hirnareale konnten für die beiden Aufgabentypen spezifisch relevante Areale herausgearbeitet werden. Die phonemische VF war dabei mit dem frontalen Kortex, dem parietalen Kortex und einem kleinen Teil des anterioren temporalen Kortex sowie Insula und Putamen spezifisch assoziiert, während die semantische VF mit weiter posterior gelegenen Regionen, vornehmlich temporalen Bereichen und dem parietalen Kortex zuzuordnen war.[44] Dem gegenüber stehen jedoch andere Studien, die zeigten, dass Patienten mit Schäden im Frontalhirn Defizite in beiden VF-Aufgaben aufwiesen.[44-46] So ist keine scharfe Trennung der kortikalen Einflussregionen möglich und sinnvoll, jedoch kann orientierend und modellhaft festgehalten werden, dass für die Konstruktion grundlegender Wortformen und für den strategischen Wortabruf, wie er bei der phonemischen VF abgefragt wird, der frontale Kortex eine wichtige Rolle spielt und der temporale Kortex für die Assoziation semantischer Konzepte. Die phonemische Wortflüssigkeit wird also vermehrt durch den linken Frontalkortex vermittelt, während die semantische Wortflüssigkeit hauptsächlich den linken Temporalkortex beansprucht.[44]

Wortflüssigkeitsaufgaben erfassen verschiedene kognitive Funktionen. Dazu gehören die verbalen Fähigkeiten und die exekutiven Kontrollfähigkeit. Die verbale Fähigkeit meint insbesondere das Abrufen und Anwenden des lexikalischen Wissens. Das dabei notwendige Fokussieren, Auswählen von Wörtern nach Vorschrift und Vermeiden von Wiederholungen unterliegt exekutiven Kontrollfunktionen. Diese regulieren die auf ein Ziel gerichteten Gedanken und das entsprechende Verhalten, in dem sie fortlaufend das Arbeitsgedächtnis aktualisieren, flexibel zwischen Aufgaben oder mentalen Sätzen wechseln und dominante Reaktionen hemmen.[47] Semantische und phonemische Wortflüssigkeit unterscheiden sich in den involvierten kognitiven Prozessen und ihre unterschiedlichen Schwerpunkte führen zu Leistungsunterschieden hinsichtlich der beiden VF-Aufgaben. Die semantische VF stützt sich stärker auf das semantische Gedächtnis und die Fähigkeit, Wörter aus einer semantischen Kategorie abzurufen, wodurch sie etwas stärker auf die verbalen Fähigkeiten angewiesen ist. Die phonemische

Wortflüssigkeit fordert vermehrt exekutive Kontrollfunktionen durch strategisches Durchsuchen des mentalen Lexikons und Inhibition irrelevanter oder sich wiederholender Antworten.[47] Durchschnittlich schneiden Probanden in semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben besser ab als in phonemischen.[48,49]

Die VF wird von demographischen Einflussfaktoren wie Alter, Bildungsniveau und Geschlecht beeinflusst. So zeigen Probanden mit höherem Bildungsniveau signifikant bessere Wortflüssigkeitsleistungen.[50-54] Es wird angenommen, dass der Effekt auf den vergrößerten Wortschatz zurückzuführen ist.[50] Die Studienergebnisse zum Einfluss des Alters auf die VF sind uneinheitlich. Viele Studien zeigen einen negativen Einfluss des Alters auf die Wortflüssigkeit.[50,52,53] Ein möglicher Zusammenhang wird in der im Alter zunehmend verlangsamten Informationsverarbeitung vermutet.[52] Dem Geschlecht wird als Einflussfaktor eine untergeordnete Rolle zugesprochen.[50,52] Einige Studien zeigen bessere VF-Ergebnisse bei Frauen, im Vergleich zu Bildung und Alter jedoch mit geringerer Effektstärke.[50,55,56] Andere Ergebnisse wiesen keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen auf,[53,57] mit Ausnahme von Frauen in der höchsten Bildungsgruppe, die signifikant besser abschnitten als Männer in einer vergleichbaren Bildungsgruppe.[57]

Niedrigere VF-Leistungen sind unter anderem auf Defizite in der verbalen Fähigkeit oder der exekutiven Kontrollfunktion zurückzuführen. Probanden mit Einschränkungen der verbalen Fähigkeit, beispielsweise durch einen kleineren Wortschatz oder spezifische Sprachstörungen, weisen eine niedrigere VF auf. Schäden frontaler Gehirnbereiche oder neuropsychiatrische Erkrankungen wie ADHS, können durch die Einschränkung exekutiver Kontrollfähigkeiten mit VF-Defiziten verbunden sein.[47] Auch Parkinson hat als neurodegenerative Erkrankung Einfluss auf die kognitive Leistung. Kognitive Einschränkungen bei PK betreffen unter anderem die exekutiven Funktionen und können so die VF negativ beeinflussen.[58] Die Erkrankung kann zu Defiziten sowohl in der phonemischen als auch der semantischen VF führen,[56,59] jedoch sind die Studienergebnisse uneinheitlich. Der Dopaminmangel führt vermutlich zu einer Verlangsamung kognitiver Prozesse. Unter dopaminerger Medikation erreichen Parkinsonpatienten in der VF-Testung daher vergleichbare Leistungen wie gesunde Kontrollpersonen, während unbehandelte Patienten signifikant schlechter abschneiden.[58] Teilweise wird ein stärkerer Effekt auf die phonemische VF beobachtet, möglicherweise erklärbar durch die höhere Relevanz des Dopaminmangels im frontalen Kortex.[58] Zum Teil schnitten Patienten jedoch auch in semantischen VF-Aufgaben schlechter ab, wobei möglicherweise Defizite im semantischen Gedächtnis eine Rolle spielten.[59]

Sprach- und Sprechveränderungen bei Parkinsonpatienten können sich auf das alltägliche Leben der Patienten auswirken.[60] So machen sich Wortfindungsschwierigkeiten bei der Sprachproduktion durch erhöhte Anstrengung und Latenz, sowie durch eine erhöhte Anzahl an Fehlern bemerkbar.[61] Bei einigen Patienten wirken sich die Wortfindungsschwierigkeiten negativ auf die alltägliche Konversation aus, da sie zu einer untypischen Wortwahl, Problemen bei der Formulierung von Ideen und häufigen Pausen und Lücken in alltäglichen Gesprächen führen können,[61] was zu einem sozialen Rückzug der Betroffenen führen kann.[60] Flexible kognitive Prozesse, wie sie bei der VF-Testung erfasst werden, sind außerdem relevant für die Bewältigung alltäglicher Anforderungen. Die VF erlaubt so indirekte Rückschlüsse auf die Problemlösefähigkeit der Patienten. Entsprechend kann eine Beeinträchtigung der VF die Alltagskompetenz negativ beeinflussen.[43]

Die Wortflüssigkeit testet also verschiedene kognitive Bereiche, was sie zu einem wertvollen Werkzeug für die Bewertung des kognitiven Status und zur Identifikation kognitiver Einschränkungen macht. Die Testung der VF wird daher weitverbreitet in neuropsychologischen Untersuchungen, in der Forschung, sowie diagnostisch ergänzend in der klinischen Praxis angewandt.[47] Die Erfassung der Wortflüssigkeit erfolgt für die verschiedenen Muttersprachen normiert nach ähnlichen Grundprinzipien.[50] Im englischen Sprachraum wird unter anderem der Controlled Oral Word Association Test (COWAT) genutzt.[62,63] Seit dessen Entwicklung im Jahr 2000 steht im deutschen Sprachraum der Regensburger Wortflüssigkeitstest als normiertes Messinstrument der VF zur Verfügung.[43]

2.6. Tiefe Hirnstimulation und Wortflüssigkeit – Studienlage

Obwohl die DBS insgesamt als sicheres Verfahren eingestuft wird, können nach der Operation Defizite in spezifischen kognitiven Teilbereichen auftreten.[64-66] Eine konsistente Beobachtung in verschiedenen Studien ist eine postoperative Verschlechterung der VF.[64,65,67-70] Eine Metaanalyse von Wyman-Chick zeigte, dass Parkinsonpatienten, welche sich einer bilateralen STN-DBS unterzogen, stärkere Defizite in ihrer phonemischen und semantischen Wortflüssigkeit aufwiesen als rein medikamentös behandelte Patienten.[68] Tendenziell ist häufiger die phonemische VF von einer Verschlechterung nach STN-DBS betroffen als die semantische VF.[71] Teilweise erweist sich eine initiale Verschlechterung als transient,[72] in anderen Studien ist die VF-Reduktion langfristig bis zu drei bzw. fünf Jahre nach Implantation der DBS nachzuweisen.[70,72,73] Es werden unterschiedliche kausale Einflussfaktoren der DBS auf die VF-Verschlechterung diskutiert, darunter insbesondere läsionelle Effekte, bedingt durch die Operation selbst, sowie Effekte durch die Stimulation und Elektrodenpositionierung.

Studien legen nahe, dass der nach der Operation beobachtete Rückgang der VF bei Parkinsonpatienten nicht allein auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf zurückzuführen ist. Die untersuchten Patienten wiesen nach dem Eingriff eine signifikant geringere Wortproduktion auf, sowohl im Vergleich zu ihrem eigenen Zustand vor der Operation als auch im Vergleich zu nicht operierten Patienten. Diese Befunde ermöglichen den Ausschluss eines rein krankheitsbedingten Fortschreitens als alleinige Ursache.[69,74]

Die Studienlage zur Differenzierung zwischen operativen läsionellen Effekten und dem möglichen Einfluss der Stimulationsparameter ist heterogen, wobei zunehmend davon ausgegangen wird, dass eine Kombination beider Faktoren ursächlich ist. In einer Studie von Okun et al. zeigte sich der Trend zu einer Verschlechterung der VF nach unilateraler STN-DBS nach 7 Monaten fortbestehend, auch im ausgeschalteten Zustand der Stimulation. Dies deutet darauf hin, dass strukturelle Schäden, etwa durch das Einführen der Elektroden, eine Rolle bei der beobachteten Beeinträchtigung spielen könnten und somit ein chirurgischer Effekt wahrscheinlich ist.[75] In einer Studie von Tröster et al. wurden Parkinsonpatienten nach bilateraler STN-DBS mit aktiver Stimulation verglichen mit einer Kontrollgruppe, deren Stimulation verzögert gestartet wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass kognitive Veränderungen, wie die Abnahme der semantischen VF, sowohl in der aktiv stimulierten als auch in der Kontrollgruppe auftraten. Auch diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass im Rahmen der Elektrodenimplantation entstandene Läsionen für die Veränderungen verantwortlich sein könnten. Da allerdings die Abnahme der phonemischen VF ausschließlich in der Stimulationsgruppe auftrat, lassen sich die kognitiven Beeinträchtigungen nach Tröster et al. nicht allein auf chirurgisch bedingte Effekte zurückführen. Vielmehr resultieren die beobachteten Veränderungen sowohl aus der Platzierung der Elektroden als auch aus der Stimulation selbst.[66] Leimbach et al. untersuchten in einer Kohorte von 50 Patienten die Auswirkungen des durch das Einbringen der Elektrode bedingten läsionellen Effekts der STN-DBS im Vergleich zu einem möglichen Stimulationseffekt als Ursache der Verschlechterung der VF. Auch hier war eine signifikante postoperative Reduktion aller Wortflüssigkeitsaufgaben ersichtlich. Der Vergleich zwischen ein- und ausgeschalteter Stimulation hatte dabei jedoch keinen Einfluss auf die Anzahl generierter Wörter, was die Autoren dazu veranlasste, eher einen läsionsbedingten Effekt als einen Stimulationseffekt der STN-DBS als ursächlich anzunehmen.[76]

Zu dem differenzierten Einfluss der Stimulationsparameter sind die Studiendaten inkonsistent. Parson et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen den Stimulationsparametern und der Abnahme der VF feststellen.[65] Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass niedriger frequente Stimulationsparameter (10 bzw. 60 Hz) im Vergleich zu einer Stimulation mit hoher Frequenz (130 Hz) eine weniger starke Beeinträchtigung der phonemischen VF zur Folge haben.[77,78]

Eine Stimulation mit höheren Amplituden könnte nach Ehlen et al. mit einer verbesserten phonemischen VF assoziiert sein, jedoch ist die Aussagekraft dieser Studie aufgrund der geringen Kohortengröße eingeschränkt.[79] Mikos et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Volumen und Lokalisation des aktivierten STN-Gewebes als Einflussgröße auf die VF. Bei ventralen Kontakten war eine stärkere Gewebeaktivierung innerhalb des STN mit einer schlechteren phonemischen VF verbunden. Bei optimalen Kontakten zeigte eine stärkere Gewebeaktivierung innerhalb des STN jedoch eine verbesserte phonemische VF.[67] Während sich keine unterschiedlichen Auswirkungen im Vergleich zwischen direktionaler und ringförmiger Stimulation zeigte,[31] scheint bilaterale Stimulation im Vergleich zu unilateraler Stimulation mit einem schlechteren VF-Outcome assoziiert zu sein.[71] Diese Hinweise legen nahe, dass auch die Stimulation selbst eine Rolle bei der Beeinflussung der VF spielt.

Im Hinblick auf den Stimulationszielort ist sowohl die DBS im STN als auch im GPi mit einem Rückgang der VF assoziiert.[31,71] Okun et al. stellten jedoch eine stärkere Abnahme der phonemischen Wortflüssigkeit bei einer Stimulation des STN im Vergleich zur Stimulation des GPi fest.[75] Del Bene und Kollegen zeigten, dass außerdem die Seite der implantierten Hemisphäre bei unilateraler DBS einen Einfluss auf das Outcome der VF haben kann. So hatten Patienten mit linker STN-DBS initial eine geringere VF als Patienten mit entsprechenden Implantaten der rechten Hemisphäre. Außerdem konnte an den 31 Probanden gezeigt werden, dass die VF sich nach einer unilateralen linksseitigen STN-DBS verschlechterte, während sich die VF bei rechtsseitiger STN-DBS sogar verbesserte.[31] Auch Unterschiede in Elektrodenpositionierung und -trajektorien sind bereits im Hinblick auf die VF-Auswirkung analysiert worden. So zeigten Greif et al. bei der Untersuchung von 59 Probanden, dass eine weiter anteriore Elektrodenposition relativ zum individuellen STN-Mittelpunkt in der linken Hemisphäre eine stärkere phonemische VF-Abnahme prognostizierte.[80] Le Goff und Kollegen fanden heraus, dass Probanden, welche sich semantisch verschlechterten, häufiger eine linke Trajektorie mit weiter anterior gelegenem kortikalen Eintrittspunkt zeigten.[81]

Zusammenfassend werden die kognitiven Veränderungen nach DBS – bei sorgfältig ausgewählten Patienten – gegen die erzielte Symptomlinderung abgewogen und in der Regel als vertretbar angesehen.[64,65,82-84] Die globale Kognition scheint durch die DBS in der Regel nicht wesentlich beeinträchtigt zu werden.[69,84,85] Ein kognitiver Test, der nach der STN-DBS bei PK folglich jedoch die beständigste und anhaltendste Verschlechterung zeigt, ist die Wortflüssigkeit.[71,84] Die Auswirkungen der DBS auf die VF sind vielfältig und unterschiedlich und es ist nicht abschließend geklärt, welche Faktoren tatsächlich zu einer Reduktion der Wortflüssigkeitsleistung führen.[71]

2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die VF ist zusammengefasst eine zentrale exekutive kognitive Fähigkeit, die bei neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen wie der PK beeinträchtigt sein kann.[43] Interventionen, wie die DBS, können zu einer zusätzlichen Verschlechterung der VF führen. Die Ursache der VF-Verschlechterung ist jedoch nicht abschließen geklärt und bisherige Studien zeigen eine große Variabilität in ihren Ergebnissen.[71] Diese Heterogenität weist darauf hin, dass unterschiedliche Patientenmerkmale, wie Alter, Krankheitsstadium oder kognitive Ausgangsfähigkeiten, eine wesentliche Rolle in der Beeinflussung der VF spielen könnten.[71] Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es jedoch nur wenige Studien, die jene Patientenmerkmale hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft auf die VF-Veränderungen untersucht haben. Obwohl zahlreiche Risikofaktoren für einen kognitive Verschlechterungen nach DBS angenommen werden, wie beispielsweise ein höheres präoperatives Alter und schlechtere präoperative kognitive Ausganswerte, gibt es bisher keine verlässlichen Prädiktoren zu der Einschätzung, bei welchen Personen es nach DBS zu deutlichen kognitiven Veränderungen kommen wird.[86]

Dieses Forschungsvorhaben zielt darauf ab, den Einfluss spezifischer Patientencharakteristika auf die Entwicklung der VF im Verlauf der STN-DBS zu untersuchen. Dadurch sollen individuelle Faktoren identifiziert werden, die eine Verbesserung oder Verschlechterung der VF bedingen und vorhersagen können. Dazu sollen Parkinsonpatienten vor und nach Intervention auf Unterschiede in der phonemischen VF getestet werden. Mittels multipler ANCOVA soll der Einfluss der unabhängigen Variablen Alter, Krankheitsdauer, kognitive und motorische Basisfähigkeiten, nicht-motorische Symptome, Stimmung, Lebensqualität und Medikation auf die abhängige Variable, also die VF zum Zeitpunkt des Follow-up, untersucht werden.

Durch die Identifikation relevanter Patientenmerkmale und möglicher signifikanter Einflussfaktoren wäre es möglich, das VF-Outcome der Patienten bereits vor der Operation anhand ihrer demographischen und klinischen Merkmale besser einschätzen zu können. Zudem könnte die Vorhersage verbessert werden, welche Patienten von der DBS profitieren und welche möglicherweise ein erhöhtes Risiko für kognitive Nebenwirkungen haben. Diese Prädiktoren könnten präoperativ bei der Indikationsstellung zur DBS berücksichtigt werden. Langfristig könnte dies zur Optimierung von Behandlungsstrategien und zur Entwicklung personalisierter Therapieansätze beitragen.

Daher lautet die konkrete Fragestellung dieser Forschungsarbeit: „Gibt es demographische oder klinische Prädiktoren, die eine VF-Veränderung bei Parkinsonpatienten 3-6 Monate nach STN-DBS vorhersagen?“

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Studiendesign

In dieser prospektiven, monozentrischen Studie wurden an Parkinson erkrankte Patienten in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln vor erfolgter, sowie 3 bis 6 Monate nach erfolgter STN-DBS untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen 2012 und 2022 eine komplikationslose DBS erhalten haben. Grundlage bildet die Registerstudie mit dem Namen „Register zur Behandlungspraxis mit Apomorphin-, L-Dopa- Infusionstherapie und Tiefe Hirnstimulation bei Patienten mit einer Parkinson-Krankheit“ (REAL-DBS-PD). Das Forschungsvorhaben ist von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln bewilligt worden (Zeichen: 12-145). Die Teilnahme am Forschungsvorhaben ist für alle Patienten freiwillig und es liegt von allen Teilnehmenden eine unterschriebene Einverständniserklärung vor. Sämtliche im Rahmen der Studie erhobenen Patientendaten werden gemäß der Datenschutzrichtlinien pseudonymisiert gehalten. Bei neuen neurologischen oder sonstigen schweren Erkrankungen, einer Schwangerschaft oder fehlender Geschäftsfähigkeit nach Beginn der Studie, wurde die Teilnahme ausgeschlossen. Die Diagnose Parkinson-Krankheit wurde anhand der UK-Parkinson’s-Disease-Society-Brain-Bank-Kriterien gestellt. Gemäß den Richtlinien der MDS wurden Patienten mit ausreichendem Ansprechen auf Levodopa, im Sinne einer Verbesserung des UPDRS III über 30%, für die DBS-Therapie ausgewählt.[5] Die Planung der STN-DBS erfolgte anhand eines präoperativen MRTs und wurde wie üblich durch intraoperative elektrophysiologische Ableitungen unterstützt. Die endgültige Positionierung der Stimulationssonden orientierte sich dabei an den besten Effekten auf die motorischen Symptome bei geringstmöglicher Stimulationsintensität und maximaler Nebenwirkungsschwelle.[87] Wie in der klinischen Routine üblich, wurde die DBS innerhalb weniger Tage nach der Operation mit Standardimpulsparametern von 60 µs und 130 Hz aktiviert. Die Stimulationsparameter und die dopaminerge Medikation wurden dann entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten im weiteren Verlauf angepasst.[87]

3.2. Datenerhebung und klinische Evaluation

Die klinische Untersuchung der Patienten fand zum präoperativen Zeitpunkt „Baseline“ (BL) unter Medikation statt und 3 beziehungsweise 6 Monate postoperativ als „Follow-up“ unter Medikation und mit aktiver STN-DBS. Zusätzlich zu einer aufgezeichneten motorischen Untersuchung wurden im Rahmen der Studie Fragebögen von und mit Patienten ausgefüllt, was im Mittel etwa 45 Minuten Zeit in Anspruch nahm. Dabei handelt es sich um einen „Patientenfragebogen“, welcher durch die Patienten selbst oder mit Hilfe einer Betreuungsperson ausgefüllt wurde. Des weiteren wurde gemeinsam mit den Patienten ein „Arztfragebogen“ durch die studienassistierenden Doktoranden erhoben. Erfasst wurden jeweils Patientendaten in Bezug auf

Demographie, Angaben zur Krankheitsgeschichte und der aktuellen Parkinson-Medikation, die Nutzung des therapeutischen Gerätsystems, unerwünschte Nebenwirkungen, Lebensqualität, sowie motorische und nicht-motorische Symptome. Die für diese Studie relevanten Erhebung des „Arztfragebogen“ umfassten konkret die „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (UPDRS), die „Scales for Outcomes in Parkinson’s disease - Motor score“ (SCOPA-M), die „Non-motor symptom scale“ (NMSS), sowie den „Mini-Mental Status-Test“ (MMST/MMSE). Zentral für diese Studie ist insbesondere der durchgeführte „Regensburger Wortflüssigkeitstest“ (RWT). Der „Patientenfragebogen“ prüft die Lebensqualität mittels des „Parkinson's Disease Questionnaire“ (PDQ-8) und erfasst unter anderem Angst und Depression mit der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS). Im Folgenden wird auf die genannten Testungen und deren Bedeutung näher eingegangen.

3.2.1. Verbal fluency: Regensburger Wortflüssigkeitstest

Die folgenden Ausführungen zu der Durchführung und Auswertung des RWT beziehen sich – sofern nicht anders gekennzeichnet – auf die Handanweisung zum Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) von Aschenbrenner und Kollegen.[43] Der RWT ist ein von Aschenbrenner et al. im Jahr 2000 entwickeltes diagnostisches Verfahren zur Erfassung der Wortflüssigkeit. Er enthält fünf Untertest zur formallexikalischen und fünf Untertest zur semantischen VF und jeweils zwei Kategorienwechselaufgaben, wobei alle Untertest einzeln durchführbar sind. Die Patienten erhalten vorab die Anweisung innerhalb von einer bzw. zwei Minuten möglichst viele sinnvolle Worte, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen (phonemische VF) oder in eine bestimmte Kategorie passen (semantische VF), zu nennen. Dabei wird die Zeit gestoppt und die genannten Wörter auf einem Protokollbogen dokumentiert. Die Patienten werden instruiert, keine Namen zu nennen und keine Wörter zu wiederholen, ebenso keine mit dem gleichen Wortstamm beginnende Wörter zu wiederholen. Dabei stehen zur Testung der phonemischen Wortflüssigkeit fünf verschiedene Buchstaben und zwei Aufgaben mit Wechsel des Anfangsbuchstabens zur Verfügung. Die Buchstaben unterscheiden sich insofern, dass die Worthäufigkeiten mit entsprechendem Anfangsbuchstaben einen unterschiedlich großen lexikalischen Suchraum bedingen und so unterschiedlich schwierig zu bearbeiten sind. Der Test mit dem Anfangsbuchstaben „S“ umfasst einen sehr großen Suchraum, „P“- und „M“-Wörter-Tests einen großen und die Buchstaben „K“- und „B“ einen geringen Suchraum. Außerdem unterscheiden sich die Buchstaben bei den phonetischen Suchstrategien. So kann bei dem Buchstaben „S“ beispielsweise in phonetische Subgruppen, wie mit „Sch“ oder „St“ beginnende Wörter, eingeteilt und die lexikalische Suche erleichtert werden. Analog kann eine Testung der semantischen VF erfolgen mit fünf verschieden geläufigen Kategorien, wie beispielsweise „Tiere“ oder „Lebensmittel“, und zwei Tests mit eingebautem alternierendem Wechsel der Kategorie, wie der Wechsel zwischen „Kleidungsstücke“ und „Blumen“.[43]

In dieser Studie wurde die phonemische VF anhand eines zufällig ausgewählten Buchstabens (B, M oder S) des RWT erfasst. Die Buchstabenauswahl erfolgte sowohl bei BL als auch bei FU zufällig und hat aufgrund der normierten Auswertung keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Alle Patienten erhielten an Aschenbrenner et al. angelehnt folgende Anweisung: "Ich werde Ihnen im Folgenden einen Buchstaben nennen. Daraufhin sollen Sie mir innerhalb einer Minute so viele sinnvolle Wörter nennen wie möglich, die mit diesem Buchstaben beginnen. Wenn ich Ihnen zum Beispiel den Buchstaben K nenne, dann sagen Sie Küche, Kuchen, kaufen, kehren und so weiter. Bitte versuchen Sie, sich nicht zu wiederholen. Wörter mit dem gleichen Wortstamm sind nicht zulässig, z.B. Küche, Küchentuch, Küchenzeile." Zusätzlich wurden die Probanden darauf hingewiesen, keine Namen zu nennen. Die Wortnennungen wurden handschriftlich notiert und korrekte Wortnennungen, Wiederholungen und Fehler ausgezählt.

Die Bewertung der Testung basiert auf der Anzahl der richtig produzierten Wörter und den gemachten Fehlern. Als Fehler werden Repetitionen und Regelbrüche, wie das Nennen von Eigennamen, Wörter mit falschem Anfangsbuchstaben oder Neologismen, gewertet. Die Auswertung erfolgt, indem die absolute Anzahl korrekt produzierter Wörter, sogenannte Rohwerte (RW), abhängig vom verwendeten Buchstaben anhand einer Normstichprobe in altersspezifische Prozentrangwerte (PR) transformiert werden. Dafür stellen Aschenbrenner und Kollegen Normtabellen für eine Gesamtstichprobe von insgesamt 634 gesunden Erwachsenen zu Verfügung. Die Teilnehmer wurde zwischen Juli 1996 und Oktober 1999 mit dem RWT getestet. Von den 350 weiblichen und 284 männlichen Teilnehmenden erhielten 188 Personen eine Schulbildung von bis zu 9 Jahren, 160 Personen eine Schulbildung zwischen 10 und 12 Jahren und 286 Personen mehr als 12 Jahre Schulbildung. Die Normdaten wurden über eine Testdauer von einer und zwei Minuten erhoben und jeweils nach den verschiedenen Untertests, dem verwendeten Buchstaben und der jeweiligen Testzeit eingeteilt. Die Ergebnisse der Normierungsstichprobe wurde für die Auswertung in die Altersgruppen 18-29, 30-41, 42-53, 54-65 und über 65 Jahre eingeteilt. Verglichen mit dieser Normstichprobe lässt sich demzufolge der erreichte Prozentrang für die korrekten Wortnennungen ablesen. Die erzielten Prozentränge sind wie Perzentilen zu interpretieren. Nennt ein 55-jähriger Patient beispielsweise in einer Minute 15 korrekte Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“, so erreicht er einen Prozentrang von 60. Das bedeutet in der Normstichprobe erzielten 60 Prozent der Probanden der gleichen Altersklasse niedrigere oder gleiche Leistung und 40 Prozent erreichten höhere Werte.[43] Es existieren keine allgemeingültigen Grenzwerte zur Beurteilung der individuellen Leistung im RWT, stattdessen gibt es verschiedene Herangehensweisen zur Bewertung des PR. Einige Autoren definieren unterdurchschnittliche Leistungen bei einem PR von ≤ 10,

während andere eine breitere Spanne als durchschnittlich einstufen.[43,88] Bei einem Beurteilungsintervall von „Mittelwert ± eine Standardabweichung“, liegt eine durchschnittliche Leistung zwischen einem PR von 16-84.[43] Anhand dieser normierten Auswertung mittels Handanweisung von Aschenbrenner und Kollegen, lässt sich der PR derselben Person zum Zeitpunkt vor der Implantation der DBS (Baseline) mit dem PR zum Follow-up Zeitpunkt nach der DBS vergleichen. Außerdem ist auf diese Weise ein Leistungsvergleich zwischen zwei verschiedenen Individuen unabhängig von genutztem Buchstaben und Alter möglich.

3.2.2. Motorische Symptomlast: UPDRS-III und SCOPA-M

Der UPDRS-III bewertet die motorischen Symptome bei Parkinsonpatienten. Die erfassten Items werden jeweils auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet werden, wobei 0 „keine Symptome“ und 4 „schwere Symptome“ bedeutet. Die Summe der Items ergibt den motorischen Gesamtscore. Die Hauptkategorien erfassen dabei die Sprache, die Beurteilung der Mimik, Ruhetremor, Aktions- und Haltungstremor, Rigidität, Hand- und Fingerbewegungen, Beweglichkeit der Beine, das Aufstehen aus einer sitzenden Position, Haltung, Gang und Standstabilität, sowie Bradykinesie und Hypokinesie. Die minimale Punktzahl von 0 ist gleichbedeutend mit der geringsten Beeinträchtigung durch motorische Symptome, während die maximale Punktzahl von 108 Punkten die höchste Beeinträchtigung durch motorische Symptome darstellt.[89]

Der SCOPA-M dient ebenfalls der Beurteilung der motorischen Funktion und enthält Items, die entsprechend „normal“ bis „schwer“, mit 0 bis 3 Punkten bewertet werden. Somit reicht die Skala insgesamt von minimal 0 Punkten bei kleinster Einschränkung bis 75 Punkten bei maximaler Beeinträchtigung. Die Subdomänen des SCOPA-M teilen sich auf in die motorische Evaluation (SCOPA-M-A) mit einer maximalen Punktzahl von 42 Punkten, die Aktivitäten des täglichen Lebens (SCOPA-M-B) mit 21 maximalen Punkten und die motorischen Komplikationen (SCOPA-M-C) mit 12 Punkten. Der SCOPA-M-A bezieht sich auf Tremor, Rigor, Stand und Gang, posturale Instabilität und das Schlucken. Der SCOPA-M-B, der die „Activities of Daily Living“ (ADL) und dessen Beeinflussung durch motorische Symptome widerspiegelt, beinhaltet die Selbstständigkeit beim Ankleiden, Essen und der körperlichen Hygiene, sowie die Sprache, die Handschrift und im Alltag relevante Bewegungen wie Gehen und das Wechseln von Positionen. Im Folgenden wird der SCOPA-M-B auch als SCOPA-ADL bezeichnet. Der SCOPA-M-C umfasst die Bewertung motorischer Komplikationen („Motor complications“), die oft als Folge von Langzeittherapien mit Parkinson-Medikation auftreten, wie beispielsweise Schwere und Dauer von Dyskinesien und motorischen Fluktuationen. Der SCOPA-M leitet sich vom UPDRS ab und die beiden Skalen korrelieren stark miteinander.[90,91] Wie häufig der Fall, wird zur Vereinfachung der Dateninterpretation der UPDRS-III als motorischer Score angegeben.[92]

3.2.3. Nicht-motorische Symptome: NMSS

Die NMSS dient der Beurteilung nicht-motorischer Symptome bei Parkinsonpatienten. Die Testung besteht aus neun Domänen mit insgesamt 30 Items, die eine Vielzahl an nicht-motorischen Symptomen abdecken. Dazu gehören die Bereiche kardiovaskuläre Symptome, einschließlich Stürze, Schlaf und Müdigkeit, Stimmung und Kognition, Wahrnehmungsprobleme und Halluzinationen, Aufmerksamkeit und Gedächtnis, Beschwerden des gastrointestinalen Trakts wie Schluckbeschwerden oder Obstipation, Miktionsbeschwerden, die Sexualfunktion, Schmerzen, Geruchssinnesveränderung, Gewichtsveränderung und exzessives Schwitzen. Jedes Item einer Domäne wird nach Häufigkeit und Ausprägung bewertet. Die Häufigkeit misst, wie oft ein Symptom aufgetreten ist und reicht von „nie“ (0) über „selten“ bzw. „<1/Woche“ (1), „gelegentlich“ bzw. „1/Woche“ (2), „häufig“ bzw. „mehrere Mal pro Woche“ (3) bis hin zu „sehr häufig“ bzw. “täglich oder ständig“ (4). Die Ausprägung bewertet den Schweregrad des Symptoms, also die empfundene Beeinträchtigung des Patienten durch das entsprechende Symptom, wobei unterteilt wird in „keine“ (0), „leichte“ (1), „mäßige“ (2) und „schwere“ (3) empfundene Belastung. Der Gesamtscore wird durch Multiplikation der Häufigkeits- und Ausprägungspunkte berechnet und ergibt somit einen Wert zwischen 0 und 360 Punkten, wobei höhere Werte auf eine schwerwiegendere klinische Beeinträchtigung hinweisen.[93]

3.2.4. Kognition: MMSE

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST, engl. MMSE) prüft die Kognition der Patienten. Mit 10 Domänen können zwischen 0 und insgesamt 30 Punkten erzielt werden. Die einzelnen Subdomänen testen die Orientierung, die Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, das Benennen von Gegenständen und Wiederholen von Ausdrücken, das Befolgen eines dreiteiligen Befehls, das Reagieren, Schreiben und zuletzt auch das Abzeichnen einer geometrischen Figur. 0-17 erreichte Punkte sprechen für eine mittlere bis schwere kognitive Beeinträchtigung, 18-23 Punkte für eine leichte kognitive Beeinträchtigung und 24-30 Punkte spielen einen normalen kognitiven Zustand wider.[94]

3.2.5. Lebensqualität: PDQ-8

Der PDQ-8 ist eine verkürzte Version des PDQ-39, eines Fragebogens, der die Lebensqualität von Parkinsonpatienten erfassen soll. Die verkürzte Version umfasst acht Fragen, welche die acht Dimensionen des PDQ-39 repräsentieren. Dazu zählen die Mobilität, tägliche Aktivitäten wie das Ankleiden, das emotionale Wohlbefinden, Beziehungserleben, Kognition, Kommunikation, körperliche Beschwerden und Stigmatisierung. Die Items werden eingeteilt nach Einschränkungen, die durch die Parkinson-Erkrankung im letzten Monat erlebt wurden, in „Niemals“, „Selten“, „Manchmal“, „Häufig“ und „Immer oder kann ich überhaupt nicht“.

Entsprechend werden pro Fragestellung 0 bis 4 Punkte vergeben, wodurch sich in der Summe eine maximale Punktzahl von 32 ergibt. Der Gesamtscore wird anschließend durch 0,32 dividiert und so auf einer Skala von 0 bis 100 normiert dargestellt (PDQ-8 summary index). Dabei suggeriert eine niedrige Punktzahl eine gute Lebensqualität und die maximale Punktzahl weist darauf hin, dass der Patient in den durch den Fragebogen abgedeckten Bereichen erhebliche Schwierigkeiten hat und somit in der Lebensqualität beeinträchtigt ist.[95]

3.2.6. Angst und Depression: HADS

Die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ dient der Selbstbeurteilung und dem Screening der Patienten hinsichtlich Angst und Depression. Der Test besteht aus 14 Items, von denen 7 zur Messung der Ängstlichkeit (HADS-A) und weitere 7 zur Evaluation depressiver Symptome (HADS-D) dienen.[96] Jedes Item wird dabei von 0 bis 3 Punkten bewertet, wodurch sich für die Subskalen ein Wertebereich von 0-21 Punkten ergibt. Eine höhere Punktzahl deutet auf eine stärkere Ausprägung von Angst – bzw. depressiver Symptomatik hin. Sowohl für die HADS-A als auch die HADS-D wird ein sensitiver Grenzwert von ≥ 8 Punkten für das mögliche Vorliegen signifikanter klinischer Angst bzw. Depression empfohlen.[97]

3.2.7. Medikation: LEDD

Die Levodopa-Äquivalenzdosis, engl. "Levodopa Equivalent Daily Dose" (LEDD), dient dazu, die Dosierung verschiedener Parkinson-Medikamente vergleichbar zu machen wird nach einer Studie von Jost et al. aus dem Jahr 2023 berechnet. Levodopa wird dabei als Referenzsubstanz verwendet und die Wirkstärke der Parkinson Medikation mittels Umrechnungsfaktoren in Relation zu Levodopa ausgedrückt. Die LEDD ergibt sich somit aus der Summe der umgerechneten Äquivalenzdosen aller eingenommenen Parkinson-Medikamente und ermöglicht einen Vergleich der Gesamtmedikation zwischen verschiedenen Patienten oder Studien.[98]

3.3. Teilnehmer

Von den 182 auf die Einschlusskriterien geprüften Patienten sind 131 in die Analyse eingeschlossen worden. 51 Probanden wurden ausgeschlossen (Abbildung 5). Davon wiesen neun Patienten eine fehlende VF-Testung zum Zeitpunkt Baseline auf, 29 erhielten keine VF-Testung bei der postoperativen Testung und 13 Patienten schieden zwecks fehlerhafter VF-Auswertung aus. Die klinischen Follow-Up Daten, die nach 3 bis 6 Monaten erhoben wurden, sind in einer gemeinsamen Follow-up Variable vereint. Dabei sind 53,4% der analysierten Verlaufskontrollen nach 3 Monaten und 46,6% nach 6 Monaten erfolgt.

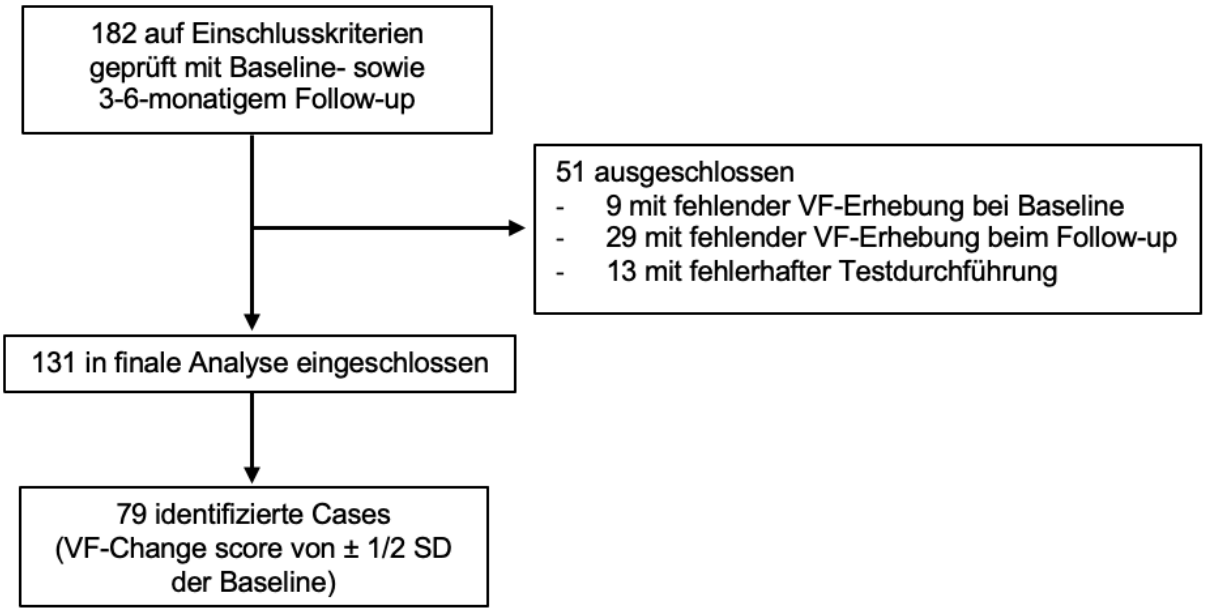


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Rekrutierung und Datenerhebung

3.4. Statistische Verfahren: Prädiktorenanalyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte mittels der Software „IBM SPSS Statistics“ Version 29.0.1.0 (171). Zunächst erfolgte die Datensichtung und -aufbereitung mit Prüfung der Daten auf Vollständigkeit. Zwecks Analyse der VF erfolgte die Einteilung der Probanden in die Altersklassen von 18-29, 30-41, 42-53, 54-65 und >65 und die Transformation der RW in PR entsprechend des getesteten Buchstabens B, M oder S. Zunächst erfolgte eine Prüfung auf Normalverteilung der zu untersuchenden Variablen mittels Shapiro-Wilk-Test. Abhängig von der parametrischen Verteilung wurde mit einem T-Test für verbundene Stichproben beziehungsweise einem Wilcoxon-Test bei nicht-parametrischer Verteilung ein Mittelwertvergleich der Variablen zum Zeitpunkt BL und FU durchgeführt, um auf individuelle, signifikante Veränderung der Variablenmittelwerte zu testen. Es erfolgte eine alpha-Fehlerkorrektur für multiple Vergleiche unter Verwendung der False-Discovery-rate-Methode,[99] und es werden adjustierte p-Werte bei einem Signifikanzniveau von 0,05 berichtet. Es wurden für die Variablen Veränderungswerte über die Zeit, sogenannte „Change scores“ (Score FU – Score BL), berechnet. Für die VF bedeutet ein positiver Change score eine Verbesserung der VF-Leistung nach der STN-DBS, ein negativer Change score zeigt eine Verschlechterung der VF-Leistung postoperativ an. Anschließend wurde die Beziehung zwischen dem Change score der VF und den präoperativen demographischen und klinischen Parametern mithilfe der Spearman-Korrelation auf mögliche Prädiktoren hin untersucht mit einem gelockerten Grenzwert von $p < 0,20$. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,2$ festgelegt, um auch potenziell relevante, jedoch weniger stark ausgeprägte Zusammenhänge zu berücksichtigen.[92] Die Korrelationen wurden im Bereich von 0,0 bis 0,19 als „sehr schwach“, solche von 0,20 bis 0,39 als „schwach“, Werte von

0,40 bis 0,59 als „mittel“, Korrelationen von 0,60 bis 0,79 als „stark“ und schließlich Korrelationen im Bereich von 0,80 bis 1,0 als „sehr stark“ klassifiziert.[92] Um mögliche klinische Prädiktoren für eine relevante VF-Veränderung nach STN-DBS zu identifizieren, wurden jene Kandidaten-Prädiktoren, welche in der Korrelationsanalyse identifiziert wurden, in einer univariaten ANCOVA mit dem VF-Follow-up als abhängige Variable überprüft. In einem zweiten Schritt wurden die in der univariaten ANCOVA signifikanten Prädiktoren als Kandidatenprädiktoren in eine multiple ANCOVA aufgenommen. Multikollinearität zwischen signifikanten Prädiktorvariablen wurde überprüft und ausgeschlossen (Varianzinflationsfaktor <4, Toleranz >0,25).[100]

3.4.1. Cases

Unter der Gesamtkohorte, die sich der STN-DBS unterzogen, wurde eine Untergruppe von Patienten identifiziert, sogenannte „Cases“ mit einer klinisch relevanten VF-Verbesserung oder Verschlechterung. Der Cut-off Wert, anhand dessen bewertet werden kann, ab welcher Abweichung der Werte von einer klinisch relevanten Veränderung der VF aufzugehen ist, wurde entsprechend früher beschriebenen Verfahren auf ± eine halbe Standardabweichung des Ausgangswertes bei BL festgelegt.[92] Die Cases wurden analog zur der unter 3.4. beschriebenen Methodik einer klinischen Prädiktorenanalyse unterzogen. Durch die Fokussierung auf die Cases mit relevanten VF-Veränderungen sollten die spezifischen Prädiktoren gezielter untersucht werden, um zu präziseren Ergebnissen zu gelangen. Diese Vorgehensweise soll Verzerrungen minimieren, die in der heterogenen Gesamtkohorte durch Teilnehmer ohne oder mit nur geringen VF-Veränderungen entstehen könnten. Zudem ermöglicht sie eine genauere Prüfung der Hypothese, der zufolge bestimmte Einflussfaktoren mit klinisch relevanten Änderungen der VF verbunden sind. Es erfolgte eine Gruppenzuordnung anhand der VF in die Gruppen „Verschlechterung“ (n = 47) und „Verbesserung“ (n = 32), welche abhängig von der parametrischen Verteilung der Daten bei BL einem Mittelwertvergleich unterzogen wurden. Um die Vorhersagekraft des prädiktiven Modells für klinisch relevante Verschlechterungen der phonemischen VF um mehr als eine halbe Standardabweichung vom Ausgangswert zu überprüfen, führten wir eine Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analyse durch. Zur weiteren Charakterisierung des Risikoprofils erfolgte zusätzlich eine stratifizierte Analyse mittels kumulativer Distributionskurven, basierend auf den in den Regressionsmodellen identifizierten Prädiktoren. Anhand der Tertile des PR der VF und des SCOPA-ADL bei Baseline wurden hierzu vier Subgruppen gebildet und der VF-Change score (Baseline - Follow-up) berechnet.

3.4.2. ADL-Subitems und Sensitivitätsanalyse zur inhaltlichen Validität

Ergänzend zur Analyse der Gesamtscores wurde eine explorative Korrelationsanalyse auf Ebene der einzelnen Subitems des SCOPA-ADL durchgeführt, um mögliche differenzielle

Zusammenhänge mit Veränderungen der Wortflüssigkeit zu identifizieren. Zum Ausschluss einer möglichen inhaltlichen Verzerrung durch sprachbezogene Items des SCOPA-ADL wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in welcher der SCOPA-ADL durch die Schwab und England-Skala als alternatives Maß der Alltagsfunktion ersetzt wurde. Die Schwab und England-Skala ist ein für PK-Patienten entwickeltes Item zur Selbsteinschätzung der Alltagskompetenz. Die Patienten werden gebeten, ihre Fähigkeit zur Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens auf einer Skala von 0 % (bettlägerig) bis 100 % (völlig selbstständig) einzuschätzen. So vermittelt die Skala einen Gesamteindruck vom Grad der Selbstständigkeit der Patienten bei der Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens.[101]

3.4.3. Change scores

Zusätzlich wurde mittels Korrelation der Zusammenhang zwischen der VF-Veränderung („VF-Change score“) und den klinischen Veränderungen („klinische Change scores“) untersucht, mit dem Ziel zu prüfen, ob eine Beziehung zwischen den beobachteten Veränderungen besteht – insbesondere auch mit Blick auf eine mögliche Veränderung der Lebensqualität im Zusammenhang zur VF.

4. ERGEBNISSE

4.1. Deskriptive Statistik

Von den 131 eingeschlossenen Patienten waren 50 weiblich und 81 männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose betrug 53,5 ± 8,0 Jahre mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 10,0 ± 4,4 Jahren seit Diagnosestellung. Die STN-DBS wurde im Mittel in einem Alter von 62,4 ± 11,2 Jahren durchgeführt. Zum Zeitpunkt BL betrug die durchschnittliche LEDD 1128,2 ± 472,3 mg. Mit 78,9% der Teilnehmer war der Großteil zum Zeitpunkt der Datenerhebung pensioniert; das durchschnittliche Bildungsniveau lag bei etwa 13 Jahren (basierend auf Bildungskategorien). 16,0% gehörten zum Zeitpunkt BL der Altersgruppe C (42 – 53 Jahre) an, 42,0% der Altersgruppe D (54 – 65 Jahre) und 42,0% zählten mit > 65 Jahren zu der Altersgruppe E. Im Rahmen des RWT wurden bei BL 55 Probanden mittels des Buchstaben S getestet, 46 mit B und 30 mit dem Buchstaben M. Das FU erfolgte im Mittel 17,7 ± 6,0 Wochen nach STN-DBS. Das durchschnittliche Alter zum Erhebungszeitpunkt FU betrug 63,6 ± 8,2 Jahre mit einer Altersgruppenverteilung von 14,5% in Altersgruppe C, 39,7% in Altersgruppe D und 45,8% in Altersgruppe E. Bei FU betrug die durchschnittliche LEDD 505,0 ± 327,0 mg. Im Rahmen des RWT wurden bei FU 33 Probanden mittels des Buchstaben S getestet, 45 mit B und 53 mit dem Buchstaben M.

4.1.1. Cases

Von den 79 identifizierten Cases waren entsprechend 31 weiblich und 48 männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose betrug 54,0 ± 8,2 Jahre mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 9,9 ± 4,2 Jahren seit Diagnosestellung. Die STN-DBS wurde in dieser Subkohorte im Mittel in einem Alter von 63,6 ± 7,7 Jahren durchgeführt. Zum Zeitpunkt BL betrug die durchschnittliche LEDD 1135,4 ± 480,2 mg. Mit 84,4% war auch hier der Großteil der Probanden zum Zeitpunkt der Datenerhebung pensioniert; das durchschnittliche Bildungsniveau lag bei etwa 13 Jahren (basierend auf Bildungskategorien). 11,4% gehörten zum Zeitpunkt BL der Altersgruppe C (42 – 53 Jahre) an, 48,1% der Altersgruppe D (54 – 65 Jahre) und 40,5% zählten mit >65 Jahren zu der Altersgruppe E. Im Rahmen des RWT wurden bei BL 29 Probanden mittels des Buchstaben S getestet, 31 mit B und 19 mit dem Buchstaben M. Das FU erfolgte im Mittel 17,6 ± 6,0 Wochen nach STN-DBS. Das durchschnittliche Alter zum Erhebungszeitpunkt FU betrug 64,1 ± 7,8 Jahre mit einer Altersgruppenverteilung von 10,1% C, 44,3% D und 45,6% E. Bei FU betrug die durchschnittliche LEDD 478,4 ± 317,4 mg. Im Rahmen des RWT wurden bei BL 19 Probanden mittels des Buchstaben S getestet, 30 mit B und 30 mit dem Buchstaben M.

4.2. Mittelwertvergleich nach STN-DBS

Da die Daten nicht normalverteilt waren (Shapiro-Wilk-Test: $p < 0,05$), wurde zur Analyse der Veränderung zwischen Baseline und Follow-up der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien werden die Ergebnisse mit Mittelwert und Standardabweichung berichtet.

Tabelle 1: Mittelwertvergleich klinische Daten BL und FU (Gesamtkohorte)

Klinische Merkmale bei Baseline und Follow-up der Gesamtkohorte

	Baseline		Follow-up			
	N	M (SD)	N	M (SD)	MD (KI)	*p*-Wert
Phonemische VF	131	55,2 (29,7)	131	51,9 (30,7)	-3,4 (-8,0; 1,2)	0,180
PDQ-8 summary index	120	30,7 (15,7)	124	22,2 (15,0)	-8,7 (-11,6; -5,7)	**<0,001*** **
NMSS gesamt	131	51,8 (26,3)	131	36,1 (24,1)	-15,7 (-20,2; -11,2)	**<0,001*** **
UPDRS-III	123	24,0 (10,2)	93	17,9 (8,9)	-6,5 (-8,6; -4,4)	**<0,001*** **
SCOPA-M						
Activities of daily living	121	7,3 (3,2)	110	5,2 (3,2)	-1,8 (-2,3; -1,2)	**<0,001*** **
Motor complications	120	4,5 (2,4)	107	2,1 (2,4)	-2,3 (-2,9; -1,8)	**<0,001*** **
LEDD gesamt [mg]	125	1128,2 (472,3)	120	505,0 (327,0)	-650,8 (-742,8; -558,9)	**<0,001*** **
HADS gesamt	121	9,8 (6,4)	123	8,0 (5,9)	-1,8 (-3,0; -0,8)	**<0,001*** **
Angst	121	5,3 (3,6)	123	4,1 (2,9)	-1,4 (-2,0; -0,6)	**<0,001*** **
Depression	122	4,5 (3,2)	124	3,9 (3,4)	-0,7 (-1,3; 0,1)	**0,030***
MMSE	130	28,7 (1,4)	113	28,7 (3,2)	-0,1 (-0,7; 0,5)	0,268

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurden zur Analyse gruppeninterner Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up durchgeführt. M (SD) = Mittelwert mit Standardabweichung zur besseren Vergleichbarkeit angegeben. MD (KI) = Mittelwertsdifferenz mit 95%-Konfidenzintervall. Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse, * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001. Alle p-Werte wurden mittels False-Discovery-Rate-Methode für multiple Vergleiche korrigiert. Hohe Werte weisen auf ungünstige klinische Ergebnisse hin, außer bei VF und MMSE, wo höhere Werte bessere Resultate anzeigen.

Im Mittelwertvergleich der Wortflüssigkeit zeigte sich zwischen den Messzeitpunkten BL und FU kein signifikanter Unterschied (Tabelle 1). Dies bedeutet, dass in dieser Kohorte auf Gruppenebene weder eine signifikante Verbesserung noch eine Verschlechterung der Wortflüssigkeit nach Durchführung der STN-DBS beobachtet wurde (Abbildung 6). Individuell zeigte sich jedoch, wie in Abbildung 7 dargestellt, ein heterogenes Bild mit deutlichen Verbesserungen und Verschlechterungen der VF-Prozentränge. Diese individuellen Veränderungen wurden im Verlauf hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren analysiert.

Auch im Hinblick auf die globale kognitive Leistung ergab sich im Vergleich zwischen den Testzeitpunkten kein signifikanter Unterschied (Tabelle 1). Im Gegensatz dazu zeigte sich in nahezu allen anderen untersuchten klinischen Variablen eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum präoperativen Ausgangszustand bei BL. So konnte eine signifikante Verbesserung der empfundenen Lebensqualität verzeichnet werden, sowie eine eindeutige Verbesserung der nicht-motorischen Symptome. Die STN-DBS hatte in dieser Kohorte einen signifikant positiven Einfluss auf die motorischen Fähigkeiten der Patienten und es konnte nach erfolgter STN-DBS eine wesentliche Einsparung an Parkinson-Medikation erfolgen, was sich an der Reduktion der LEDD zeigen lässt. Symptome wie Ängstlichkeit und Depression nahmen postoperativ signifikant ab.

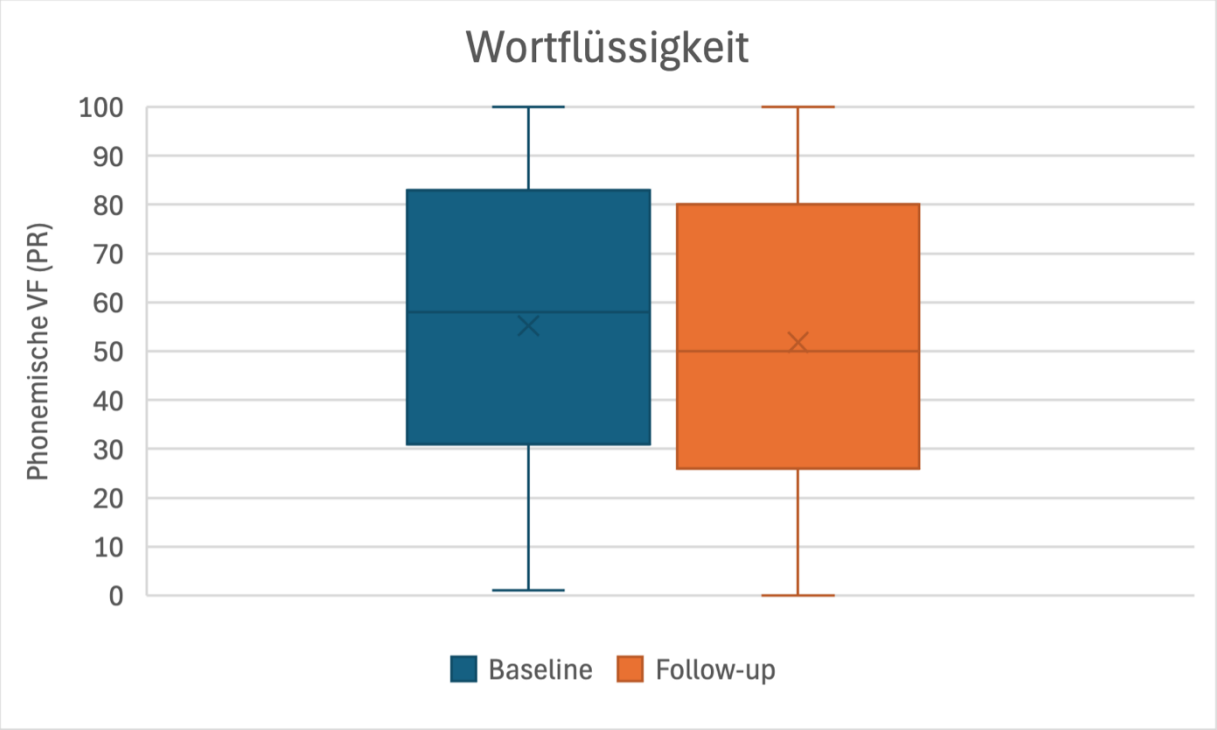


Abbildung 6: Boxplot - Wortflüssigkeit bei Baseline und Follow-up (Gesamtkohorte)

Phonemische VF (angegeben als Prozentrang) zu den Zeitpunkten BL und FU für n=131 Patienten. Die Boxplots zeigen keine signifikante Veränderung der VF auf Gruppenebene.

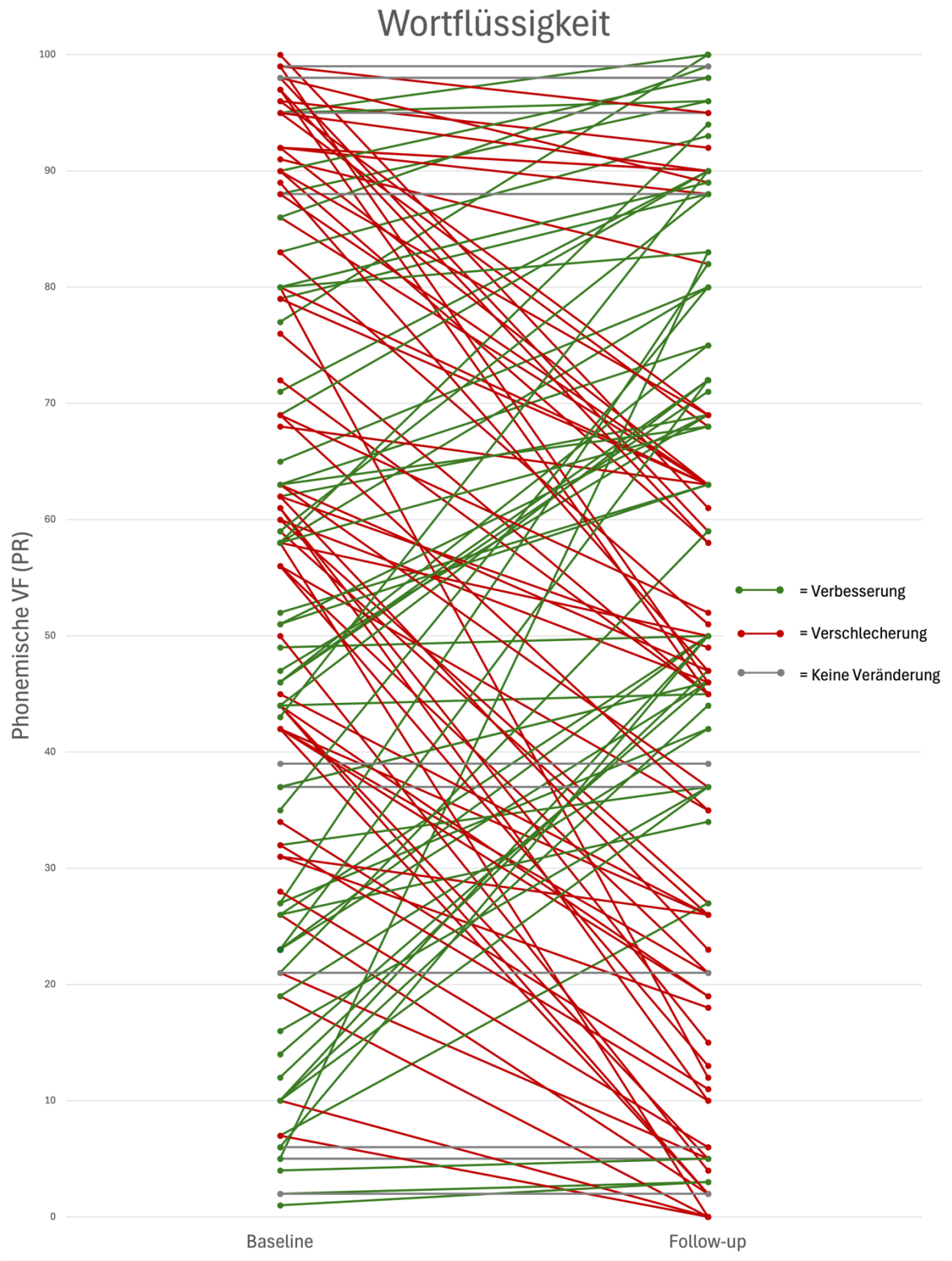


Abbildung 7: Scatterplot - Verbal fluency auf individueller Ebene

Veränderung der phonemischen VF (angegeben als Prozentrang) zwischen BL und FU bei n=131 Patienten. Jede Linie stellt den individuellen Verlauf eines Patienten dar. Grün markierte Linien zeigen eine Verbesserung, rote eine Verschlechterung, graue keine Veränderung.

Zur detaillierten Analyse der Testergebnisse der nicht-motorischen Symptome wird in Tabelle 2 der Gesamtscore des NMSS in seine einzelnen Subdomänen aufgeschlüsselt, um spezifische Veränderungen in den jeweiligen Bereichen zu identifizieren. Die Auswertung der Testergebnisse zeigt in mehreren Subdomänen signifikante Verbesserungen. Insbesondere in den Bereichen Schlaf und Müdigkeit, Stimmung und Kognition, Wahrnehmungsprobleme und Halluzinationen, Miktionsbeschwerden sowie in der Kategorie „Verschiedenes“, welche Schmerzen, Sinnesveränderungen, Gewichtsveränderung und exzessives Schwitzen umfasst, wurden deutliche Verbesserungen nach der STN-DBS beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigten sich in den Subdomänen der kardiovaskulären Symptome, Aufmerksamkeit und Gedächtnis, Beschwerden des gastrointestinalen Trakts sowie der Sexualfunktion keine signifikanten Verbesserungen.

Tabelle 2: Mittelwertvergleich NMSS BL und FU

NMSS-Subdomänen bei Baseline and Follow-up der Gesamtkohorte

	Baseline		Follow-up		*p*-Wert
	N	M (SD)	N	M (SD)	
Cardiovascular	131	1,5 (2,7)	131	1,3 (2,3)	0,736
Sleep/fatigue	131	15,1 (9,0)	131	8,4 (7,5)	**< 0,001 *****
Mood/cognition	131	4,9 (6,6)	131	3,3 (5,9)	**0,004****
Perceptual problems/ hallucinations	131	1,2 (3,1)	131	0,5 (1,7)	**0,004****
Attention/memory	131	4,2 (4,9)	130	3,5 (4,0)	0,088
Gastrointestinal	131	4,7 (5,1)	131	4,7 (5,5)	0,937
Urinary	131	9,4 (9,7)	131	7,6 (8,7)	**0,043***
Sexual function	131	2,1 (3,8)	130	1,9 (3,7)	0,400
Miscellaneous	131	8,9 (7,5)	131	5,4 (5,2)	**< 0,001 *****
Gesamt	131	51,8 (26,2)	131	36,1 (24,1)	**< 0,001 *****

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurden zur Analyse gruppeninterner Veränderungen des NMSS zwischen Baseline und Follow-up durchgeführt. M (SD) = Mittelwert mit Standardabweichung zur besseren Vergleichbarkeit angegeben. Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse, * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001. Alle p-Werte wurden mittels False-Discovery-Rate-Methode für multiple Vergleiche korrigiert. Hohe Werte weisen auf ungünstige klinische Ergebnisse hin.

4.2.1. Cases

Die Ergebnisse der Subkohorte stimmen im Wesentlichen mit denen der gesamten Kohorte überein (Tabelle 3). Veränderungen in der kognitiven Leistung und der Wortflüssigkeit waren weder in der Subkohorte noch in der Gesamtkohorte bedeutsam. Nach der STN-DBS zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, der nicht-motorischen Symptome und der motorischen Fähigkeiten. Ebenso konnte die Parkinson-Medikation erheblich reduziert werden. Zusätzlich konnte in der Subkohorte eine Verbesserung der Ängstlichkeit und auch eine Verbesserung der depressiven Symptomatik gezeigt werden.

Tabelle 3: Mittelwertvergleich klinische Daten BL und FU (Cases)

Klinische Merkmale bei Baseline and Follow-up der Cases

	Baseline		Follow-up		*p*-Wert
	N	M (SD)	N	M (SD)	
Phonemische VF	79	52,3 (27,2)	79	46,0 (27,0)	0,133
PDQ-8 summary index	73	30,5 (15,9)	73	22,4 (15,2)	**<0,001*** **
NMSS gesamt	79	52,3 (30,0)	79	34,9 (25,7)	**<0,001*** **
UPDRS-III	50	25,7 (12,3)	50	17,9 (8,5)	**<0,001*** **
SCOPA-M					
Activities of daily living	73	7,7 (3,2)	64	5,2 (3,5)	**<0,001*** **
Motor complications	72	4,3 (2,5)	61	2,0 (2,4)	**<0,001*** **
LEDD gesamt [mg]	76	1135,4 (480,2)	70	478,4 (317,4)	**<0,001*** **
HADS gesamt	72	10,1 (6,9)	74	7,6 (6,0)	**<0,001*** **
Angst	72	5,5 (4,0)	74	4,0 (2,9)	**0,001** **
Depression	73	4,7 (3,4)	74	3,7 (3,5)	**0,003** **
MMSE	79	28,7 (1,6)	64	28,4 (4,1)	0,713

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests oder t-Tests, sofern die Voraussetzungen für parametrische Tests erfüllt waren, wurden zur Analyse gruppeninterner Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up durchgeführt.
M (SD) = Mittelwert mit Standardabweichung zur besseren Vergleichbarkeit angegeben. Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse, * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001. Alle p-Werte wurden mittels False-Discovery-Rate-Methode für multiple Vergleiche korrigiert. Hohe Werte weisen auf ungünstige klinische Ergebnisse hin, außer bei VF und MMSE, wo höhere Werte bessere Resultate anzeigen.

Die Ergebnisse in den NMSS-Subdomänen zeigten für die Cases ein ähnliches Muster wie in der Gesamtkohorte, wobei die signifikanten Verbesserungen in den gleichen Bereichen auftraten, mit Ausnahme der „Perceptual problems/hallucinations“, ohne signifikante Veränderungen in den übrigen Subdomänen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Mittelwertvergleich NMSS BL und FU (Cases)

NMSS-Subdomänen bei Baseline und Follow-up der Cases

	Baseline		Follow-up		*p*-Wert
	N	M (SD)	N	M (SD)	
Cardiovascular	79	1,5 (2,8)	79	1,1 (2,1)	0,674
Sleep/fatigue	79	14,9 (9,6)	79	8,4 (8,0)	**< 0,001 *** **
Mood/cognition	79	5,6 (7,5)	79	3,6 (6,5)	**0,015***
Perceptual problems/ hallucinations	79	1,1 (2,6)	79	0,5 (1,8)	0,053
Attention/memory	79	3,9 (4,8)	78	3,3 (3,7)	0,168
Gastrointestinal	79	4,8 (4,8)	79	4,3 (5,2)	0,434
Urinary	79	9,9 (9,8)	79	7,0 (8,5)	**0,013***
Sexual function	79	2,1 (4,1)	78	2,1 (3,9)	0,918
Miscellaneous	79	8,8 (7,9)	79	5,0 (5,2)	**0,001 *** **
Gesamt	79	52,3 (30,0)	79	34,9 (25,7)	**< 0,001 *** **

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurden zur Analyse gruppeninterner Veränderungen des NMSS zwischen Baseline und Follow-up durchgeführt. M (SD) = Mittelwert mit Standardabweichung zur besseren Vergleichbarkeit angegeben. Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse, * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001. Alle p-Werte wurden mittels False-Discovery-Rate-Methode für multiple Vergleiche korrigiert. Hohe Werte weisen auf ungünstige klinische Ergebnisse hin.

4.2.2. Gruppenvergleich

Die Cases definieren sich über eine relevante VF-Veränderung von ± einer halben Standardabweichung des Ausgangswertes bei BL. Es erfolgte eine Gruppenzuordnung anhand der VF-Veränderungen nach STN-DBS, wobei 47 Personen der Gruppe „Verschlechterung“ und 32 Personen der Gruppe „Verbesserung“ angehören. Der Mittelwertvergleich zwischen beiden Gruppen zum Ausgangszeitpunkt BL ist in Tabelle 5 dargestellt. Zum Zeitpunkt BL zeigten sich signifikante Unterschiede in der phonemischen VF (Verbesserung: 34,2 ± 21,6; Verschlechterung: 64,6 ± 23,6; p < 0,001), im NMSS „Cardiovascular“ (Verbesserung: 0,9 ± 2,1; Verschlechterung: 1,7 ± 2,8; p = 0,036) und im SCOPA-ADL (Verbesserung: 6,8 ± 2,9; Verschlechterung: 8,3 ± 3,3; p = 0,041). Die übrigen Mittelwerte der Ausgangsparameter waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar.

Tabelle 5: Gruppenvergleich Baseline (Cases)

Gruppenvergleich der Cases bei Baseline

	Improver		Decliner		
	N	M (SD)	N	M (SD)	*p*-Wert
Phonemische VF	32	34,2 (21,6)	47	64,6 (23,6)	**<0,001*** **
PDQ-8 summary index	31	31,7 (15,4)	42	29,6 (16,4)	0,583
NMSS gesamt	32	53,3 (33,2)	47	51,6 (27,9)	0,869
Cardiovascular	32	0,9 (2,1)	47	1,7 (2,8)	**0,036***
UPDRS-III	31	23,3 (11,7)	41	26,6 (10,8)	0,111
SCOPA-M					
Activities of daily living	31	6,8 (2,9)	42	8,3 (3,3)	**0,041***
Motor complications	31	4,7 (2,3)	41	4,0 (2,6)	0,180
LEDD gesamt [mg]	31	1233,9 (537,9)	45	1067,5 (429,3)	0,308
HADS gesamt	31	10,0 (7,6)	41	10,2 (6,4)	0,677
Angst	31	5,6 (4,2)	41	5,4 (3,9)	0,936
Depression	31	4,7 (3,7)	42	4,8 (3,1)	0,711
MMSE	32	28,6 (1,8)	47	28,7 (1,5)	0,829

Mann-Whitney-U-Tests oder t-Tests, sofern die Voraussetzungen für parametrische Tests erfüllt waren, wurden zur Analyse der Gruppenunterschiede klinischer Merkmale bei Baseline zwischen “Improver” und „Decliner“ durchgeführt. M (SD) = Mittelwert mit Standardabweichung zur besseren Vergleichbarkeit angegeben. Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse, * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001. Hohe Werte weisen auf ungünstige klinische Ergebnisse hin, außer bei VF und MMSE, wo höhere Werte bessere Resultate anzeigen.

4.3. Korrelationsanalyse

Die explorative Spearman-Korrelationsanalyse zwischen der VF-Veränderung und den klinischen Merkmalen bei Studienbeginn ist in Tabelle 6 dargestellt. Als mögliche klinische Prädiktoren zum Zeitpunkt BL wurden auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$ der PR der phonemischen VF, die kardiovaskuläre Subdomäne des NMSS, sowie die Subdomänen ADL und „Motor complications" des SCOPA-M identifiziert. Die Korrelation zwischen der phonemischen VF bei BL und der VF-Veränderung im Verlauf ($r = - 0,385$, $p < 0,001$) fiel „schwach" aus. Die Korrelation zwischen der kardiovaskulären Subdomäne ($r = - 0,157$, $p = 0,073$), den ADL ($r = - 0,178$, $p = 0,051$) und den „Motor complications" ($r = 0,134$, $p = 0,146$) des SCOPA-M fielen „sehr schwach" aus.

Tabelle 6: Korrelation klinische Daten bei BL und VF-Change score

Korrelationen klinischer Merkmale bei BL mit dem VF-Change score der Gesamtkohorte

		VF-Change score	
	N	*r*	*p*-Wert
Phonemische VF	131	**-0,385**	**<0,001****
Alter	131	-0,073	0,407
Krankheitsdauer	128	-0,071	0,424
PDQ-8 summary index	120	0,071	0,439
NMSS gesamt	131	-0,054	0,543
Cardiovascular	131	-0,157	**0,073**
UPDRS-III	123	-0,088	0,333
SCOPA-M			
Activities of daily living	121	-0,178	**0,051**
Motor complications	120	0,134	**0,146**
LEDD gesamt [mg]	125	0,060	0,503
HADS gesamt	121	-0,067	0,464
Angst	121	-0,027	0,771
Depression	122	-0,073	0,423
MMSE	130	-0,025	0,774

Spearman-Korrelationen zwischen VF-Change score (Follow-up - Baseline) und klinischen Merkmalen bei Baseline wurden berechnet. Fettdruck kennzeichnet Ergebnisse mit einem gelockerten Signifikanzniveau von $p < 0,2$; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$. Hohe Werte weisen auf ungünstige klinische Ergebnisse hin, außer bei VF, MMSE und VF-Change-Score, wo höhere Werte bessere Resultate anzeigen. Negative Korrelationen zeigen, dass höhere Baseline-Werte mit stärkerem VF-Rückgang nach OP verbunden sind.

Die weiteren NMSS-Subdomänen korrelierten bis auf die oben erwähnte kardiovaskuläre Domäne nicht signifikant mit der VF-Veränderung nach STN-DBS (Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelation NMSS bei BL und VF-Change score

Korrelationen der NMSS-Subdomänen bei BL mit dem VF-Change score der Gesamtkohorte

		VF-Change score	
	N	*r*	*p*-Wert
Cardiovascular	131	-0,146	**0,096**
Sleep/fatigue	131	-0,013	0,878
Mood/cognition	131	0,007	0,939
Perceptual problems/ hallucinations	131	-0,065	0,463
Attention/memory	131	-0,034	0,698
Gastrointestinal	131	0,009	0,914
Urinary	131	-0,037	0,675
Sexual function	131	0,005	0,955
Miscellaneous	131	-0,030	0,737
Gesamt	131	-0,054	0,543

Spearman-Korrelationen zwischen VF-Change score (Follow-up - Baseline) und NMSS-Subdomänen bei Baseline wurden berechnet. Fettdruck kennzeichnet Ergebnisse mit einem gelockerten Signifikanzniveau von $p < 0,2$; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$. Hohe Werte weisen auf ungünstige klinische Ergebnisse hin, außer bei VF-Change-Score, wo höhere Werte bessere Resultate anzeigen. Negative Korrelationen zeigen, dass höhere Baseline-Werte mit stärkerem VF-Rückgang nach OP verbunden sind.

4.3.1. Cases

Die Subkohorte mit relevanten VF-Veränderungen nach STN-DBS wurde ebenfalls hinsichtlich eines Zusammenhangs zu den klinischen Merkmalen bei Studienbeginn untersucht. Die explorative Spearman-Korrelationsanalyse ergab auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$ ebenfalls den PR der phonemischen VF, die kardiovaskuläre Subdomäne des NMSS, sowie die Subdomänen ADL und „Motor complications" des SCOPA-M als mögliche klinische Prädiktoren zum Zeitpunkt BL. Die Korrelation zwischen der phonemischen VF bei BL und der VF-Veränderung im Verlauf ($r = - 0,610$, $p < 0,001$) fiel, wie in Tabelle 8 dargestellt, „stark" aus. Die Korrelationen zwischen der kardiovaskulären Subdomäne ($r = - 0,224$, $p = 0,047$) und der VF-Veränderung, sowie dem ADL ($r = - 0,234$, $p = 0,046$) und der VF-Veränderung fielen „schwach" aus. Das Alter ($r = -0,165$, $p = 0,146$) und der Subscore „Motor complications" des SCOPA-M ($r = 0,174$, $p = 0,143$) korrelierten „sehr schwach" mit der VF-Veränderung.

Tabelle 8: Korrelation klinische Daten bei BL und VF-Change score (Cases)

Korrelationen klinischer Merkmale bei BL mit dem VF-Change score der Cases

		VF change score	
	N	*r*	*p*-Wert
Phonemische VF	79	-0,610	**<0,001****
Alter	79	-0,165	**0,146**
Krankheitsdauer	76	-0,028	0,810
PDQ-8 Summary Index	73	0,058	0,623
NMSS gesamt	79	-0,089	0,437
Cardiovascular	79	-0,224	**0,047***
UPDRS-III	72	-0,103	0,387
SCOPA-M			
Activities of daily living	73	-0,234	**0,046***
Motor complications	72	0,174	**0,143**
LEDD gesamt [mg]	76	0,078	0,504
HADS gesamt	72	-0,077	0,520
Angst	72	-0,027	0,820
Depression	73	-0,087	0,466
MMSE	79	-0,007	0,954

Spearman-Korrelationen zwischen VF-Change score (Follow-up - Baseline) und klinischen Merkmalen bei Baseline wurden berechnet. Fettdruck kennzeichnet Ergebnisse mit einem gelockerten Signifikanzniveau von $p < 0,2$; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$. Hohe Werte weisen auf ungünstige klinische Ergebnisse hin, außer bei VF, MMSE und VF-Change-Score, wo höhere Werte bessere Resultate anzeigen. Negative Korrelationen zeigen, dass höhere Baseline-Werte mit stärkerem VF-Rückgang nach OP verbunden sind.

Auch hier korrelierte, abgesehen von der oben aufgeführten kardiovaskulären Domäne, keine weitere Subdomäne des NMSS mit der VF-Veränderung (Tabelle 9).

Tabelle 9: Korrelation NMSS bei BL und VF-Change score (Cases)

Korrelationen der NMSS-Subdomänen bei Baseline mit dem VF-Change score der Cases

		VF-Change score	
	N	*r*	*p*-Wert
Cardiovascular	79	-0,224	**0,047***
Sleep/fatigue	79	0,016	0,887
Mood/cognition	79	0,083	0,466
Perceptual problems/ hallucinations	79	-0,101	0,374
Attention/memory	79	-0,100	0,378
Gastrointestinal	79	0,010	0,932
Urinary	79	-0,061	0,591
Sexual function	79	-0,023	0,841
Miscellaneous	79	-0,041	0,723
Gesamt	79	-0,089	0,437

Spearman-Korrelationen zwischen VF-Change score (Follow-up - Baseline) und NMSS-Subdomänen bei Baseline wurden berechnet. Fettdruck kennzeichnet Ergebnisse mit einem gelockerten Signifikanzniveau von $p < 0,2$; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$. Hohe Werte weisen auf ungünstige klinische Ergebnisse hin, außer bei VF-Change-Score, wo höhere Werte bessere Resultate anzeigen. Negative Korrelationen zeigen, dass höhere Baseline-Werte mit stärkerem VF-Rückgang nach OP verbunden sind.

4.4. Univariate ANCOVA

In der univariaten ANCOVA wurden die Variablen weiter untersucht, die in der Spearman-Korrelationsanalyse mit einer Signifikanz von p < 0,2 als potenzielle Prädiktoren identifiziert wurden (Tabelle 10). Die unabhängigen Variablen phonemische VF, NMSS „Cardiovascular", SCOPA-ADL und „Motor complications", wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die phonemische VF zum Zeitpunkt des Follow-ups, als abhängige Variable getestet. In der univariaten Analyse erwiesen sich die kardiovaskuläre Subdomäne des NMSS (b = -0,77; p = 0,442) und die Subdomäne „Motor complications" des SCOPA-M (b = 1,31; p = 0,244) als nicht signifikant und wurden folglich aus der Analyse ausgeschlossen. Hingegen blieben der PR der phonemischen VF (b = 0,64; p = < 0,001) und die Subdomäne ADL des SCOPA-M (b = -1,85; p = 0,030) statistisch signifikant und bestätigten ihre Rolle als mögliche Prädiktoren für eine VF im Verlauf. Die Beziehung der beiden potenziellen Prädiktoren zu der VF-Veränderung (Follow-up - Baseline) ist in Abbildung 8 und 9 zur Veranschaulichung in einer linearen Regression graphisch dargestellt.

Tabelle 10: Univariate ANCOVA

Univariate ANCOVA der potenziellen Prädiktoren der Gesamtkohorte

Abhängige Variable: Phonemische VF bei Follow-up

Prädiktoren (Baseline)	N	b (95% CI)	SE	T	R^2	Korrigiertes R^2	*p*-Wert
Phonemische VF	131	0,64 (0,49 - 0,78)	0,07	8,86	0,38	0,37	**<0,001****
NMSS	131	-0,77	1,00	-0,77	0,01	0,00	0,442
Cardiovascular		(-2,74 – 1,20)					
SCOPA-M							
Activities of daily living	121	−1.85 (-3,51 - 0,19)	0,84	-2,20	0,04	0,03	**0,030***
Motor complications	120	1,31 (-0,91 – 3,53)	1,12	1,17	0,01	0,00	0,244

Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse, * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001.

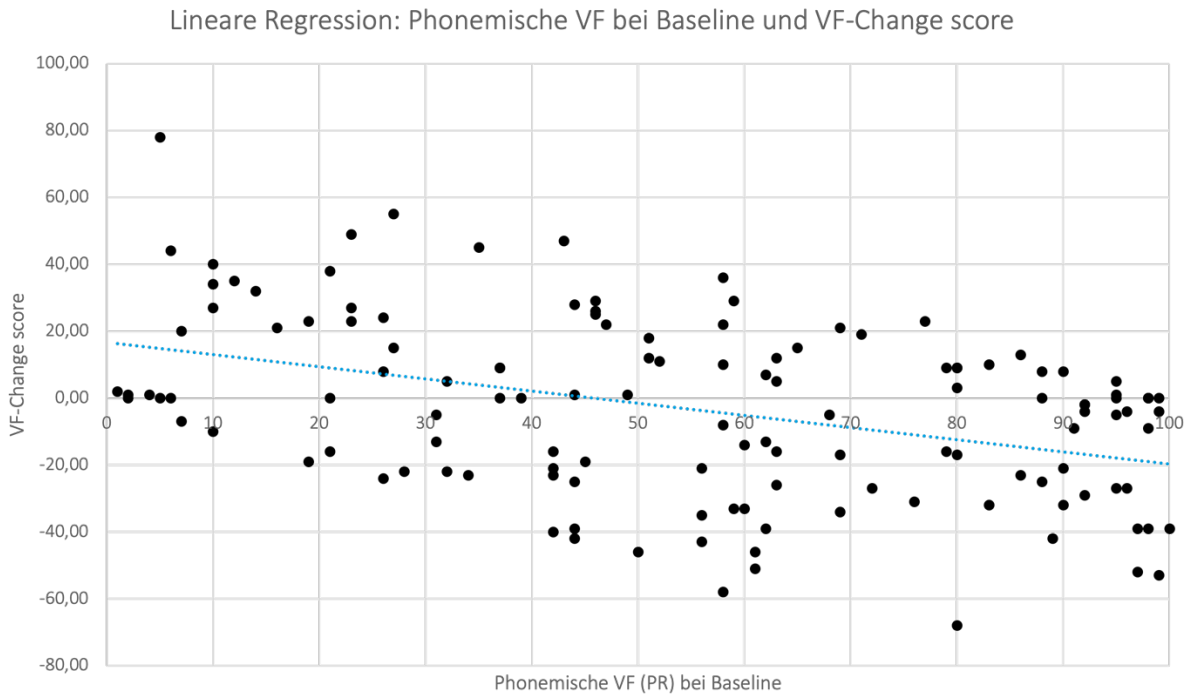


Abbildung 8: Phonemische VF bei Baseline und VF-Change score (Gesamtkohorte)

Zusammenhang zwischen der phonemischen VF bei BL und der Veränderung im VF-Score. Dargestellt ist eine lineare Regressionsanalyse. Jeder Punkt entspricht einer Einzelperson; die Linie zeigt die Regressionsgerade.

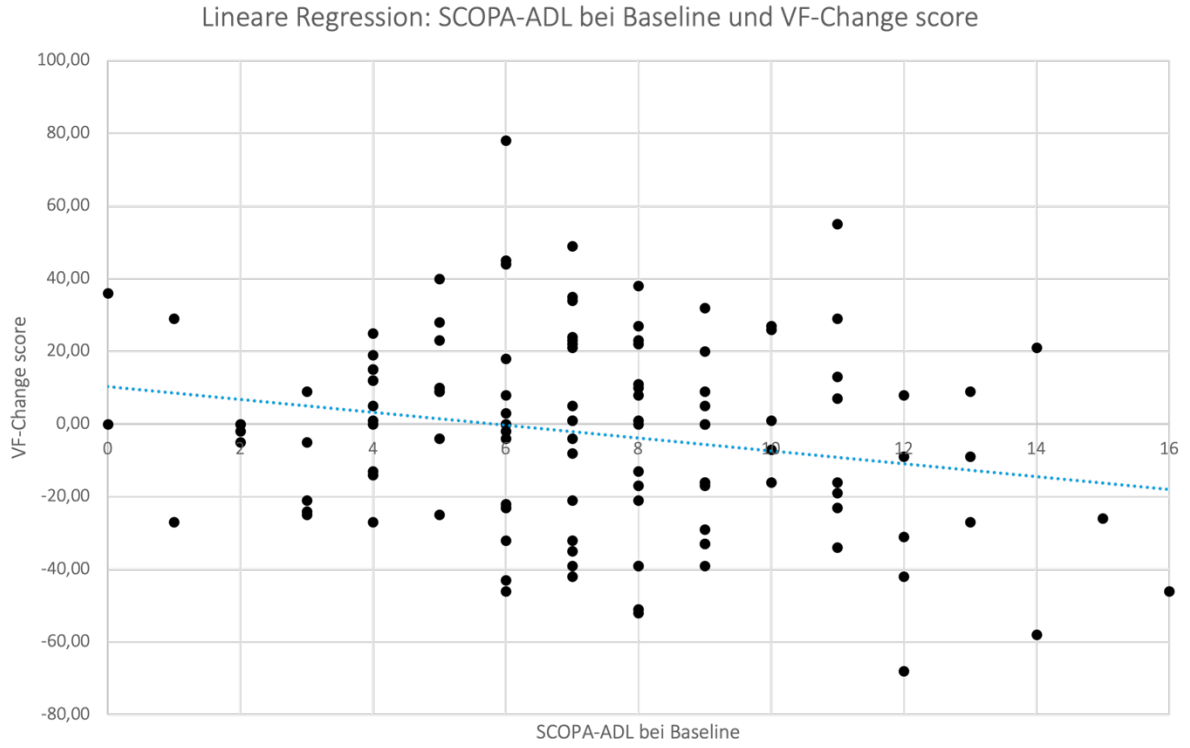


Abbildung 9: SCOPA-ADL bei Baseline und VF-Change score (Gesamtkohorte)

Zusammenhang zwischen der „Activities of daily living“ bei BL und der Veränderung im VF-Score. Dargestellt ist eine lineare Regressionsanalyse. Jeder Punkt entspricht einer Einzelperson; die Linie zeigt die Regressionsgerade.

4.4.1. Cases

Die univariate ANOVA wurde ebenfalls in der Subkohorte der Cases mit relevanten VF-Veränderungen durchgeführt. Auch hier wurden zunächst die potenziellen Prädiktoren mittels Spearman-Korrelationsanalyse bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,2$ identifiziert. Anschließend wurden die unabhängigen Variablen, darunter die phonemische VF, NMSS „Cardiovascular", das Alter, der SCOPA-ADL und „Motor complications" auf ihren Einfluss auf die Wortflüssigkeit bei Follow-up als abhängige Variable überprüft. Die Ergebnisse in der Subkohorte spiegeln die Resultate der Gesamtanalyse weitgehend wider. Wie in der Gesamtkohorte erwiesen sich auch hier die Variablen NMSS „Cardiovascular" (b = -1,06; p = 0,329) und „Motor complications" (b = 1,30; p = 0,312) sowie das Alter (b = -0,71; p = 0,066) als nicht signifikant und wurden daher nicht weiter berücksichtigt. Dagegen blieben die phonemische VF (b = 0,24; p = 0,035) und der SCOPA-ADL (b = -2,67, p = 0,005) bei Baseline als statistisch signifikante Prädiktoren für den VF-Outcome bei FU bestehen. Die Beziehung der beiden möglichen Prädiktoren ist in Abbildung 10 und 11 zur Veranschaulichung in einer linearen Regression graphisch dargestellt.

Tabelle 11: Univariate ANCOVA (Cases)

Univariate ANCOVA der potenziellen Prädiktoren der Cases

Abhängige Variable: Phonemische VF bei Follow-up

Prädiktoren (Baseline)	N	b (95% CI)	SE	T	R^2	Korrigiertes R^2	*p*-Wert
Phonemische VF	79	0,24 (0,02 – 0,46)	0,11	2,15	0,06	0,04	**0,035***
NMSS Cardiovascular	79	-1,06 (-3,22 – 1,09)	1,00	-0,98	0,01	0,00	0,329
Alter	79	-0,71 (-1,47 – 0,05)	0,38	-1,87	0,04	0,03	0,066
SCOPA-M							
Activities of daily living	73	−2,67 (-4,52– -0,83)	0,93	-2,89	0,12	0,09	**0,005****
Motor complications	72	1,30 (-1,24 – 3,84)	1,27	1,02	0,02	0,00	0,312

Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse, * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001.

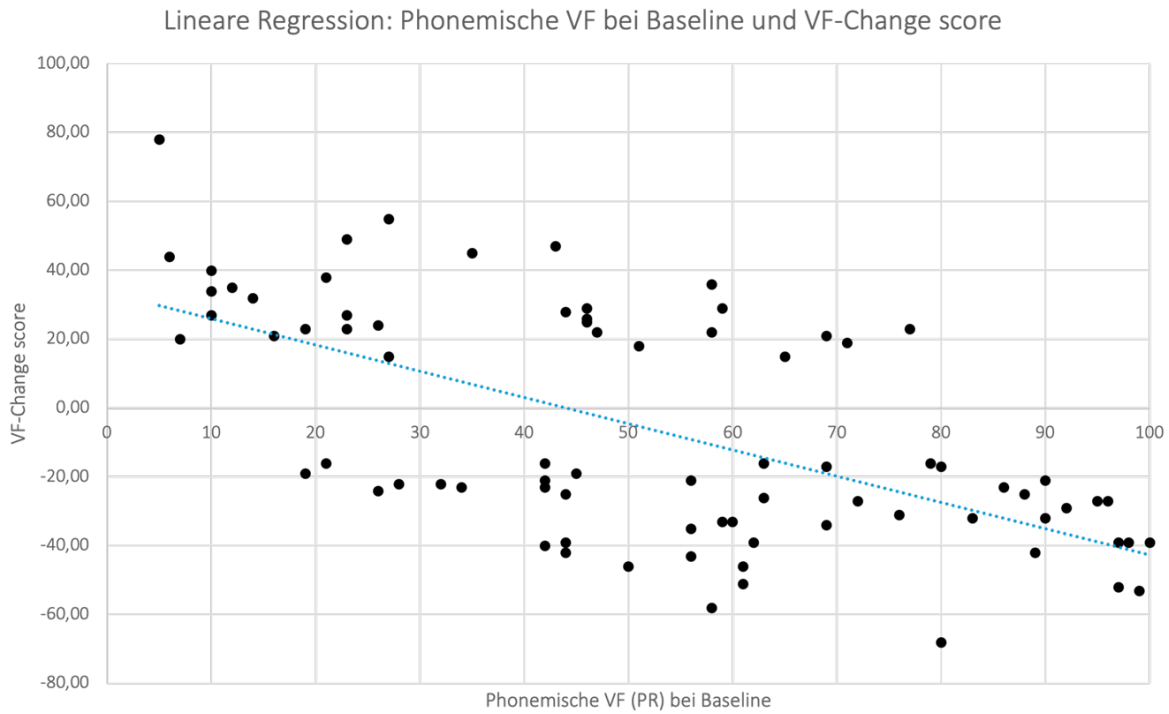


Abbildung 10: Phonemische VF bei Baseline und VF-Change score (Cases)

Zusammenhang zwischen der phonemischen VF bei BL und der Veränderung im VF-Score. Dargestellt ist eine lineare Regressionsanalyse. Jeder Punkt entspricht einer Einzelperson; die Linie zeigt die Regressionsgerade.

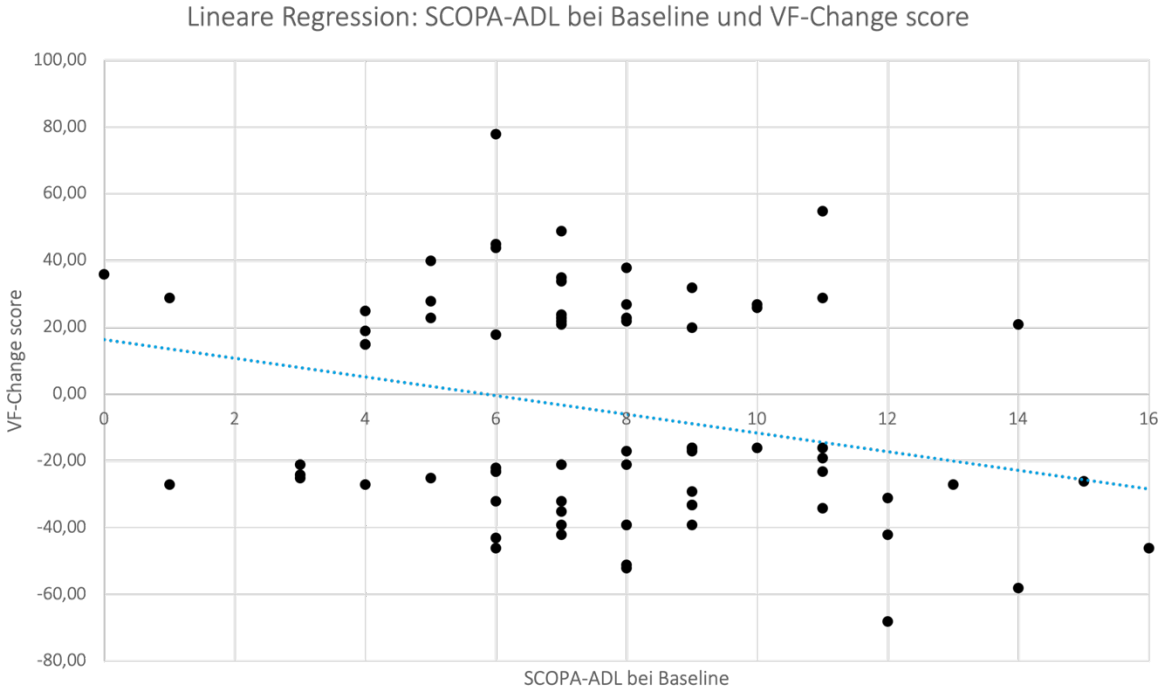


Abbildung 11: SCOPA-ADL bei Baseline und VF-Change score (Cases)

Zusammenhang zwischen der „Activities of daily living“ bei BL und der Veränderung im VF-Score. Dargestellt ist eine lineare Regressionsanalyse. Jeder Punkt entspricht einer Einzelperson; die Linie zeigt die Regressionsgerade.

4.5. Multiple ANCOVA

In einer angeschlossenen multiplen ANCOVA erwiesen sich die Variablen phonemische VF und SCOPA-ADL als signifikante Prädiktoren (Tabelle 12). Das multiple Modell erklärte 39,4 % der Varianz des Prozentrangs der phonemischen VF beim Follow-up (korrigiertes R^2 = 0,394). Innerhalb dieses Modells wies die phonemische VF zum Ausgangszeitpunkt den stärksten Vorhersagewert auf (b = -0,61, p < 0,001), gefolgt von dem SCOPA-ADL (b = -1,80, p = 0,008).

Tabelle 12: Multiple ANCOVA

Multiple ANCOVA potenzieller Prädiktoren der Gesamtkohorte

	Abhängige Variable: Phonemische VF bei Follow-up				
Prädiktoren (Baseline)	b (95% CI)	SE	Partielles R^2	T	*p-Wert*
(Konstante)	32,30 (19,16 – 45,44)	6,64		4,87	**<0,001****
Phonemische VF	0,61 (0,47 – 0,75)	0,07	0,38	8,51	**<0,001****
SCOPA					
Activities of daily living	-1,80 (-3,12 – -0,49)	0,66	0,06	-2,71	**0,008****

N = 121; R^2 = 0,40; Korr. R^2 = 0,39; F (2,118) = 40,06; p < 0,001

b = Regressionskoeffizient; CI = Konfidenzintervall; SE = Standardfehler; T = Teststatistik

Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse, * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001.

4.5.1. Cases

In der multiplen ANCOVA für die Subkohorte der Cases mit relevanten VF-Veränderungen blieben ebenfalls die Variablen phonemische VF und SCOPA-ADL signifikant (Tabelle 13). Das Modell konnte 14% der Varianz im Veränderungswert der VF erklären (R^2korr = 0,140). Dabei zeigten die Aktivitäten des täglichen Lebens (b = -2,70; p = 0,004) den höchsten Vorhersagewert auf, gefolgt von der phonemischen VF bei Baseline (b = 0,23; p = 0,030).

Tabelle 13: Multiple ANCOVA (Cases)

Multiple ANCOVA potenzieller Prädiktoren der Cases

Abhängige Variable: Phonemische VF bei Follow-up					
Prädiktoren (Baseline)	b (95% CI)	SE	Partielles R^2	T	*p-Wert*
(Konstante)	55,94 (37,61 – 74,27)	9,19		6,09	**<0,001****
Phonemische VF	0,23 (0,02 – 0,44)	0,10	0,07	2,21	**0,030***
SCOPA					
Activities of daily living	-2,70 (-4,50 – -0,90)	0,90	0,11	-3,00	**0,004****

N = 73; R^2 = 0,16; Korr. R^2 = 0,14; F (2,70) = 6,85; p = 0,002

b = Regressionskoeffizient; CI = Konfidenzintervall; SE = Standardfehler; T = Teststatistik

Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse, * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001.

4.5.2. Prädiktive Modellgüte (ROC-Analyse)

Zur Bewertung der diskriminativen Fähigkeit des prädiktiven Modells hinsichtlich einer klinisch relevanten Verschlechterung der phonemischen Wortflüssigkeit bei Follow-up wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analyse durchgeführt. Die Abnahme von mindestens 0,5 Standardabweichungen des Prozentrangs der Wortflüssigkeit bei Baseline wurde als klinisch relevante Verschlechterung definiert. Das Modell umfasst den Baseline PR der phonemischen Wortflüssigkeit sowie den SCOPA-ADL als Prädiktoren. Die schwarze vertikale und horizontale Linie markieren den Punkt der ROC-Kurve mit dem günstigsten Verhältnis von Sensitivität und Spezifität. Die diagonale gestrichelte Linie stellt die Leistung eines zufälligen Klassifikationsmodells dar. Die Fläche unter der Kurve (C-Statistik) betrug 0,74 und weist auf eine moderate Vorhersagegüte des Modells hin (Abbildung 12).

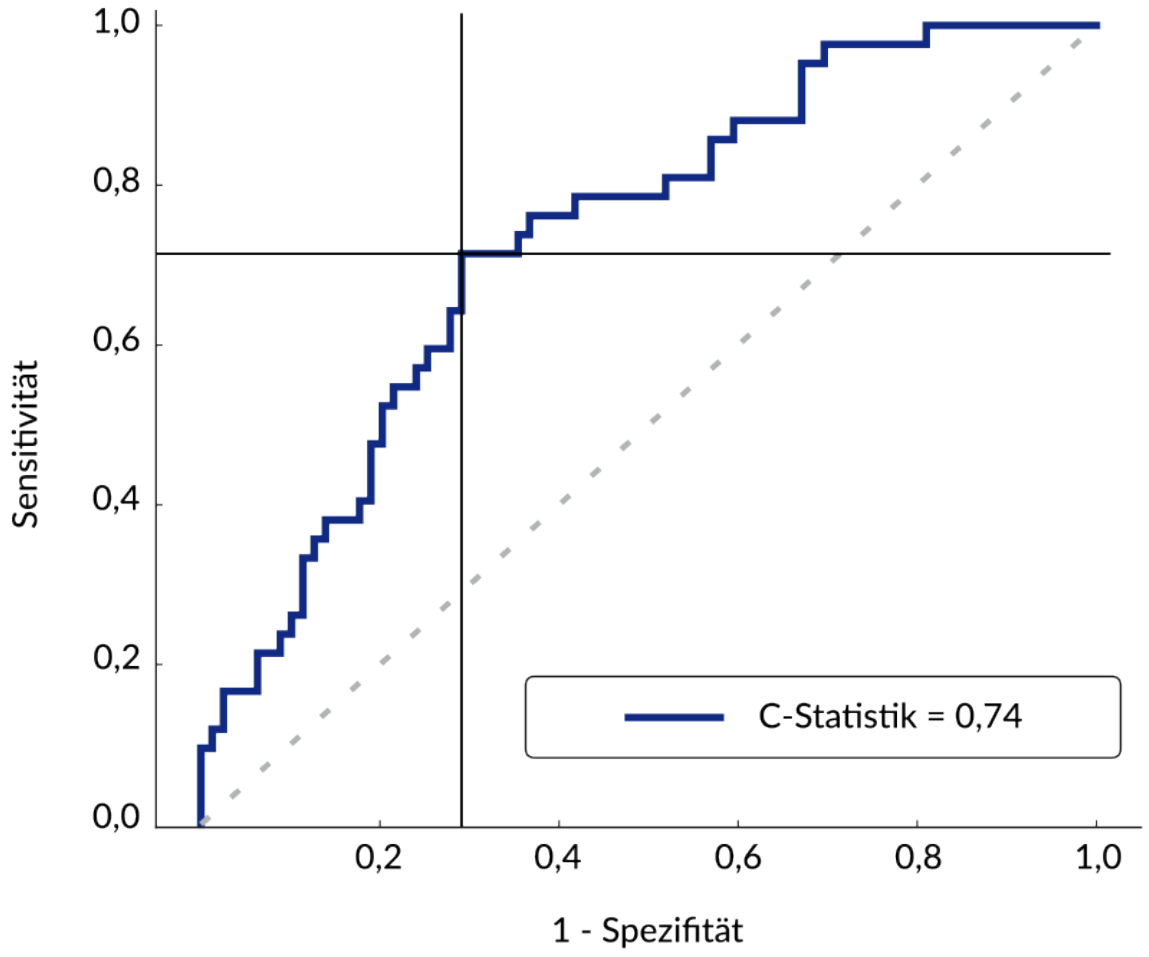


Abbildung 12: ROC-Kurve zur Vorhersage einer klinisch relevanten Verschlechterung der phonemischen Wortflüssigkeit

4.5.3. Kumulative Distributionskurven

Es folgt eine Darstellung der kumulativen Distributionskurven der Veränderung der VF eingeteilt in 4 Subgruppen bei Baseline (Abbildung 13). Diese definieren sich über die Tertileinteilung der VF und des SCOPA-ADL. Der VF-Change score wurde als Differenz zwischen Baseline und Follow-up berechnet, wobei eine Verschiebung der Kurven nach rechts eine Verschlechterung der Wortflüssigkeit anzeigt. Die senkrechte schwarze Linie markiert den Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung (entsprechend einer halben Standardabweichung des Ausgangswertes der VF bei Baseline). Die horizontalen Linien markieren den Anteil der Patienten je Gruppe, die diesen Schwellenwert nicht überschreiten.

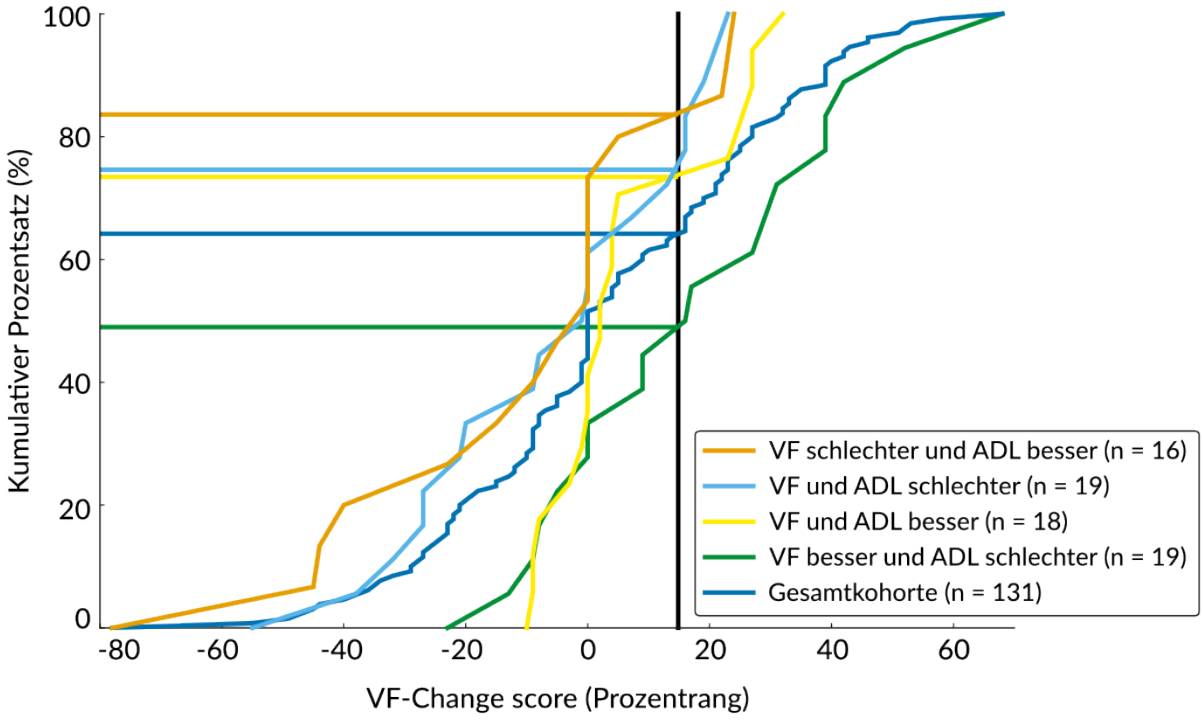


Abbildung 13: Kumulative Distributionskurven der Veränderung des VF-Change scores

In der Gesamtstichprobe zeigten 36 % der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung der Wortflüssigkeit. Die stratifizierte Analyse nach Gruppenzuteilung zeigte jedoch deutliche Unterschiede zwischen den Subgruppen. Während etwa 51 % der Patienten mit hoher VF bei Baseline und gleichzeitig stärker eingeschränkten Aktivitäten des täglichen Lebens eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen, lag dieser Anteil bei Patienten mit niedriger Baseline VF und besserer ADL lediglich bei etwa 16 %. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 35 %. In den beiden verbleibenden Gruppen mit übereinstimmend hoher oder niedriger Wortflüssigkeit und ADL bei Baseline lag der Anteil klinisch relevanter Verschlechterungen bei etwa 25–26 %. Die Ergebnisse unterstreichen eine deutliche Risikodifferenz zwischen den Subgruppen der Kohorte. Durch die Kombination von Baseline VF und SCOPA-ADL lässt sich also möglicherweise eine klinisch relevante Risikostratifizierung für postoperative Veränderungen der Wortflüssigkeit ableiten.

4.6. Korrelation der ADL-Subitems

Die Domäne „Activities of Daily Living“ des SCOPA-M-B umfasst die folgenden Subitems: „Speech“, „Feeding“, „Dressing“, „Hygiene“, „Changing position“, „Walking“ und „Handwriting“. Vor dem Hintergrund der identifizierten signifikanten Korrelation zwischen der SCOPA-ADL-Gesamtdomäne und Veränderungen der Wortflüssigkeit erscheint es sinnvoll, die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Subitems und der Veränderung der Wortflüssigkeit differenziert zu analysieren. Ziel dieser Korrelation ist es, zu evaluieren, welche Subdimensionen tatsächlich zur beobachteten Gesamtassoziation beitragen. Die Ergebnisse der Spearman-Korrelationsanalyse zeigen, dass die Subitems „Speech“ und „Changing position“ signifikant negativ mit der Veränderung der Wortflüssigkeit korrelierten (Tabelle 14). Die Korrelation fiel im Fall von „Speech“ schwach (r = - 0,278, p = 0,003) und im Fall von „Changing position“ sehr schwach (r = - 0,194, p = 0,041) aus. Höhere Scores in diesen Bereichen, die auf eine stärkere Beeinträchtigung hinweisen, waren demnach mit einer ausgeprägteren Verschlechterung der Wortflüssigkeit assoziiert.

Tabelle 14: SCOPA-M ADL Subitems

Korrelation der SCOPA-ADL Subitems bei BL mit dem VF-Change score der Gesamtkohorte

		VF-Change score	
	N	*r*	*p*-Wert
Speech	112	-0,278	**0,003****
Feeding	112	-0,088	0,359
Dressing	112	-0,003	0,977
Hygiene	112	-0,135	0,156
Changing position	112	-0,194	**0,041***
Walking	112	-0,143	0,132
Handwriting	112	-0,162	0,088

Spearman-Korrelationen zwischen VF-Change score (Follow-up – Baseline) und SCOPA-M ADL Subitems bei Baseline. Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse; * = p < 0,05; ** = p < 0,01; *** = p < 0,001. Hohe ADL-Werte = schlechtere Funktion; hohe VF-Change-Scores = bessere Ergebnisse. Negative Korrelationen zeigen, dass höhere Baseline-Werte mit stärkerem VF-Rückgang nach OP verbunden sind.

4.7. Sensitivitätsanalyse zur inhaltlichen Validität

Um eine mögliche Verfälschung des Modells durch die Sprachinhalte des SCOPA-ADL zu minimieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse zur inhaltlichen Validität durchgeführt, in dem der SCOPA-ADL in der gesamten Analyse durch die Schwab und England-Skala ersetzt wurde. Die Schwab und England-Skala beurteilt die Selbstständigkeit im Alltag ohne Sprachkomponente.

Dabei zeigte sich der Baseline Wert der Schwab und England-Skala in der Korrelationsanalyse ebenfalls als potenzieller Prädiktor für die phonemische Wortflüssigkeit bei Follow-up ($r = -0{,}16$; $p = 0{,}063$; $n = 130$).

In der univariaten ANCOVA ergab sich unter Verwendung der Schwab und England-Skala anstelle des SCOPA-ADL ein kleiner, aber statistisch signifikanter positiver Zusammenhang mit dem Follow-up Prozentrang der phonemischen Wortflüssigkeit ($n = 130$; $R^2 = 0{,}03$; korrigiertes $R^2 = 0{,}02$; $b = 0{,}41$; $SE = 0{,}21$; 95 %-Konfidenzintervall: 0,002 bis 0,81; $p = 0{,}049$).

Auch in der multiplen ANCOVA, nach Einschluss des PR der phonemischen Wortflüssigkeit und der Schwab und England-Skala bei Baseline, blieben beide Variablen als unabhängige Prädiktoren signifikant ($n = 130$). Der PR der phonemischen Wortflüssigkeit bei Baseline zeigte einen starken Zusammenhang mit dem Follow-up-Wert ($b = 0{,}65$; $SE = 0{,}07$; 95 %-Konfidenzintervall: 0,51 bis 0,79; $p < 0{,}001$), während die Schwab und England-Skala einen zusätzlichen, moderaten Beitrag zur Varianzaufklärung leistete ($b = 0{,}41$; $SE = 0{,}16$; 95 %-Konfidenzintervall: 0,09 bis 0,72; $p = 0{,}013$).

Das Gesamtmodell der Sensitivitätsanalyse erklärte 40,3 % der Varianz des Prozentrangs der phonemischen Wortflüssigkeit bei Follow-up ($R^2 = 0{,}41$; korrigiertes $R^2 = 0{,}40$; Gesamtmodell $p < 0{,}001$). Die Sensitivitätsanalyse durch Nutzung der sprachfreien Schwab und England-Skala bestätigte somit die inhaltliche Validität der Erkenntnis, dass eine präoperativ eingeschränktere Aktivität des täglichen Lebens eine schlechtere postoperative phonemische Wortflüssigkeit vorhersagt.

4.8. Korrelation der Change scores

Die Untersuchung auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Veränderung der Wortflüssigkeit (VF-Change score) und den klinischen Veränderungswerten (klinische Change scores) ist in Tabelle 16 dargestellt. In dieser Kohorte besteht keine Beziehung zwischen den jeweils beobachteten Veränderungen. Auch steht die Veränderung der VF nicht signifikant mit einer Veränderung der Lebensqualität in Zusammenhang.

Tabelle 15: Korrelation Change scores

Korrelationen der klinischen Change scores mit dem VF-Change score der Gesamtkohorte

Klinische Change scores	VF-Change score		
	N	*r*	*p*-Wert
PDQ-8 summary index	115	-0,051	0,586
NMSS gesamt	131	0,124	0,157
UPDRS-III	89	0,040	0,707
SCOPA-M			
Activities of daily living	105	0,031	0,753
Motor complications	101	0,014	0,888
LEDD gesamt [mg]	116	-0,133	0,154
HADS gesamt	116	-0,022	0,816
Angst	116	-0,009	0,920
Depression	117	-0,032	0,734
MMSE	113	0,116	0,223

Spearman-Korrelationen zwischen VF-Change score (Follow-up - Baseline) und klinischen Change scores wurden berechnet. Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse, * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001. Positive VF-Change scores zeigen eine Verbesserung, positive klinische Change scores eine Verschlechterung. Eine positive Korrelation bedeutet, dass sich beide Variablen entgegengesetzt entwickeln; eine negative Korrelation zeigt eine gleichgerichtete Entwicklung.

4.8.1. Cases

In der Subkohorte, bei denen sich die VF relevant verbessert oder verschlechtert hat, wurde ebenfalls mittels Spearman-Korrelation der Zusammenhang zwischen der Veränderung der Wortflüssigkeit und den klinischen Veränderungswerten untersucht (Tabelle 17). Hier konnte ebenfalls keine signifikante Beziehung zwischen den jeweils beobachteten Veränderungen nachgewiesen werden.

Tabelle 16: Korrelation Change scores (Cases)

Korrelationen der klinischen Change scores mit dem VF-Change score der Cases

Klinische Change scores	VF-Change score		
	N	*r*	*p*-Wert
PDQ-8 summary index	68	0,065	0,598
NMSS gesamt	79	0,172	0,129
UPDRS-III	50	0,123	0,393
SCOPA-M			
Activities of daily living	62	0,028	0,832
Motor complications	58	-0,016	0,905
LEDD gesamt [mg]	68	-0,226	0,064
HADS gesamt	68	-0,023	0,851
Angst	68	-0,030	0,806
Depression	68	-0,016	0,900
MMSE	64	0,108	0,397

Spearman-Korrelationen zwischen VF-Change score (Follow-up - Baseline) und klinischen Change scores wurden berechnet. Fettdruck kennzeichnet signifikante Ergebnisse, * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001. Positive VF-Change scores zeigen eine Verbesserung, positive klinische Change scores eine Verschlechterung. Eine positive Korrelation bedeutet, dass sich beide Variablen entgegengesetzt entwickeln; eine negative Korrelation zeigt eine gleichgerichtete Entwicklung.

4.9. Zusammenfassung

Die Wortflüssigkeit zeigte nach STN-DBS keine signifikante Veränderung auf Gruppenebene. Individuell fanden sich jedoch deutliche Verbesserungen und Verschlechterungen der VF. Darüber hinaus führte die STN-DBS in der gesamten Kohorte zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Fähigkeiten, begleitet von einer deutlichen Reduktion der Parkinson-Medikation. Die Lebensqualität sowie nicht-motorischen Symptome konnten deutlich verbessert und ängstliche und depressive Symptome reduziert werden. Es ergaben sich postoperativ keine signifikanten Veränderungen der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit. Die explorative Spearman-Korrelationsanalyse identifizierte potenzielle Prädiktoren zum Zeitpunkt BL für Veränderungen der Wortflüssigkeit im Verlauf auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$. Zu diesen Prädiktoren gehörten der Prozentrang der phonemischen VF, die kardiovaskuläre Subdomäne des NMSS, sowie die Subdomänen Aktivitäten des täglichen Lebens und motorische Komplikationen des SCOPA-M. In der nachfolgenden univariaten ANCOVA wurden die identifizierten potenziellen Prädiktoren weiter auf Gültigkeit überprüft. Dabei erwiesen sich die kardiovaskuläre Subdomäne des NMSS und die motorischen Komplikationen des SCOPA-M als nicht signifikant und wurden aus dem Modell ausgeschlossen. Die phonemische Wortflüssigkeit und der SCOPA-ADL bei BL bewiesen sich auch in der multiplen ANCOVA als signifikante Prädiktoren für die Veränderung der Wortflüssigkeit im Verlauf, wobei die zum Ausgangszeitpunkt vorhandene phonemische Wortflüssigkeit den stärksten Vorhersagewert aufwies. Die im SCOPA-ADL erfasste Sprachverständlichkeit erwies sich als möglicher Einflussfaktor auf die prädiktive Aussagekraft hinsichtlich postoperativer Veränderungen der Wortflüssigkeit. Daher wurde zur Prüfung einer möglichen Verzerrung durch sprachbezogene Items eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Schwab und England-Skala durchgeführt, die sich als alternatives Maß der Alltagsfunktion ebenfalls als signifikanter Prädiktor erwies. Die Ergebnisse der Subkohorte der Cases stimmten mit den Ergebnissen der Gesamtkohorte überein und bestätigten die Bedeutung der phonemischen Wortflüssigkeit und der ADL-Subdomäne als signifikante Prädiktoren. Je besser die phonemische VF bei BL war, desto eher zeigte sich postoperativ eine Verschlechterung der Wortflüssigkeit. Ein höherer SCOPA-ADL-Score vor dem Eingriff als Ausdruck einer stärkeren Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen, war ebenfalls mit einer postoperativen Verschlechterung der VF assoziiert. Die ROC-Analyse zeigte eine akzeptable Unterscheidungsleistung des Prädiktorenmodells hinsichtlich einer postoperativen VF-Verschlechterung (C-Statistik: 0,74). Der Anteil der Patienten, bei denen sich die phonemische VF nach der Operation klinisch signifikant verschlechterte, lag in der BL-Gruppe „VF besser und ADL schlechter“ bei 51 %, während dieser Anteil in der Gruppe „VF schlechter und ADL besser“ nur etwa 16 % betrug (absolute Risikoreduktion: 35 %). Die im Mittelwertvergleich der Gruppen „Verbesserung“ und „Verschlechterung“ beobachteten Unterschiede der Cases in den Ausgangswerten der phonemischen VF, der kardiovaskulären Subdomäne und

der ADL-Subdomäne stehen im Einklang mit den Ergebnissen der multiplen ANCOVA. Diese identifizierte die phonemische VF und den SCOPA-ADL als signifikante Prädiktoren für die VF. Ein direkter Zusammenhang zwischen der VF-Veränderung und einer Veränderung der Lebensqualität konnte nicht gezeigt werden.

5. DISKUSSION

5.1. Zentrale Ergebnisse und Bezug zur Forschungsfrage

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit lautete: „Gibt es demographische oder klinische Prädiktoren, die eine Veränderung der Wortflüssigkeit 3–6 Monate nach STN-DBS bei Parkinsonpatienten vorhersagen?“ Diese Forschungsfrage konnte bejaht werden: Sowohl die phonemische VF als auch die Aktivitäten des täglichen Lebens konnten zum Zeitpunkt Baseline als signifikante Prädiktoren einer VF-Veränderung zum Follow-up identifiziert werden.

Da die VF das primäre Outcome dieser Arbeit darstellt, liegt der Schwerpunkt der Diskussion auf deren Entwicklung, möglichen Einflussfaktoren sowie klinischer Relevanz. Zur besseren Einordnung der Ergebnisse erfolgt zunächst ein Überblick über das klinische Outcome sowie die globale kognitive Entwicklung nach STN-DBS. Ab Abschnitt 5.2.3 wird die VF inhaltlich vertieft diskutiert.

5.2. Literaturvergleich

5.2.1. Klinisches Outcome nach STN-DBS

Wie in diversen Vorstudien beschrieben, zeigte die STN-DBS auch in dieser Kohorte einen positiven Effekt auf die motorischen Symptome, sowie eine deutliche Reduktion der benötigten Parkinson-Medikation nach Intervention.[30,38,102-104] Im Einklang zu den Ergebnissen von Deuschl et al. verbesserte sich die mittels UPDRS-III dargestellte motorische Funktion um 27%. Ähnlich zu den Ergebnissen der Autoren, die eine Reduktion der LEDD um 50% nach STN-DBS nachwiesen,[105] konnte auch in dieser Kohorte eine Reduktion um 58% beobachtet werden.

Auch einige der nicht-motorischen Symptome konnten im Einklang mit den aktuellen Forschungsergebnissen verbessert werden.[106,107] Um die Resultate besser mit den normalverteilten Daten der Metaanalyse von Eghlidos et al. vergleichen zu können, wurde trotz der fehlenden Normalverteilung des NMSS in dieser Kohorte, neben dem Wilcoxon-Test zusätzlich ein T-Test durchgeführt und die Mittelwertveränderung angegeben. Bei den in dieser Studie untersuchten 131 Patienten sank der Gesamtwert des NMSS um durchschnittlich -15,7 (95% CI - 20,2 bis - 11,2) Punkte, passend zu den Ergebnissen von Eghlidos und Kollegen, in deren Metaanalyse eine Veränderung um - 17,73; (95% CI = −20,28 bis −15,18) zu verzeichnen war. Jedoch unterschieden sich die für das Gesamtergebnis relevanten Subdomänen zwischen dieser Kohorte und den Ergebnissen der Metaanalyse leicht. Letztere zeigte Verbesserungen in den Bereichen „Sleep“, „Attention/Memory“, „Urinary“, „Sexual“ und „miscellaneous“ und

Verschlechterungen in den Bereichen „cardiovascular“, „mood/cognition“, „perceptual problem/hallucination“ und „gastrointestinal“. Darüber hinaus zeigten die Autoren mittels Sekundäranalysen der NMSS-Subdomänen, dass einige der gezeigten Verbesserungen im Laufe der Zeit tendenziell abnahmen.[107] Auch diese Studie zeigte Verbesserungen in den Bereichen „Sleep/fatigue“, „urinary“ und „miscellaneous“. Jedoch zeigten sich ebenfalls Verbesserungen in den Bereichen „Mood/cognition“ und „Perceptual problems/hallunications“ und im Vergleich zu Eghlios et al. keine Verschlechterungen. Diese Kohorte zeigt zwar mit 131 Patienten eine aussagekräftige Stichprobengröße, jedoch ist im Vergleich zu den eingeschlossenen Studien der Metaanalyse möglicherweise der Follow-up Zeitraum von 3-6 Monaten nicht lang genug, um signifikante und anhaltende Veränderungen abzubilden.

In Übereinstimmung mit den Forschungsergebnissen verbesserte sich in dieser Kohorte ebenfalls die empfundene Lebensqualität der Patienten.[38,102,108] Es ist anzumerken, dass die zitierten Studien zur Messung der Lebensqualität den detaillierteren PDQ-39-Score verwendet haben. In der vorliegenden Studie hingegen kam die Kurzversion PDQ-8 zum Einsatz. Diese erwies sich als ausreichend für die spezifischen Studienziele und ermöglicht dennoch eine valide Aussage sowie einen vergleichbaren Bezug zu den Ergebnissen der anderen Studien. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität von 30,7 (SD 15,7) bei Baseline auf 22,2 (15,0) bei dem Follow-up nach 3-6 Monaten (n = 120; MD -8,7; 95% CI -11,6 bis -5,7). Jost et al. zeigten an einer Gruppe von 73 Patienten eine PDQ-8 Veränderung von 32,8 (SD 16,8) bei Baseline zu 23,6 (14,9) beim 6-monatigen Follow-up, vergleichbar zu den Ergebnissen dieser Studie. Jedoch nahm die bei der kurzfristigen Nachuntersuchung festgestellte signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei der Nachuntersuchung nach 36 Monaten wieder ab, wobei nur 38 % der Patienten im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert weiterhin eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität zeigten.[109] Zukünftig sollten daher längere Follow-up-Zeiträume von mindestens 3 Jahren berücksichtigt werden, um auch potenzielle langfristige Veränderungen nach STN-DBS besser beurteilen zu können.

Couto et al. untersuchten in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 die Auswirkungen von DBS auf Angst und Depression über verschiedene, kurzfristige, mittelfristige und langfristige Zeiträume hinweg. Die Autoren wiesen einen Trend zur postoperativen Verbesserung von Angst und Depression nach, insbesondere bei der kurzfristigen Bewertung, wobei die Ergebnisse heterogen waren.[110] Im Einklang dazu zeigte sich auch in der vorliegenden Studie ebenfalls eine Verbesserung der gemessenen ängstlichen und depressiven Symptome. Ein direkter Vergleich ist dabei jedoch nur eingeschränkt möglich, da zur Erfassung depressiver und ängstlicher Symptome in den bei Couto et al. zitierten Studien unterschiedliche Instrumente zum

Einsatz kamen. Während neben dem BDI weitere neuropsychologische Testverfahren verwendet wurden,[110] erfolgte die Symptomerhebung in unserer Untersuchung ausschließlich mittels HADS. Ein Review von Kurtis et al. aus dem Jahr 2017 zeigte in zwei großen randomisierten kontrollierte Studien, dass nach einem 6-monatigen Follow-up kein Unterschied in der depressiven Symptomatik zwischen der Gruppe mit STN-DBS und der mit bester medikamentöser Therapie bestand.[106] Kleinere Studien sowie prospektive Fallserien mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 11 Jahren berichteten den Autoren zufolge ebenfalls entweder über keine Veränderung oder über eine milde Verbesserung der depressiven Symptomatik.[106] Es erscheint daher wünschenswert, die Auswirkungen der STN-DBS auf depressive Symptome in zukünftigen Studien weiter zu untersuchen und dabei besonders auf eine methodische Homogenität zu achten.

5.2.2. Globale Kognition nach STN-DBS

Die Studienlage zum Effekt der STN-DBS auf die kognitiven Funktionen ist inkonsistent. Die STN-DBS scheint keine wesentlichen globalen kognitiven Defizite zu verursachen. Allerdings gibt es Hinweise auf mögliche Defizite in spezifischen kognitiven Subdomänen, wie der psychomotorischen Geschwindigkeit, den Sprachfunktionen und den exekutiven Funktionen.[111] Langzeitergebnisse zeigen nach Jahanshahi und Kollegen eine erhebliche Variabilität, insgesamt könnte der Einfluss der STN-DBS auf die langfristige kognitive Entwicklung jedoch überschätzt werden und die beobachteten kognitiven Verschlechterungen möglicherweise primär dem natürlichen Krankheitsverlauf zuzuschreiben sein.[111] Eine fehlende einheitliche Definition der kognitiven Verschlechterung, sowie die Vielzahl an unterschiedlichen Testmethoden, erschwert den Vergleich der Studien und die Bewertung der Effekte der STN-DBS auf die Kognition.[102,111] In unserer Kohorte zeigt sich bei stabilen MMSE-Werten auch nach STN-DBS keine globale kognitive Einschränkung. Zum Zeitpunkt Baseline erzielten die Patienten durchschnittlich ein Ergebnis von 28,7 (SD 1,4) und beim Follow-up nach 3-6 Monaten einen Wert von 28,7 (SD 3,2) mit ausbleibender Veränderung nach Intervention und somit insgesamt eine als normal zu bewertende kognitive Leistung (n = 113; MD -0,1; 95% CI -0,7 bis 0,5; p = 0,268). Das ist konsistent mit den Ergebnissen von Heo et al., die im Jahr 2008 die kognitive Funktion von 46 Parkinson-Patienten nach bilateraler STN-DBS untersuchten und nach 6 Monaten stabile MMSE-Werte von durchschnittlich 26,02 (3,03) Punkten berichteten.[112] Der MMSE zeigte auch in dieser Studie keine signifikanten Veränderungen in der kognitiven Leistung der Patienten, was mit den Ergebnissen unserer Kohorte übereinstimmt. Die Autoren nutzten neben dem MMSE jedoch acht weitere Testverfahren und stellten signifikante Veränderungen in drei anderen Testungen fest. So zeigten sie, dass die bilaterale STN-DBS zwar nicht zu einer signifikanten globalen Verschlechterung der kognitiven Funktion führte, jedoch möglicherweise geringfügige nachteilige Langzeitauswirkungen auf das Gedächtnis und die Funktion

des Frontallappens haben kann.[112] Im Vergleich mit den erwähnten Studien ist zu erkennen, dass eine Vielzahl von Testmethoden eingesetzt wurde, um unterschiedliche kognitive Bereiche umfassend zu erfassen. Obwohl der MMSE allein einen gültigen Überblick über die kognitive Leistungsfähigkeit bietet, ist seine Aussagekraft als einziges Instrument zur Kognitionsbewertung eingeschränkt. Insbesondere besteht das Risiko, dass kognitive Defizite in bestimmten Subbereichen unerkannt bleiben.[113] Darüber hinaus ist der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie zu kurz, um potenzielle langfristige kognitive Einschränkungen angemessen zu erfassen. Zukünftige Forschung zum Einfluss der STN-DBS auf die Kognition sollte demnach eine einheitliche Methodik anwenden, klare und konsistente Kriterien zur Definition kognitiver Verschlechterung etablieren sowie angemessene Nachbeobachtungszeiträume sicherstellen.

5.2.3. Verbal fluency nach STN-DBS

In der bestehenden Literatur zeigt sich ein deutlicher Trend zur Verschlechterung der VF bei Parkinsonpatienten nach bilateraler STN-DBS im Vergleich zur präoperativen VF-Leistung.[68,82,114,115] So belegt unter anderem die Metaanalyse von Wyman-Chick aus dem Jahr 2016, dass die 439 Patienten, die sich dieser chirurgischen Intervention unterzogen, größere Defizite in der VF aufwiesen als jene 392 Parkinsonpatienten, die nicht operiert wurden. Der Vergleich beider Gruppen zeigte einen mittleren Effekt für die phonemische VF und einen kleinen Effekt für die semantische VF. Eine Stärke der Metaanalyse liegt neben der großen Kohorte auch im Einschluss einer Kontrollgruppe, was die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich erhöht und eine Abgrenzbarkeit zu krankheitsbedingen Veränderungen ermöglicht. Allerdings sollte beachtet werden, dass lediglich zehn Studien in die Analyse einbezogen wurden, wobei einige von ihnen nur kleine Stichprobengrößen aufwiesen. Zudem umfasste die Metaanalyse Studien mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen, was zu einer erhöhten Variabilität in den Ergebnissen führen und die Generalisierbarkeit der Schlussfolgerungen einschränken könnte.[68] Auch die Metaanalyse von Jahanshahi und der Review von Rački und Kollegen aus dem Jahr 2022 bestätigen die allgemeine Verschlechterung der VF nach STN-DBS.[84,111]

Trotz des eindeutigen Trends zur postoperativen Verschlechterung der VF gibt es auch einige Studien, die keine Veränderungen der phonemischen Wortflüssigkeit nach dem Eingriff nachwiesen.[79,116,117] So stellten Højlund und Kollegen fest, dass häufig Untergruppen von Patienten (10–40 %) maßgeblich für die beobachteten Gruppeneffekten der VF-Verschlechterungen verantwortlich sind, die jedoch durch methodische Ungenauigkeiten nicht hinreichend differenziert erfasst werden.[116] Marmeli et al. untersuchten 36 Patienten mit PK vor und 12 Monate nach STN-DBS hinsichtlich der VF-Veränderung. Für die phonemische VF konnte zwar eine Verschlechterung auf Gruppenebene dargestellt werden, jedoch zeigten lediglich 11% eine

klinisch relevante Verschlechterung der VF. Ein Ergebnis, welches ebenfalls die Annahme stützt, dass eine interindividuelle Heterogenität der VF besteht und vermutlich eine Subgruppe der Teilnehmer für die Veränderung auf Gruppenebene verantwortlich ist. Daher sollte die Wortflüssigkeit für Baseline korrigiert und auf individueller Ebene betrachtet werden.[118] Zusätzlich zeigten einige kleinere Studien ähnlich wie der vorliegenden Kohorte keinen signifikanten Effekt der STN-DBS auf die VF: Eine Studie mit 43 Parkinsonpatienten fand 6 Monate nach STN-DBS keine signifikante Veränderung der phonemischen VF, weder in der STN-DBS-Gruppe noch in der Kontrollgruppe.[119] Auch Demeter und Kollegen verglichen die VF-Leistung von Patienten 4-6 Monate nach STN-DBS mit einer vergleichbaren Kontrollgruppe. Die Autoren stellten zwar eine Verschlechterung der semantischen VF fest, der Unterschied in der phonemischen VF erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.[120] Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Gironell et al. berichtet, die keine signifikanten Veränderungen der phonemischen VF feststellten.[121] Allerdings ist die Aussagekraft aller drei genannten Studien aufgrund der geringen Kohortengrößen erheblich eingeschränkt.

Im Vergleich dazu zeigte unsere Kohorte, die mit 131 Probanden eine solide Aussagekraft aufweist und ausschließlich mit einem einheitlichen methodischen Ansatz untersucht wurde, keine signifikante Abnahme der VF nach bilateraler STN-DBS im Vergleich zu der präoperativen Leistung. Die Patienten erreichten bei Baseline einen durchschnittlichen Prozentrang von 55,2 (SD 29,7) und zum 3–6-monatigen Follow-up einen PR von 51,9 (SD 30,7). Die Mittelwertänderung um -3,4 (95% CI -8,0 bis 1,2) verfehlte vor und nach alpha-Fehlerkorrektur das Signifikanzniveau (n = 131, p=0,180). Zwar ist die potenzielle methodische Variabilität in dieser Studie reduziert, jedoch schränkt das Fehlen einer Kontrollgruppe die Vergleichbarkeit und Interpretation der Ergebnisse ein. Möglicherweise tragen auch in dieser Kohorte individuelle Unterschiede zu den auch von Højlund et al. und Marmeli et al. beobachteten heterogenen VF-Ergebnissen bei.[116,118]

Eine prospektive kontrollierte Studie mit 65 Probanden untersuchte die kognitive Funktion von Parkinsonpatienten bis zu 3 Jahre nach STN-DBS. 32 der Probanden erhielten eine STN-DBS, 33 blieben in der nicht operierten Kontrollgruppe. Nach einem Jahr fanden die Autoren eine Verschlechterung der phonemischen VF gemessen mit dem FAS-Test. Auch nach 36 Monaten zeigte sich weiterhin eine Verschlechterung der VF der STN-DBS-Kohorte im Vergleich zur nicht operierten Kontrollgruppe, was den Autoren zufolge ein Hinweis auf eine langfristige Verschlechterung der VF durch die STN-DBS sein könnte.[72] Im Vergleich dazu wurden die Probanden unserer Studie lediglich nach 3 und 6 Monaten nachuntersucht. Es ist möglich, dass eine langfristige Verschlechterung der VF in diesem Zeitraum noch nicht vollständig ausgeprägt und somit nicht erfasst wurde. Demgegenüber gibt es Hinweise darauf, dass die

beobachteten Reduktionen der VF möglicherweise nur vorübergehender Natur sind und teilweise bereits nach 6 bis 12 Monaten nicht mehr nachweisbar waren.[122] Es sind somit weitere Studien erforderlich, um die Dauer der VF-Veränderungen nach STN-DBS zu evaluieren.

Ein auffälliger Unterschied der vorliegenden Studie im Vergleich zu der vorbestehenden Literatur liegt in den unterschiedlichen methodischen Erhebungen der Wortflüssigkeit. Ein Großteil der Probanden der zitierten Studien wurden auf englischer Sprache mittels COWAT oder FAS-Testung untersucht. Dabei wird in der Regel die Summe der absoluten Wortnennungen der drei Buchstaben verglichen und ausgewertet.[123] In der vorliegenden Studie wurde der RWT jedoch hinsichtlich des Alters und des verwendeten Buchstabens korrigiert und die Testergebnisse in Prozenträngen berichtet, während in den meisten anderen Studien absolute Werte ohne derartige Anpassungen verglichen wurden.[118] Diese methodische Differenz ist von entscheidender Bedeutung, da sowohl das Alter zum Testzeitpunkt als auch die Wahl des Buchstabens relevante Einflussfaktoren auf die Testergebnisse darstellen können. Diese Annahme wird durch eine Studie von Contarino und Kollegen gestützt, die bei elf Patienten sowohl nach einem als auch nach fünf Jahren eine Verschlechterung der VF nach DBS beobachteten. Nach einer Anpassung der Rohwerte an Alter und Bildungsniveau zeigte sich, dass lediglich drei der elf Patienten unter den normalen Bereich fielen. Zudem befanden sich bei zweien dieser drei Personen die Werte bereits vor der DBS außerhalb des Normbereichs.[72,73] Im Gegensatz zu früheren Studien zeigten auch Marmeli et al., dass nur ein kleiner Anteil der Patienten ihrer Kohorte ein Jahr nach STN-DBS klinisch bedeutsame Veränderungen der VF-Leistung aufwies. Diese Diskrepanz könnte möglicherweise dadurch erklärt werden, dass frühere Studien keine individuelle Betrachtung der VF gewährleisteten und keine demografisch angepassten Werte nutzten.[118] Die Auswahl der verwendeten Buchstaben beeinflusst die kognitive Anforderung bei lexikalischen Suchaufgaben, da die Worthäufigkeiten der jeweiligen Anfangsbuchstaben unterschiedlich große Suchräume bedingen.[43] Im FAS-Test gelten die Buchstaben F, A und S als vergleichsweise einfach, da sie typischerweise eine hohe Anzahl von Antworten ermöglichen.[123] In der vorliegenden Studie wurden hingegen die Buchstaben B, M und S verwendet, wobei insbesondere der Buchstabe B mit einem geringeren lexikalischen Suchraum verbunden ist.[43] Da etwa 34 % der Probanden mit diesem Buchstaben getestet wurden, ergibt sich eine potenzielle Einschränkung der Vergleichbarkeit der Testschwierigkeit zwischen den verschiedenen Buchstabenbedingungen. Vergleicht man in der vorliegenden Studie die absoluten Wortnennungen, also die Rohwerte der VF zu den beiden Zeitpunkten miteinander, so ergibt sich ein anderes Bild. Die Patienten erzielen zum Zeitpunkt Baseline durchschnittlich 13,0 (SD 5,0) korrekte Wortnennungen und zum Zeitpunkt des Follow-ups noch 12,1 (SD 5,1) Wörter. Diese durchschnittliche Abnahme der VF um -0,9 (SD 4,4, 95% CI -1,6 bis -0,1) stellt sich signifikant dar (n = 131, p = 0,025). Jedoch wurden diese Ergebnisse bewusst nicht

aufgeführt, da sie wegen der oben genannten Einschränkung durch fehlende Korrekturen hinsichtlich Alter und Buchstabe nur mit äußerster Vorsicht zu interpretieren sind. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die Normierung an altersabhängige Normwerte die Auswertung der Wortflüssigkeit beeinflussen kann - ein Aspekt, der in bisherigen Studien möglicherweise nicht ausreichend berücksichtigt wurde.[118] Daraus ergibt sich außerdem eine möglicherweise eingeschränkte Vergleichbarkeit des deutschen RWT mit den englischsprachigen FAS- bzw. COWAT-Testungen. Unterschiede in der Buchstabenauswahl sowie methodische Variationen bei der Korrektur für Alter und Bildung könnten zu Abweichungen in den Ergebnissen führen, die nicht allein auf die zugrunde liegenden kognitiven Fähigkeiten oder den Einfluss der DBS zurückzuführen sind. Um die tatsächliche Effektstärke der DBS auf die VF präziser zu bestimmen, ist es daher essenziell, in zukünftigen Studien eine methodische Einheitlichkeit zu gewährleisten. Insbesondere sollten Korrekturen hinsichtlich Alter, Bildung und Buchstabenauswahl systematischer erfolgen, um Verzerrungen zu vermeiden und eine zuverlässige internationale Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen. Zwar wird der RWT in der deutschsprachigen Forschung und klinischen Praxis als vergleichbares Instrument zum COWAT/FAS-Test genutzt, jedoch sind spezifische Studien zur direkten Vergleichbarkeit erforderlich, um genauere Aussagen dazu treffen zu können.

In der Literatur werden verschiedene Theorien zur Ursache der VF-Verschlechterung nach STN-DBS diskutiert, darunter eine Krankheitsprogression, die im Verlauf reduzierte LEDD, Mikroläsionen durch den operativen Eingriff im Vergleich zu der Stimulation selbst, sowie die genaue Positionierung der Elektroden. Nach Højlund et al. kann das reine Fortschreiten der Erkrankung als alleinige Ursache einer VF-Verschlechterung ausgeschlossen werden. Auch die nach der Operation signifikante Reduktion der Levodopa-Medikation spielt den Autoren nach eine untergeordnete Rolle bei der Beeinflussung der VF.[116] Dies stimmt insofern mit unseren Ergebnissen überein, als dass sich im Verlauf keine VF-Verschlechterung auf Gruppenebene zeigte und auch in dieser Kohorte keine Korrelation zwischen der LEDD und der VF-Veränderung bestand. Deutlich wahrscheinlicher ist ein möglicherweise kombinierter Effekt durch die Intervention selbst, die Stimulation, sowie die Elektrodenposition.[116] Einige Studien konnten eine Verschlechterung der VF bereits nach der operativen Elektrodenplatzierung, jedoch ohne aktivierte Stimulation, nachweisen.[76,124] Dies lässt vermuten, dass der chirurgische Effekt, der durch Mikroläsionen in der Zielregion oder in den durch die Elektrodenplatzierung lädierten Strukturen, eine mögliche Ursache für eine Abnahme der VF sein könnte. Die Ergebnisse dieser Kohorte widersprechen insofern dieser Annahme, als dass auf Gruppenebene keine VF-Verschlechterung nach dem Eingriff beobachtet wurde. Ein rein chirurgischer Effekt würde vielmehr eine allgemeine Abnahme der Wortflüssigkeit auf Gruppenebene erwarten lassen, anstatt eine Reduktion nur in einzelnen Untergruppen. Es gibt bereits Hinweise darauf,

dass eine Verschlechterung der VF bei hochfrequenter STN-DBS stärker ausgeprägt ist als bei keiner oder niederfrequenter Stimulation und gezielt niedrigfrequente Stimulation einen positiven Einfluss auf die VF haben kann.[77,125] Auch die individuelle Elektrodenposition kann einen Einfluss auf die VF-Veränderungen haben.[80] Da die vorliegende Kohorte ausschließlich im eingeschalteten Stimulationsmodus untersucht wurde und es keine Kontrollgruppe gab, lässt sich weder der Einfluss der Stimulation noch der chirurgische Effekt beurteilen. Da postoperativ keine generelle Abnahme der Wortflüssigkeit festgestellt wurde, jedoch individuelle Veränderungen auftraten, könnte dies, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Alhourani et al., dennoch darauf hindeuten, dass individuelle Stimulationsparameter eine entscheidende Rolle bei deren Beeinflussung gespielt haben könnten.[126] Weitere randomisierte, kontrollierte Studien sind notwendig, um sicher zwischen chirurgischen und stimulationsbedingten Effekten zu unterscheiden. Die Heterogenität der Studienergebnisse deutet jedoch möglicherweise auch darauf hin, dass demografische und klinische Patientenmerkmale eine wesentliche Rolle bei der Beeinflussung der VF spielen könnten,[71,116,118] die jedoch in der bisherigen Forschung weniger Berücksichtigung fanden.

Die DBS ist zusammengefasst ein sicheres Verfahren, bei dem jedoch mit einer möglichen Abnahme der VF gerechnet werden muss.[111,122] Es bleibt entscheidend, den Mechanismus hinter der Reduktion der Wortflüssigkeit besser zu verstehen, um potenzielle Risiken gezielt zu adressieren. Aufgrund der, wenn auch nur gering ausgeprägten, Heterogenität hinsichtlich der VF[116] ist es umso bedeutsamer, jene Faktoren zu identifizieren, die eine Verschlechterung oder Verbesserung der Wortflüssigkeit bei den Patienten prognostizieren. In dieser Studie konnte kein Gruppeneffekt der STN-DBS auf die VF nachgewiesen werden, jedoch deutliche individuelle Unterschiede, die es weiter zu untersuchen gilt.

5.2.4. Demographische und klinische Prädiktoren der VF

Obwohl sich in dieser Kohorte auf dem Gruppenlevel keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung der VF zeigte, ergab sich für die Patienten auf individueller Ebene ein komplexeres Bild. Ähnlich zu früheren Studien zeigen einige Patienten keine Defizite in der VF, während andere eine deutliche VF-Veränderung nach DBS aufweisen.[118,127] Die Unterschiede in den individuellen Verläufen werfen die Frage auf, welche Faktoren dazu führen, dass sich die Wortflüssigkeit nach STN-DBS bei einigen Probanden verbessert und bei anderen verschlechtert. Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Entwicklungen könnte in den Baseline-Charakteristika der Patienten liegen. Erste Hinweise deuten darauf hin, dass die Veränderung der Wortflüssigkeit nach DBS anhand präoperativer neurologischer Untersuchungen prognostiziert werden kann.[118,126] Allerdings ist die aktuelle Studienlage hierzu noch begrenzt und inkonsistent. Um den Einfluss individueller Unterschiede auf die Entwicklung der VF nach

STN-DBS zu untersuchen, wurde diese Kohorte zum präoperativen Ausganszeitpunkt auf mögliche Prädiktoren hin untersucht. Die phonemische VF zum Ausgangszeitpunkt, sowie die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden als relevante Prädiktoren für eine VF-Veränderung identifiziert. Es zeigte sich in dieser Kohorte keine signifikante Korrelation der VF-Veränderung mit dem Alter, der Krankheitsdauer, der Lebensqualität, den nicht-motorischen Symptomen, der LEDD oder Stimmung und Kognition der Patienten (vgl. Tabelle 6).

Alhourani et al. untersuchten in ihrer Studie an einer Kohorte von 90 Parkinsonpatienten potenzielle präoperative Prädiktoren für eine postoperative Reduktion der Wortflüssigkeit. Die Probanden wurden sowohl präoperativ als auch etwa 6 Monate nach der Intervention untersucht, wobei eine postinterventionelle Abnahme der VF nach DBS festgestellt wurde. Im Rahmen ihres Prädiktorenmodells analysierten sie unter anderem den Einfluss der globalen Kognition (gemessen mittels MMSE), der motorischen Beeinträchtigung (UPDRS), depressiver Symptome (BDI-II) sowie der Lebensqualität (PDQ-39) auf die postoperative Entwicklung der VF im Verlauf. Die Ergebnisse zeigten, dass höhere Ausgangswerte der VF sowie des MMSE prädiktiv für bessere postoperative VF-Leistungen waren, während ein höheres Alter und eine längere Krankheitsdauer mit einer stärkeren VF-Reduktion assoziiert waren.[126] Im Einklang mit diesen Ergebnissen zeigte sich in der vorliegenden Analyse ebenfalls die zum Ausgangszeitpunkt gemessene VF als signifikanter Prädiktor, jedoch mit einer inversen Beziehung: Eine höhere Ausgangs-VF war mit einer stärkeren postoperativen Reduktion assoziiert. Konsistent mit den Befunden konnten weder die motorische Beeinträchtigung (UPDRS-III) noch depressive Symptome (HADS-D) oder die Lebensqualität (PDQ-8 summary index) eine signifikante Korrelation zur Veränderung der VF zeigen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Alhourani et al. zeigte sich in der hier untersuchten Kohorte jedoch kein signifikanter Einfluss der globalen Kognition (MMSE), des Alters oder der Krankheitsdauer zum Baseline-Zeitpunkt. Diese Ergebnisse entsprechen eher den Befunden von Parsons und Combs, die ebenfalls keinen prädiktiven Effekt von Alter, Krankheitsdauer oder LEDD auf den postoperativen Rückgang der VF feststellen konnten.[65,128] Auch Jahanshahi et al. fassen in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2022 zusammen, dass Alter, Krankheitsdauer, postoperative Veränderungen der LEDD sowie der präoperative UPDRS keine klinischen Korrelate einer Reduktion der VF darstellen.[111] Diese Ergebnisse bestätigten sich in der vorliegenden Studie.

Bei dem Versuch festzustellen, ob der Rückgang der VF durch die DBS verursacht wird oder ob er auf den Einfluss anderer Faktoren zurückzuführen ist, untersuchten Cozac und Kollegen 43 Parkinson-Patienten, davon 21 mit STN-DBS und 22 nicht operierte Patienten. Diese wurden sowohl zum Zeitpunkt Baseline als auch 4 bis 10 Monate später untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikante Abnahme der semantischen VF in der STN-DBS-

Gruppe, jedoch keinen signifikanten Rückgang der phonemischen VF. Ein lineares Regressionsmodell der Autoren identifizierte das Alter und die Krankheitsdauer als signifikante Prädiktoren für die VF-Reduktion, während keine signifikanten Effekte von MMSE, UPDRS-III, LEDD und Depression (BDI-II) festgestellt werden konnten.[117] In Übereinstimmung mit den vorangegangenen Ergebnissen erreichte auch in dieser Kohorte die Reduktion der phonemischen VF nach STN-DBS keine statistische Signifikanz. Die ausbleibenden Effekte von MMSE, UPDRS-III, LEDD und Depression stimmen ebenfalls mit den Ergebnissen dieser Studie überein. Unstimmigkeiten zeigen sich jedoch auch hier hinsichtlich des Alters und der Krankheitsdauer als mögliche Prädiktoren auf die VF-Reduktion.

Zur Identifikation potenzieller demografischer und klinischer Risikofaktoren für eine postoperative Verschlechterung der VF untersuchten De Gaspari et al. die VF von 26 Patienten vor sowie 15 Monate nach einer bilateralen STN-DBS. Sie stellten eine Reduktion der VF-Rohwerte fest. Ihre Korrelationsanalyse zeigte – in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen – keinen Einfluss von Alter, Krankheitsdauer oder der Reduktion der LEDD. Im Gegensatz zu unseren Befunden fanden sie jedoch keinen Zusammenhang zwischen der präoperativen VF-Leistung und der postoperativen VF. Zudem korrelierten eine schlechtere globale kognitive Ausgangslage (gemessen mit dem MMSE) sowie eine ausgeprägtere depressive Symptomatik (BDI) mit einer Verschlechterung der phonemischen VF – ein Ergebnis, das wir nicht bestätigen konnten. Präoperative UPDRS-off-Scores beeinflussten den Autoren nach lediglich die semantische VF und zeigten keine klinische Korrelation zur phonemischen VF.[129] Die Aussagekraft der Studie ist durch die geringe Stichprobengröße jedoch eingeschränkt.

Marmeli et al. untersuchten die Wortflüssigkeit, die LEDD, die Krankheitsdauer, sowie den motorischen Zustand mittels UPDRS-III bei Baseline als mögliche Prädiktoren der Wortflüssigkeitsveränderung nach STN-DBS. Ähnlich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit schlossen die Autoren die LEDD sowie die Krankheitsdauer als Prädiktoren der Wortflüssigkeit aus. Die Baseline Wortflüssigkeit erwies sich jedoch analog zu dieser Arbeit als relevanter Prädiktor für die Entwicklung der Wortflüssigkeit im Verlauf. Außerdem konnten die Autoren den UPDRS-III als Maß der motorischen Funktion als Prädiktor für eine Subgruppe an Wortflüssigkeitsaufgaben (AFV, CSI) identifizieren. Als Limitation dieser Studie sei neben der fehlenden Kontrollgruppe vor allem die kleine Kohortengröße von 36 Patienten zu nennen.[118]

Nicht-motorische Symptome (NMSS), Ängstlichkeit (HADS-A) sowie die Aktivitäten des täglichen Lebens und motorische Komplikationen, erfasst durch SCOPA-Items, wurden in bisherigen Studien noch nicht im Hinblick auf ihren prädiktiven Wert in Bezug auf Veränderungen der Wortflüssigkeit untersucht. Diese Studie liefert zwar erste Hinweise darauf, dass keine

prädiktive Korrelation zwischen diesen Faktoren und der Veränderung der Wortflüssigkeit besteht, zur Validierung und weiterführenden Exploration dieser Ergebnisse sind jedoch unbedingt randomisierte, kontrollierte Studien erforderlich.

Hinsichtlich der demografischen und klinischen Prädiktoren der Wortflüssigkeitsveränderung nach STN-DBS ergeben sich insgesamt noch heterogene Befunde. Zentrale Ergebnisse dieser Prädiktorenanalyse zeigen, dass insbesondere die Baseline-Wortflüssigkeit sowie die mittels SCOPA-ADL erhobenen Aktivitäten des täglichen Lebens als relevante Prädiktoren einer Veränderung der VF zu betrachten sind. Das genaue Ausmaß dieses Einflusses bedarf jedoch weiterer Untersuchungen. In einer Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse sowie der Literatur (Tabelle 18) lässt sich vermuten, dass Faktoren wie Alter, Krankheitsdauer, Depression (hier HADS-D, in anderen Studien BDI), Lebensqualität (hier PDQ-8, sonst PDQ-39), Angst (HADS-A) und nicht-motorische Symptome (NMSS) eine eher untergeordnete Rolle in der Vorhersage der postoperativen VF spielen könnten. Darüber hinaus ergaben bis auf eine Ausnahme weder die aus der Literatur zusammengefassten Befunde noch die Ergebnisse dieser Studie prädiktive Korrelationen für den UPDRS-III oder die präoperative LEDD. Bezüglich des MMSE zeigen sich widersprüchliche Befunde. Während in dieser Studie keine Korrelation zur VF-Veränderung festgestellt wurde, kann im Vergleich zu anderen Referenzen ein Einfluss nicht ausgeschlossen werden. Zusammenfassend sind weitere Studien erforderlich, um diese Tendenzen zu validieren und die prädiktiven Faktoren der postoperativen Wortflüssigkeitsveränderung präziser zu bestimmen.

Tabelle 18: Literaturvergleich der Prädiktoren

Einflussfaktoren	Alhourani et al.[126]	Cozac et al.[117]	De Gaspari et al.[129]	Parsons et al.[65]	Combs et al.[128]	Jahanshahi et al. [111]	Mameli et al.[118]	Vorliegende Arbeit
Phonemische VF	+	kA	-	kA	kA	kA	+	+
Alter	+	+	-	-	-	-	kA	-
Krankheitsdauer	+	+	-	-	-	-	-	-
UPDRS-III	-	-	-	kA	kA	-	+	-
MMSE	+	-	+*	kA	kA	+*	kA	-
Depression	-	-	+*	kA	kA	+*	kA	-
LEDD	kA	-	-	-	-	-	-	-
Lebensqualität	-	kA	kA	kA	kA	kA	kA	-
Angst	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	-
SCOPA-ADL	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	+
SCOPA-M-C	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	-
NMSS	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	-

Vereinfachte eigene Darstellung der zitierten Literatur; eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse.
Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit oder methodische Korrektheit.
+ = Einfluss festgestellt
- = Keinen Einfluss festgestellt
kA = nicht untersucht
* = Überschneidung der Kohorten

5.2.5. Einfluss der Baseline VF

Die Ergebnisse zeigen, dass die Wortflüssigkeit zu Beginn der Untersuchung ein prädiktiver Faktor für ihre spätere Veränderung ist. Genauer gesagt besteht eine negative Beziehung zwischen der Wortflüssigkeit bei Baseline und der Veränderung im Verlauf. Probanden, die zu Beginn eine hohe Wortflüssigkeit aufwiesen, tendierten eher zu einer Abnahme der Wortflüssigkeit im weiteren Verlauf der Studie, während Probanden mit niedriger Wortflüssigkeit bei Baseline mehr Potenzial zur Verbesserung nach STN-DBS zeigten (vgl. Abbildung 8 und 12).

Borden et al. konnten bereits zeigen, dass die akute postoperative phonemische VF eine langzeitige Verschlechterung der phonemischen VF vorhersagen kann.[130] Auch Alhourani et al. bestätigten die Bedeutung der präoperativen Wortflüssigkeit als Prädiktor für deren Entwicklung im Verlauf der DBS, wenngleich in einem inversen Zusammenhang.[126] In einer Studie aus dem Jahr 2015 untersuchten die Autoren das neuropsychologische Outcome von 128 Patienten sowohl vor als auch zwölf Monate nach bilateraler DBS. Sie stellten fest, dass eine höhere semantische VF zum Ausgangszeitpunkt prädiktiv für eine kognitive Leistungsabnahme nach DBS war. Das kognitive Defizit wurde dabei als eine signifikante Verschlechterung in drei oder mehr kognitiven Tests im Vergleich zur Baseline definiert.[131] Obwohl die von Odekerken et al. definierte kognitive Verschlechterung nicht direkt mit der in der vorliegenden Untersuchung betrachteten VF-Reduktion gleichzusetzen ist, erscheint ein Vergleich dennoch sinnvoll, da die VF eine exekutive kognitive Funktion erfasst. Dies steht im Einklang mit unseren Befunden und unterstützt die Annahme, dass Patienten mit einem höheren präoperativen VF-Potenzial ein erhöhtes Risiko für eine ungünstige kognitive Entwicklung im Sinne einer VF-Verschlechterung aufweisen. Die Ergebnisse betonen die Relevanz der präoperativen Wortflüssigkeit als potenziellen Prädiktor, nicht nur für eine spätere Reduktion der VF, sondern auch für eine mögliche kognitive Verschlechterung im Verlauf nach DBS.

Als mögliche Erklärung für die negative Korrelation zwischen der Wortflüssigkeit vor und nach der DBS ist der statistische Effekt der Regression zur Mitte nicht auszuschließen. Personen mit sehr hohen oder niedrigen Ausgangswerten neigen dazu, sich im Verlauf an den Durchschnitt anzugleichen.[118,132] Das bedeutet, dass eine sehr hohe Wortflüssigkeit vor der OP mit einer stärkeren Abnahme einhergehen könnte, während niedrigere Ausgangswerte eher stabil

bleiben oder sich verbessern. Durch die Verwendung einer ANCOVA mit dem Follow-up-Wert der Wortflüssigkeit als abhängige Variable und der Baseline-Wortflüssigkeit als Kovariate wird jedoch für das Ausgangsniveau statistisch adjustiert, wodurch der Einfluss einer möglichen Regression zur Mitte im Modell abgeschwächt wird. Ebenfalls nicht auszuschließen ist ein möglicher Deckeneffekt.[118,133] Wer bereits eine hohe Wortflüssigkeit besitzt, hat weniger Spielraum für weitere Verbesserungen, während eine Verschlechterung wahrscheinlicher ist. Patienten mit niedriger Ausgangsleistung hingegen haben mehr Potenzial für Fortschritte oder zumindest eine Stabilisierung ihrer Fähigkeiten. Diese Studie begegnet diesen beiden Effekten, indem sie eine möglichst große Stichprobe nutzt, um zufällige Schwankungen auszugleichen. Zudem werden anstelle absoluter Werte der Wortflüssigkeit normierte Prozenträngе sowie individuelle Veränderungsraten herangezogen, um Verzerrungen durch extreme Ausgangswerte zu minimieren.

5.2.6. Einfluss der Baseline ADL

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde die Domäne ADL des SCOPA-M hinsichtlich ihrer prädiktiven Bedeutung für die Wortflüssigkeit analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die Aktivitäten des täglichen Lebens einen signifikanten Prädiktor der Veränderung der Wortflüssigkeit darstellten. Dabei war eine stärkere Beeinträchtigung der ADL vor dem Eingriff mit einer ausgeprägteren Reduktion der Wortflüssigkeit im Verlauf der STN-DBS assoziiert.

Die ADL-Domäne umfasst die Subitems „Speech“, „Feeding“, „Dressing“, „Hygiene“, „Changing Position“, „Walking“ und „Handwriting“. Angesichts dieser Heterogenität erscheint es sinnvoll, die Korrelationen auf Subitem-Ebene zu betrachten, um zu evaluieren, welche Komponenten tatsächlich zur signifikanten Gesamtassoziation der ADL-Domäne beitragen. Die Analyse ergab, dass insbesondere die Subitems „Speech“ und „Changing Position“ signifikant mit der Veränderung der VF korrelierten. Das Item „Speech“ im SCOPA-ADL bewertet die Verständlichkeit der gesprochenen Sprache und wird auf einer vierstufigen Skala (0–3) beurteilt. Die Skalenstufen orientieren sich an der Häufigkeit, mit der Patienten im Alltag gebeten werden, Gesagtes zu wiederholen: von keiner Einschränkung (0), über gelegentliche Aufforderung zur Wiederholung (1), häufige Aufforderungen (2), bis hin zu weitgehender Unverständlichkeit (3). Während das Item „Speech“ somit eine sprachnahe Komponente abbildet, reflektiert „Changing position“ primär motorische Einschränkungen.

Obwohl sowohl Wortflüssigkeit als auch Sprachverständlichkeit unter das übergeordnete Konstrukt „Sprache“ fallen, handelt es sich hierbei um funktional unterschiedliche Dimensionen. Wortflüssigkeit erfordert kognitive Ressourcen wie Exekutivfunktionen, mentale Geschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis und Sprachproduktion.[47] Sprachverständlichkeit hingegen ist stärker

mit motorisch-artikulatorischen Fähigkeiten verknüpft, also mit der physischen Umsetzung der Sprache.[134] Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch sprachbezogene Inhalte innerhalb der ADL-Domäne auszuschließen, wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der sprachfreien Schwab und England-Skala durchgeführt. Diese stellt bei Parkinson-Patienten ein valides Instrument zur Messung der Aktivitäten des täglichen Lebens im Hinblick auf die subjektiv empfundene Selbstständigkeit dar.[101] Da sich auch dieses valide Maß der Aktivitäten des täglichen Lebens als signifikanter Prädiktor erwies, spricht dies gegen eine ausschließlich durch Sprachitems getriebene Assoziation und stützt die Annahme eines generellen Zusammenhangs zwischen funktioneller Alltagsbeeinträchtigung und Wortflüssigkeit, möglicherweise durch eine Beeinträchtigung exekutiver neuronaler Funktionen durch die STN-DBS.[118]

Alternativ könnte ein höherer ADL-Score als Marker für eine fortgeschrittene Krankheitsprogression zu sehen sein. ADL stellen ein Maß für die allgemeine motorische und funktionelle Beeinträchtigung bei Parkinson-Patienten dar. Eine stärkere Einschränkung dieser Fähigkeiten vor der Operation könnte auf eine weiter fortgeschrittene Erkrankung mit ausgeprägteren Symptomen hinweisen. Bei Patienten mit reduzierter ADL könnte zur Kompensation der Einschränkungen im Alltag möglicherweise eine höherfrequente Stimulation eingesetzt worden sein, welche wiederum einen negativen Einfluss auf die Wortflüssigkeit und die Sprachverständlichkeit haben kann.[134,135] Zur Klärung dieser Hypothesen sind jedoch weiterführende Studien erforderlich, die den Einfluss spezifischer Stimulationsparameter auf die Wortflüssigkeit auf individueller Ebene untersuchen.

Gleichzeitig weisen Forschungsergebnisse darauf hin, dass eine reduzierte Wortflüssigkeit wiederum Aktivitäten des täglichen Lebens negativ beeinflussen kann.[136] Dies legt eine wechselseitige Beziehung nahe, bei der sowohl körperliche als auch kognitive Fähigkeiten sich gegenseitig beeinflussen könnten.[39] Um dieses Zusammenspiel besser zu verstehen, bedarf es weiterer Forschung zum Zusammenhang zwischen der Wortflüssigkeit und den Aktivitäten des täglichen Lebens.

Eine präoperative Beurteilung der ADL könnte helfen, Risiken für sprachliche Verschlechterungen besser einzuschätzen und gezielte therapeutische Maßnahmen zu entwickeln. So könnte möglicherweise Patienten mit ausgeprägter ADL-Beeinträchtigung gegebenenfalls von begleitenden logopädischen Maßnahmen profitieren, um den möglichen Sprachverlust zu minimieren.[60]

5.2.7. Cases

Die Analyse der Cases ergab ebenfalls, dass die Wortflüssigkeit bei Baseline sowie die Aktivitäten des täglichen Lebens als Prädiktoren für eine Veränderung der VF nach STN-DBS fungieren. Durch die Fokussierung auf die „Improver“ und „Decliner“ der Cases mit tatsächlich relevanten VF-Veränderungen konnten die spezifischen Prädiktoren gezielter untersucht werden, indem Verzerrungen durch die heterogene Gesamtkohorte minimiert wurden. Die weitgehende Übereinstimmung der Prädiktorenanalyse in beiden Kohorten stärkt die Validität der Ergebnisse.

Im Mittelwertvergleich der Cases zeigten sich bereits zum Ausgangszeitpunkt Baseline signifikante Unterschiede zwischen „Improvern“ und „Declinern“ in den Variablen der phonemischen VF, dem NMSS-Cardiovascular sowie im SCOPA-ADL (vgl. Tabelle 5). Die „Improver“ wiesen mit einem durchschnittlichen Prozentrang von 34,2 ± 21,6 eine geringere Leistung in der phonemischen VF auf als die „Decliner“, deren PR bei 64,6 ± 23,6 lag. Im SCOPA-ADL hingegen erzielten die „Improver“ mit 6,8 ± 2,9 Punkten bessere Werte als die „Decliner“ mit 8,3 ± 3,3 Punkten. Diese Unterschiede stehen im Einklang mit den Ergebnissen der multiplen ANCOVA, welche die phonemische VF sowie die SCOPA-ADL-Werte zum Baseline-Zeitpunkt als signifikante Prädiktoren der Wortflüssigkeit identifizierte. Die Mittelwertunterschiede unterstreichen die Relevanz dieser Variablen für die beobachteten Gruppenunterschiede der Wortflüssigkeit und verdeutlichten, dass diese systematisch mit der Veränderung der Wortflüssigkeit assoziiert sein könnten.

Innerhalb der Gesamtkohorte zeigten 36% eine klinisch relevante VF-Verschlechterung. Die Analyse der Cases ergab, dass der Anteil der Patienten, bei denen sich die phonemische VF nach der Operation klinisch signifikant verschlechterte, in der Gruppe „VF besser und ADL schlechter“ bei 51 % lag, während der Anteil in der Gruppe „VF schlechter und ADL besser“ nur etwa 16 % betrug (absolute Risikoreduktion von 35 %). Aus prognostischer Sicht verdeutlichen eine absolute Risikodifferenz von 35 % zwischen den Gruppen mit günstiger und ungünstiger Ausgangs-VF und ADL sowie klar voneinander getrennte kumulative Verteilungen der individuellen prognostizierten Risiken eine klinisch aussagekräftige Risikostratifizierung. Durch die Kombination von Baseline VF und SCOPA-ADL lässt sich also möglicherweise eine klinisch relevante Risikostratifizierung für postoperative Veränderungen der Wortflüssigkeit ableiten.

Diese Ergebnisse unterstreichen damit ebenfalls die Bedeutung einer differenzierten Betrachtung der Subgruppen mit relevanten VF-Veränderungen innerhalb der Gesamtkohorte, um potenziell relevante Einflussfaktoren auf die Veränderungen der Wortflüssigkeit präziser zu

identifizieren. Wie bereits Højlund et. al feststellten werden die in Gruppenanalysen berichteten Effekte vermutlich hauptsächlich durch eine kleine, aber relevante Subgruppe von Patienten getragen. Die Autoren betonen, dass besonders die Heterogenität innerhalb der Patientenpopulation dabei eine zentrale Rolle spielen könnte und daher einen vielversprechenden Erklärungsansatz für die beobachteten Verschlechterungen der Wortflüssigkeit darstellt. Um diesem Effekt gerecht zu werden, sollte also die individuelle Variabilität der Veränderung der Wortflüssigkeit nach DBS systematischer untersucht werden.[116]

5.2.8. Change scores

Vergleicht man in der Gesamtkohorte die Veränderung der Wortflüssigkeit mit den jeweiligen klinischen Veränderungswerten zwischen Baseline und Follow-up (Change scores, siehe Tabelle 16), so zeigt sich auf Gruppenebene keine signifikante Korrelation. Unsere Ergebnisse stimmen mit den Befunden von Witt et al. überein, die ebenfalls keine Assoziation zwischen Veränderungen der Wortflüssigkeit und Veränderungen depressiver Symptome, gemessen anhand des BDI, UPDRS-III oder LEDD, nachweisen konnten.[69] Besonders interessant wäre ein potenzieller Zusammenhang zwischen der Veränderung der Wortflüssigkeit und einer Veränderung der Lebensqualität, der in dieser Untersuchung in Einklang mit den Ergebnissen von Witt und Kollegen jedoch nicht nachgewiesen werden konnte.[69] Unsere Ergebnisse stehen ebenfalls in Übereinstimmung mit den Befunden der randomisierten Studie von Tröster et al., die an 136 Patienten vor und 3 und 12 Monate nach STN-DBS durchgeführt wurde. Auch diese Studie konnte keine signifikante Assoziation zwischen Veränderungen der phonemischen oder semantischen VF und der Lebensqualität nachweisen. Darüber hinaus berichteten Tröster und Kollegen ebenfalls keine Korrelation zwischen der Veränderung der Wortflüssigkeit und einer postoperativen LEDD-Anpassung.[86] Auch in dieser Hinsicht sind unsere Ergebnisse vergleichbar, da auf Gruppenebene keine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung der VF und dem LEDD-Change score beobachtet wurde. Studien zeigen, dass eine adäquate Levodopa-Medikation bei Patienten ohne STN-DBS eher mit einer Verbesserung der Wortflüssigkeit assoziiert ist.[137] Gleichzeitig deuten Forschungsergebnisse darauf hin, dass die nach STN-DBS häufig erfolgende Reduktion der LEDD nicht primär für die beobachteten Verschlechterungen der Wortflüssigkeitsleistung verantwortlich ist.[116] Es ist unwahrscheinlich, dass ein linearer Dosiseffekt vorliegt, sodass der Umstand, dass die Patienten auch nach STN-DBS weiterhin medikamentös behandelt wurden und die Tests unter angepasster Medikation durchgeführt wurden, einen möglichen positiven Einfluss der Medikation auf die Wortflüssigkeit nicht ausschließt.

5.3. Klinische Bedeutung

Kognitive Einschränkungen können die Lebensqualität beeinträchtigen und zu Einschränkungen im Alltag führen.[138,139] Dadurch ist naheliegend, dass auch Verschlechterungen der VF als exekutive Funktion die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität beeinträchtigen können.[65,136] Jedoch sind die Studienergebnisse bezüglich der Auswirkungen kognitiver Verschlechterungen auf die Lebensqualität nach DBS heterogen.[66] Insgesamt ist nach STN-DBS eine Verbesserung der gemessenen Lebensqualität zu verzeichnen. Während kognitive Verschlechterungen zwar einen gewissen Einfluss ausüben, scheint dieser nur in geringem Ausmaß wirksam zu sein, sodass die Gesamtbilanz weiterhin positiv ausfällt.[84] So verglichen Witt et al. Patienten mit Einschränkungen der VF und Patienten mit stabiler VF nach STN-DBS und fanden keinen signifikanten Unterschied der Lebensqualität. Die Verbesserung der Lebensqualität nach STN-DBS wird den Autoren nach jedoch maßgeblich durch eine Verbesserung der motorischen Funktionen sowie eine Reduktion von Dyskinesien bestimmt.[69] Im Einklang dazu differenzierte eine Studie die positiven Effekte der STN-DBS auf die Lebensqualität und zeigte, dass dabei insbesondere physische Aspekte maßgeblich zur Verbesserung beitrugen, während sich kognitive Fähigkeiten und kommunikative Kompetenzen nicht verbesserten.[140] Auch Smeding et al. zeigten insgesamt positive Auswirkungen der STN-DBS auf die Lebensqualität, obwohl zugleich negative Effekte auf die Wortflüssigkeit beobachtet wurden.[74] Möglicherweise sind Einflüsse sprachlicher Beeinträchtigungen im Vergleich dazu zu gering, um eine messbare Auswirkung zu entfalten.[84,141] Auch Tröster und Kollegen konnten ein Jahr nach STN-DBS nachweisen, dass die aufgetretenen kognitive Veränderungen keine negativen Auswirkungen auf den Gesamtwert der Lebensqualität der Patienten hatten. Allerdings zeigte sich nach zwölf Monaten eine Beeinträchtigung der phonemischen Wortflüssigkeit, die mit einer verminderten Zufriedenheit im Bereich der kommunikativen Interaktion einherging.[86] Zahodne et al. zeigten ebenfalls, dass die STN-DBS mit einer reduzierten Lebensqualität in Bezug auf kommunikative Fähigkeiten einherging, was sich in einer Beeinträchtigung der VF manifestierte.[142] Zusammenfassend zeigt sich nach STN-DBS eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, die primär auf die Verbesserung ihres physischen klinischen Zustands zurückzuführen ist. Die im Vordergrund stehenden motorischen Verbesserungen scheinen im Gesamtwert der Lebensqualität häufig eine ausbleibende Verbesserung oder sogar eine Verschlechterung der Zufriedenheit mit Kommunikation und Wortflüssigkeit zu überlagern. Dies könnte dazu beitragen, dass deren Einfluss unterschätzt und nicht ausreichend berücksichtigt wird. Daher sollte der individuellen Belastung der Betroffenen besondere Beachtung geschenkt und diese sorgfältig evaluiert werden, auch wenn die Wortflüssigkeit den Gesamtwert der Lebensqualität eher weniger beeinflusst, zumal bisher nur wenige Studien den direkten Einfluss der Wortflüssigkeit auf die Lebensqualität untersuchten. Miller und Kollegen untersuchten die subjektive Belastung durch sprachliche Einschränkungen bei Parkinsonpatienten

anhand qualitativer Interviews.[60] Die Befragten berichteten, dass ihre sprachlichen Einschränkungen ihre Interaktionen mit anderen erschweren und ihre Konversationsfähigkeit beeinträchtigen. Einige Patienten gaben an, sich erheblich anstrengen zu müssen, um verstanden zu werden, was sie als ermüdend empfanden. Gefühle der Frustration im Gespräch können wiederum zu sozialem Rückzug führen. Während viele der beschriebenen Probleme auf physische Veränderungen der Stimme im Krankheitsverlauf zurückzuführen waren – etwa eine leiser werdende Stimme, verwaschene Artikulation oder eine verlangsamte Sprechweise – wurden auch kognitive Aspekte wie erhöhte Ablenkbarkeit, verkürzte Aufmerksamkeitsspannen und Wortfindungsschwierigkeiten genannt.[60] Diese kognitiven Herausforderungen spiegeln sich auch in den Aufgaben zur Wortflüssigkeit wider. Diese individuellen Erfahrungen verdeutlichen den Einfluss sprachlicher Beeinträchtigungen auf das subjektive Wohlbefinden und unterstreichen die Relevanz einer frühzeitigen Erkennung und gegebenenfalls gezielten Intervention bei einer Verschlechterung der Wortflüssigkeitsleistung nach STN-DBS.

5.4. Kritische Betrachtung des Studiendesigns

Diese Studie weist mehrere Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Zunächst ist die Stichprobengröße mit 131 Teilnehmenden in der gesamten Kohorte und 79 Patienten in der Subgruppe der Cases relativ klein. Dies könnte die statistische Aussagekraft der Analysen einschränken und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigen. Ein wesentliches methodisches Defizit ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Ohne eine Vergleichsgruppe nicht-operierter Patienten unter optimaler medikamentöser Therapie ist es nicht möglich, die spezifischen Effekte der STN-DBS von natürlichen Krankheitsverläufen oder pharmakologischen Einflüssen abzugrenzen. Eine solche Kontrollgruppe hätte möglicherweise signifikante Unterschiede aufzeigen können. Ein weiterer methodischer Aspekt betrifft die Verteilung der erhobenen Daten. Da viele vergleichbare Studien Mittelwerte als Maß der zentralen Tendenz berichten, wurde auch in der vorliegenden Untersuchung zur besseren Vergleichbarkeit der Mittelwert statt des Medians berichtet.

Die Datenerhebung erfolgte über einen längeren Zeitraum mit wechselnden Untersuchern und variierenden Untersuchungsbedingungen. Dies hat den Vorteil, dass eine größere und heterogene Kohorte untersucht werden konnte. Allerdings führte die interindividuelle Variation in den Untersuchungsbedingungen dazu, dass einige Subtests nicht durchgängig durchgeführt wurden oder einzelne Untersuchungen aus unbekannten Gründen abgebrochen wurden. Dies resultierte in uneinheitlichen Fallzahlen innerhalb einzelner Analysen und einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse. Um die Objektivität bei der Durchführung zu gewährleisten und ein untersucherabhängiges Bias zu vermeiden, sind die Durchführungshinweise des RWT auf dem Fragebogen festgehalten. Die Einheitlichkeit der Testung wird außerdem durch die

festgelegte Bearbeitungszeit von 1 Minute gewährleistet. Eine spätere Nachverfolgung von korrekt produzierten Wörtern, Fehlern und Repetitionen wird durch Protokollführung auf dem Fragebogen ermöglicht. Die von Aschenbrenner et al. angegebene Interrater-Reliabilität von r=0.99 zeigt eine sehr hohe Übereinstimmung zwischen verschiedenen Beurteilern und bestätigt damit die Zuverlässigkeit des RWT.[43]

Wortflüssigkeitstests stellen ein effizientes Screening-Instrument zur Erfassung der allgemeinen verbalen Leistungsfähigkeit dar.[47] Während die phonemische Wortflüssigkeit primär exekutive Kontrollfunktionen widerspiegelt, kann jedoch aufgrund des hybriden Charakters dieser Aufgabe eine gewisse Überlappung mit sprachlichen Fähigkeiten nicht ausgeschlossen werden.[47] Der RWT zeichnet sich durch die Erfüllung wesentlicher Qualitätskriterien wie hoher Objektivität, Zuverlässigkeit und Validität aus.[43] Die Validität des RWT wurde durch Tests an verschiedenen klinischen Stichproben nachgewiesen. Studien an Patienten mit Hirntumoren, Schlaganfällen, Alkoholabhängigkeit und schwerer Depression, belegen die hohe Sensitivität der jeweiligen Subtests.[43,143] Als eine Schwäche der Studie sei zu nennen, dass lediglich ein formallexikalischer Untertest des RWT für die Testdauer von einer Minute durchgeführt wurde. Damit fehlen vergleichbare Daten zur semantischen VF, zu Kategorienwechselaufgaben, sowie zu einer Testdauer von zwei Minuten. Nach Aschenbrenner et. al kann eine Testung über zwei Minuten bei bestimmten Patientengruppen sinnvoll sein, deren Störungen der Wortflüssigkeit erst ab einer längeren Testdauer zum Vorschein kommen.[43] Dies betrifft jedoch nach Joanette et. al vor allem die Testung semantischer VF-Aufgaben bei Probanden mit vaskulär bedingten Schädigungen der rechten Gehirnhälfte.[144] In der klinischen Praxis sowie in der Forschung wird üblicherweise eine Testdauer von einer Minute angewendet, welche eine effiziente und vergleichbare Erfassung der VF in verschiedenen Studien und klinischen Untersuchungen ermöglicht.[47] Eine detailliertere Analyse, beispielsweise durch die Erfassung von Fehlertypen, könnte jedoch eine sensitivere Erfassung von Veränderungen ermöglichen.[63] Eine weitere methodische Einschränkung besteht darin, dass für die Wiederholungstestungen nicht immer Untertests mit identischem Suchraum gewählt wurden. Stattdessen wurden die Buchstaben zufällig gewählt herangezogen, was jedoch im Rahmen der Normierung berücksichtigt wurde, sodass diese Vorgehensweise methodisch vertretbar erscheint. Obwohl die Rohwerte hinsichtlich Alter und verwendetem Buchstaben korrigiert wurden, limitiert die fehlende Berücksichtigung des Bildungsstandes die Aussagekraft der Ergebnisse. Die vorliegende Kohorte liegt jedoch mit einem durchschnittlichen Bildungsniveau von etwa 13 Jahren auf einem vergleichbaren Niveau wie die Kohorte von Greif et al. mit 14,72 (SD 2,86) Jahren Bildung.[80] Die Erhebung der VF erfolgte 3 bis 6 Monate nach der STN-DBS. Dadurch können keine langfristigen Entwicklungen abgebildet werden. Ein erweitertes Follow-up wäre sinnvoll,

um sowohl potenzielle spätere Verschlechterungen zu erfassen als auch sicherzustellen, dass die beobachteten Effekte nicht durch Übungseinflüsse verfälscht sind.

Die Lebensqualität wurde mit dem verkürzten PDQ-8 erhoben. Obwohl dieser Fragebogen ein validiertes Instrument zur schnellen Erfassung der Lebensqualität darstellt,[145] hätte die Verwendung des umfassenderen PDQ-39 möglicherweise zu einer höheren Genauigkeit und Aussagekraft der Messung geführt.

Schließlich könnten Stimulationsparameter und Elektrodenposition relevante Einflüsse auf die Veränderungen der Wortflüssigkeit ausüben.[67,77,78] Da jedoch keine spezifischen Daten zu diesen Variablen erhoben wurden, war eine differenzierte Analyse dieser potenziellen Einflussfaktoren nicht möglich. Des Weiteren beschränkten sich unsere Untersuchungen auf die beidseitige Stimulation im STN. Eine Aussage zu der VF bei Stimulation im GPi oder bei einseitiger Stimulation lässt sich anhand unserer Daten somit nicht treffen. Die Untersuchung konzentrierte sich stattdessen auf die klinischen Baseline-Charakteristika der Patienten.

5.5. Schlussfolgerung mit Ausblick

Die Wortflüssigkeit spielt eine wesentliche Rolle für die kommunikative Kompetenz und die Lebensqualität von Patienten. Nach bilateraler STN-DBS kann es in einer Subgruppe von Patienten zu einer Verschlechterung der VF kommen. Die vorliegende Studie zeigt, dass insbesondere die sprachlichen Fähigkeiten und die Alltagskompetenz vor der Intervention prädiktiv für eine solche Verschlechterung sind. Mithilfe der kombinierten Auswertung der phonemischen VF und der ADL bei Baseline lässt sich möglicherweise ein klinisches Risikoprofil für eine postoperative Verschlechterung der Wortflüssigkeit erstellen. Demografische und andere klinische Faktoren scheinen dabei eine eher untergeordnete Rolle zu spielen, allerdings sollte dies durch größere randomisierte kontrollierte Studien weiter untersucht und bestätigt werden. Es erscheint daher äußerst wichtig, die Wortflüssigkeit auf individueller Ebene zu beurteilen, um eine differenzierte Analyse möglicher Einflussfaktoren zu ermöglichen. Zukünftige Studien könnten hierzu von der Anwendung regressionsbasierter Veränderungsindizes profitieren, um klinisch relevante Verschlechterungen noch präziser zu quantifizieren. Außerdem sollte neben einer Adjustierung für den Ausgangswert auch auf eine normierte Auswertung der VF geachtet werden.[118]

Künftige Studien sollten neben einer weiterführenden Ursachenforschung auch die Auswirkungen einer veränderten VF differenzierter analysieren, insbesondere im Hinblick auf ihre Bedeutung für die alltägliche Kommunikation und die Lebensqualität der Betroffenen. Zudem ist die Identifikation weiterer Prädiktoren wichtig, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine

VF-Verschlechterung frühzeitig zu erkennen. Da es vielversprechende Hinweise auf die Bedeutung der präoperativen sprachlichen Fähigkeiten, die Elektrodenpositionierung und spezifische Stimulationsparameter als modulierende Faktoren gibt, sollten zukünftige Forschungen diese Aspekte methodisch einheitlich und kontrolliert untersuchen.
Ein vielversprechender Ansatz besteht darin, die strukturelle Hirnkonnektivität genauer zu untersuchen, um den Einfluss der STN-DBS auf nicht-motorische Effekte besser zu verstehen. Durch die strukturelle Hirnkonnektivität werden über die fokal stimulierten Zielstrukturen hinaus auch entferntere Hirnregionen durch die Elektroden moduliert und haben so Einfluss auf nicht-motorische Effekte der STN-DBS,[146] was potenziell zu einer Verschlechterung der VF führen kann. Ein zentrales Ziel zukünftiger Studien sollte daher die Identifikation der Faserverbindungen sein, die für die Verbindung der Elektroden mit anderen Hirnarealen verantwortlich sind und mit einer Verschlechterung der VF assoziiert sein könnten. Um dies zu erreichen, könnte die Elektrodenplatzierung, ähnlich wie in der Studie von Irmen et al.,[146] bei den Probanden rekonstruiert und ihre strukturellen Konnektivitätsprofile anhand normativer Konnektomdaten einer unabhängigen Stichprobe von IPS-Patienten geschätzt werden. Diese Konnektivitätsprofile könnten dann als Grundlage für die Entwicklung prädiktiver Modelle dienen, um das Risiko einer Verschlechterung der VF zu prognostizieren. Langfristig könnten die Erkenntnisse dazu beitragen, bei der Elektrodenplatzierung gezielt Faserbahnen zu vermeiden, die mit einer Verschlechterung der VF in Verbindung stehen. Dies könnte zu verbesserten klinischen Ergebnissen bei der STN-DBS und einer Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen führen.

Außerdem könnte eine frühzeitige Identifikation von Risikopatienten dazu beitragen, gezielte präventive Maßnahmen zu entwickeln. In diesem Zusammenhang wären Interventionsstudien von besonderem Interesse, die die Wirksamkeit prophylaktischer Sprachtherapien systematisch evaluieren. Eine solche Herangehensweise könnte dazu beitragen, die sprachlichen und kommunikativen Fähigkeiten der betroffenen Patienten zu erhalten und damit ihre Lebensqualität nachhaltig zu verbessern.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016; **15**(12): 1257-72.
2. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020; **27**(1): 27-42.
3. Heinzel S, Berg D, Binder S, et al. Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol* 2018; **9**: 500.
4. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 2002; **55**(1): 25-31.
5. Höglinger G. TCea. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2023. www.dgn.org/leitlinien (Zuletzt abgerufen am 12.02.2024).
6. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; **30**(12): 1591-601.
7. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* 2021; **397**(10291): 2284-303.
8. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; **386**(9996): 896-912.
9. Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet* 2024; **403**(10423): 293-304.
10. Recchia A, Debetto P, Negro A, Guidolin D, Skaper SD, Giusti P. Alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Faseb j* 2004; **18**(6): 617-26.
11. Uéda K, Fukushima H, Masliah E, et al. Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1993; **90**(23): 11282-6.
12. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; **24**(2): 197-211.
13. Werner CJ, Heyny-von Haussen R, Mall G, Wolf S. Proteome analysis of human substantia nigra in Parkinson's disease. *Proteome Science* 2008; **6**(1): 8.
14. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; **2**(12): a009621.
15. Hariz M, Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Intern Med* 2022; **292**(5): 764-78.
16. AMBOSS. Kapitel: Großhirn, Sektion: Subkortikale Kerne. Kapitel zuletzt aktualisiert am: 04.10.2024. https://next.amboss.com/de/article/060ejS?q=Gro%C3%9Fhirn (Zuletzt abgerufen am 05.02.2025, 09:43 Uhr).
17. AMBOSS. Kapitel: Parkinson-Syndrom und Parkinson-Krankheit, Sektion: Pathophysiologie. Kapitel zuletzt aktualisiert am: 04.11.2024. https://next.amboss.com/de/article/C30qkf?q=parkinson (Zuletzt abgerufen am 05.02.2025, 09:56 Uhr).
18. AMBOSS GmbH; Name der Illustration: Basalganglienschleife, Kapitel: Großhirn [https://next.amboss.com/de/article/060ejS?q=basalganglienschleife&m=IdbYrs#Za706f2ebed0d1ed2fc34b62bf74ac2d6; Kapitel zuletzt aktualisiert am: 26.03.2024; Kapitel zitiert am: 12.07.2024 um 08:58 Uhr].
19. Zhou F-M, Wilson C, Dani JA. Muscarinic and Nicotinic Cholinergic Mechanisms in the Mesostriatal Dopamine Systems. *The Neuroscientist* 2003; **9**(1): 23-36.
20. Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol* 2010; **17**(3): 364-76.
21. Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, Montplaisir JY, Gagnon JF, Postuma RB. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain* 2019; **142**(7): 2051-67.
22. Jankovic J. Parkinson’s disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008; **79**(4): 368-76.
23. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; **8**(5): 464-74.

24. 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. *Mov Disord* 2009; **24**(11): 1641-9.
25. Organization WH. Parkinson disease. 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease (Zuletzt abgerufen am 13.12.2024).
26. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am* 2019; **103**(2): 337-50.
27. Boelens Keun JT, Arnoldussen IA, Vriend C, van de Rest O. Dietary Approaches to Improve Efficacy and Control Side Effects of Levodopa Therapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Advances in Nutrition* 2021; **12**(6): 2265-87.
28. Kenney C, Simpson R, Hunter C, et al. Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 2007; **106**(4): 621-5.
29. 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): 48.
30. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; **355**(9): 896-908.
31. Del Bene VA, Martin RC, Brinkerhoff SA, et al. Differential Cognitive Effects of Unilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*; **n/a**(n/a).
32. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India* 2019; **67**(4): 968-78.
33. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol* 2004; **115**(6): 1239-48.
34. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 2016; **115**(1): 19-38.
35. Jee S. Brain Oscillations and Their Implications for Neurorehabilitation. *Brain Neurorehabil* 2021; **14**(1): e7.
36. Başar E. Brain oscillations in neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; **15**(3): 291-300.
37. Perlmutter JS, Mink JW. Deep brain stimulation. *Annu Rev Neurosci* 2006; **29**: 229-57.
38. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama* 2009; **301**(1): 63-73.
39. Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson’s disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010; **133**(9): 2664-76.
40. Cartmill T, Skvarc D, Bittar R, McGillivray J, Berk M, Byrne LK. Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Mood Effects. *Neuropsychol Rev* 2021; **31**(3): 385-401.
41. Wolz M, Hauschild J, Fauser M, Klingelhöfer L, Reichmann H, Storch A. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012; **18**(8): 994-7.
42. Kimmelman J, Duckworth K, Ramsay T, Voss T, Ravina B, Emborg ME. Risk of surgical delivery to deep nuclei: a meta-analysis. *Mov Disord* 2011; **26**(8): 1415-21.
43. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT: Hogrefe, Verlag für Psychologie; 2000.
44. Baldo JV, Schwartz S, Wilkins D, Dronkers NF. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; **12**(6): 896-900.
45. Baldo JV, Shimamura AP. Letter and category fluency in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology* 1998; **12**(2): 259-67.
46. Schwartz S, Baldo J. Distinct patterns of word retrieval in right and left frontal lobe patients: a multidimensional perspective. *Neuropsychologia* 2001; **39**(11): 1209-17.
47. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front Psychol* 2014; **5**: 772.

48. Gonzalez-Recober C, Nevler N, Shellikeri S, et al. Comparison of category and letter fluency tasks through automated analysis. *Front Psychol* 2023; **14**: 1212793.
49. Abdel Aziz K, Khater MS, Emara T, et al. Effects of age, education, and gender on verbal fluency in healthy adult Arabic-speakers in Egypt. *Appl Neuropsychol Adult* 2017; **24**(4): 331-41.
50. Santos Nogueira D, Azevedo Reis E, Vieira A. Verbal Fluency Tasks: Effects of Age, Gender, and Education. *Folia Phoniatr Logop* 2016; **68**(3): 124-33.
51. Van der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, Jolles J. Normative data for the Animal, Profession and Letter M Naming verbal fluency tests for Dutch speaking participants and the effects of age, education, and sex. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; **12**(1): 80-9.
52. Tallberg IM, Ivachova E, Jones Tinghag K, Ostberg P. Swedish norms for word fluency tests: FAS, animals and verbs. *Scand J Psychol* 2008; **49**(5): 479-85.
53. Cavaco S, Gonçalves A, Pinto C, et al. Semantic Fluency and Phonemic Fluency: Regression-based Norms for the Portuguese Population. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2013; **28**(3): 262-71.
54. Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Meza-Cavazos S, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): normative data and equivalence of four BNT short-form versions. *Arch Clin Neuropsychol* 2014; **29**(1): 60-74.
55. Costa A, Bagoj E, Monaco M, et al. Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. *Neurol Sci* 2014; **35**(3): 365-72.
56. Hirnstein M, Stuebs J, Moè A, Hausmann M. Sex/Gender Differences in Verbal Fluency and Verbal-Episodic Memory: A Meta-Analysis. *Perspect Psychol Sci* 2023; **18**(1): 67-90.
57. Ruff RM, Light RH, Parker SB, Levin HS. Benton Controlled Oral Word Association Test: reliability and updated norms. *Arch Clin Neuropsychol* 1996; **11**(4): 329-38.
58. Herrera E, Cuetos F, Ribacoba R. Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia* 2012; **50**(14): 3636-40.
59. Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; **10**(4): 608-22.
60. Miller N, Noble E, Jones D, Burn D. Life with communication changes in Parkinson's disease. *Age Ageing* 2006; **35**(3): 235-9.
61. Hedman E, Hartelius L, Saldert C. Word-finding difficulties in Parkinson's disease: Complex verbal fluency, executive functions and other influencing factors. *Int J Lang Commun Disord* 2022; **57**(3): 565-77.
62. Benton AL, deS K, Sivan AB. Multilingual aphasia examination: AJA associates; 1994.
63. Amunts J, Camilleri JA, Eickhoff SB, et al. Comprehensive verbal fluency features predict executive function performance. *Sci Rep* 2021; **11**(1): 6929.
64. Bucur M, Papagno C. Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: A Meta-analysis of the Long-term Neuropsychological Outcomes. *Neuropsychology Review* 2023; **33**(2): 307-46.
65. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2006; **5**(7): 578-88.
66. 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**(7): 810-28.
67. Mikos A, Bowers D, Noecker AM, et al. Patient-specific analysis of the relationship between the volume of tissue activated during DBS and verbal fluency. *NeuroImage* 2011; **54**: S238-S46.
68. Wyman-Chick KA. Verbal Fluency in Parkinson's Patients with and without Bilateral Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus: A Meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2016; **22**(4): 478-85.

69. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; **7**(7): 605-14.
70. Acera M, Molano A, Tijero B, et al. Long-term impact of subthalamic stimulation on cognitive function in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurología (English Edition)* 2019; **34**(9): 573-81.
71. Tabari F, Berger JI, Flouty O, Copeland B, Greenlee JD, Johari K. Speech, voice, and language outcomes following deep brain stimulation: A systematic review. *PLoS One* 2024; **19**(5): e0302739.
72. Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, et al. Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Mov Disord* 2009; **24**(11): 1621-8.
73. Contarino MF, Daniele A, Sibilia AH, et al. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007; **78**(3): 248-52.
74. Smeding HMM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease. *Neurology* 2006; **66**(12): 1830-6.
75. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2009; **65**(5): 586-95.
76. Leimbach F, Atkinson-Clement C, Wilkinson L, Cheung C, Jahanshahi M. Dissociable effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery and acute stimulation on verbal fluency in Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2020; **388**: 112621.
77. Fagundes VC, Rieder CR, da Cruz AN, Beber BC, Portuguez MW. Deep Brain Stimulation Frequency of the Subthalamic Nucleus Affects Phonemic and Action Fluency in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* 2016; **2016**: 6760243.
78. Wojtecki L, Timmermann L, Jörgens S, et al. Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol* 2006; **63**(9): 1273-6.
79. Ehlen F, Schoenecker T, Kühn AA, Klostermann F. Differential effects of deep brain stimulation on verbal fluency. *Brain Lang* 2014; **134**: 23-33.
80. Greif TR, Askari A, Cook Maher A, Patil PG, Persad C. Anterior lead location predicts verbal fluency decline following STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2021; **92**: 36-40.
81. Le Goff F, Derrey S, Lefaucheur R, et al. Decline in verbal fluency after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a microlesion effect of the electrode trajectory? *J Parkinsons Dis* 2015; **5**(1): 95-104.
82. Wang J, Pan R, Cui Y, Wang Z, Li Q. Effects of Deep Brain Stimulation in the Subthalamic Nucleus on Neurocognitive Function in Patients With Parkinson's Disease Compared With Medical Therapy: A Meta-Analysis. *Front Neurol* 2021; **12**: 610840.
83. Wu B, Han L, Sun BM, Hu XW, Wang XP. Influence of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2014; **30**(1): 153-61.
84. Rački V, Hero M, Rožmarić G, et al. Cognitive Impact of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review. *Front Hum Neurosci* 2022; **16**: 867055.
85. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**(6): 834-9.
86. Tröster AI, Jankovic J, Tagliati M, Peichel D, Okun MS. Neuropsychological outcomes from constant current deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017; **32**(3): 433-40.
87. Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Ray-Chaudhuri K, et al. Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts. *Brain Stimul* 2018; **11**(4): 904-12.

88. Lezak MD. Neuropsychological assessment. 3rd ed. New York ; Oxford: Oxford University Press; 1995.
89. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; **23**(15): 2129-70.
90. Verbaan D, van Rooden SM, Benit CP, van Zwet EW, Marinus J, van Hilten JJ. SPES/SCOPA and MDS-UPDRS: formulas for converting scores of two motor scales in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; **17**(8): 632-4.
91. 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. *J Clin Epidemiol* 2005; **58**(7): 674-9.
92. Sauerbier A, Herberg J, Stopic V, et al. Predictors of short-term anxiety outcome in subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2024; **10**(1): 114.
93. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; **22**(13): 1901-11.
94. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; (1).
95. 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**(3): 241-8.
96. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; **67**(6): 361-70.
97. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002; **52**(2): 69-77.
98. Jost ST, Kaldenbach MA, Antonini A, et al. Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals. *Mov Disord* 2023; **38**(7): 1236-52.
99. Hemmerich, W. (2016). StatistikGuru: Rechner zur Adjustierung des α-Niveaus. Retrieved from https://statistikguru.de/rechner/adjustierung-des-alphaniveaus.html.
100. Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. Regression diagnostics: Identifying influential data and sources of collinearity: John Wiley & Sons; 2005.
101. Bouça-Machado R, Fernandes A, Ranzato C, Beneby D, Nzwalo H, Ferreira JJ. Measurement tools to assess activities of daily living in patients with Parkinson's disease: A systematic review. *Front Neurosci* 2022; **16**: 945398.
102. Machado FA, Reppold CT. The effect of deep brain stimulation on motor and cognitive symptoms of Parkinson's disease: A literature review. *Dement Neuropsychol* 2015; **9**(1): 24-31.
103. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; **362**(22): 2077-91.
104. Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long-term observation. *Mov Disord* 2009; **24**(4): 557-63.
105. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; **355**(9): 896-908.
106. Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Parkinsons Dis* 2017; **3**: 16024.
107. Eghlidos Z, Rahimian Z, Vadiee G, Jahangiri S. Effects of subthalamic deep brain stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2022; **146**(2): 115-25.
108. Frizon LA, Hogue O, Achey R, et al. Quality of Life Improvement Following Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: Development of a Prognostic Model. *Neurosurgery* 2019; **85**(3): 343-9.

109. 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 Parkinson's Disease* 2021; **7**(1): 48.
110. Couto MI, Monteiro A, Oliveira A, Lunet N, Massano J. Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Acta Med Port* 2014; **27**(3): 372-82.
111. Jahanshahi M, Leimbach F, Rawji V. Short and Long-Term Cognitive Effects of Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease and Identification of Relevant Factors. *J Parkinsons Dis* 2022; **12**(7): 2191-209.
112. Heo J-H, Lee K-M, Paek SH, et al. The effects of bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; **273**(1): 19-24.
113. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, et al. Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2018; **33**(2): 208-18.
114. Sada T, Watanabe Y, Okamura M, Hashimoto K, Hirata K. P2-61. Evaluation of verbal fluency in Parkinson's disease patients with deep brain stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2013; **124**(8): e37.
115. Watanabe Y, Sada T, Takashima R, Takano M, Tateno H, Hirata K. Evaluation of the word fluency in parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation-a pilot study. 2012 ICME International Conference on Complex Medical Engineering (CME); 2012 1-4 July 2012; 2012. p. 5-8.
116. Højlund A, Petersen MV, Sridharan KS, Østergaard K. Worsening of Verbal Fluency After Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Focused Review. *Comput Struct Biotechnol J* 2017; **15**: 68-74.
117. Cozac VV, Schwarz N, Bousleiman H, et al. The Verbal Fluency Decline After Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Is There an Influence of Age? *Mov Disord Clin Pract* 2016; **3**(1): 48-52.
118. Mameli F, Aiello EN, Ruggiero F, et al. Regression-based thresholds to detect clinical changes in verbal fluency after STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2025; **132**: 107300.
119. Marshall DF, Strutt AM, Williams AE, Simpson RK, Jankovic J, York MK. Alternating verbal fluency performance following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012; **19**(12): 1525-31.
120. Demeter G, Valálik I, Pajkossy P, et al. The effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on executive functions: impaired verbal fluency and intact updating, planning and conflict resolution in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 2017; **647**: 72-7.
121. Gironell A, Kulisevsky J, Rami L, Fortuny N, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B. Effects of pallidotomy and bilateralsubthalamic stimulation on cognitivefunction in Parkinson disease. *Journal of Neurology* 2003; **250**(8): 917-23.
122. Sisodia V, Malekzadeh A, Verwijk E, Schuurman PR, de Bie RMA, Swinnen B. Bidirectional Interplay between Deep Brain Stimulation and Cognition in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord* 2024; **39**(5): 910-5.
123. Patterson J. F-A-S Test. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, eds. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. New York, NY: Springer New York; 2011: 1024-6.
124. Atkinson-Clement C, Leimbach F, Jahanshahi M. Subthalamic Nucleus Stimulation Does Not Have Any Acute Effects on Verbal Fluency or on Speed of Word Generation in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* 2019; **2019**: 6569874.
125. Lee DJ, Drummond NM, Saha U, et al. Acute low frequency dorsal subthalamic nucleus stimulation improves verbal fluency in Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2021; **14**(4): 754-60.
126. Alhourani A, Wylie SA, Summers JE, et al. Developing Predictor Models of Postoperative Verbal Fluency After Deep Brain Stimulation Using Preoperative Neuropsychological Assessment. *Neurosurgery* 2022; **91**(2): 256-62.

127. John KD, Wylie SA, Dawant BM, et al. Deep brain stimulation effects on verbal fluency dissociated by target and active contact location. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; **8**(3): 613-22.
128. Combs HL, Folley BS, Berry DT, et al. Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* 2015; **25**(4): 439-54.
129. De Gaspari D, Siri C, Di Gioia M, et al. Clinical correlates and cognitive underpinnings of verbal fluency impairment after chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; **12**(5): 289-95.
130. Borden A, Wallon D, Lefaucheur R, et al. Does early verbal fluency decline after STN implantation predict long-term cognitive outcome after STN-DBS in Parkinson's disease? *Journal of the Neurological Sciences* 2014; **346**(1): 299-302.
131. Odekerken VJ, Boel JA, Geurtsen GJ, et al. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology* 2015; **84**(13): 1355-61.
132. Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *International Journal of Epidemiology* 2004; **34**(1): 215-20.
133. Wang L, Zhang Z, McArdle JJ, Salthouse TA. Investigating Ceiling Effects in Longitudinal Data Analysis. *Multivariate Behav Res* 2009; **43**(3): 476-96.
134. Grover T, Georgiev D, Kalliola R, et al. Effect of Low versus High Frequency Subthalamic Deep Brain Stimulation on Speech Intelligibility and Verbal Fluency in Parkinson's Disease: A Double-Blind Study. *J Parkinsons Dis* 2019; **9**(1): 141-51.
135. Busteed L, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, et al. Impact of Stimulation Frequency on Verbal Fluency Following Bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2024.
136. Cahn-Weiner DA, Boyle PA, Malloy PF. Tests of executive function predict instrumental activities of daily living in community-dwelling older individuals. *Appl Neuropsychol* 2002; **9**(3): 187-91.
137. Zhu Y, Li S, Lai H, et al. Effects of Anti-Parkinsonian Drugs on Verbal Fluency in Patients with Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. *Brain Sci* 2022; **12**(11).
138. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; **52**(5): 784-8.
139. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **69**(3): 308-12.
140. Drapier S, Raoul S, Drapier D, et al. Only physical aspects of quality of life are significantly improved by bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2005; **252**(5): 583-8.
141. Maheshwary A, Mohite D, Omole JA, Bhatti KS, Khan S. Is Deep Brain Stimulation Associated With Detrimental Effects on Cognitive Functions in Patients of Parkinson's Disease? A Systematic Review. *Cureus* 2020; **12**(8): e9688.
142. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *Journal of Neurology* 2009; **256**(8): 1321-9.
143. Testzentrale. Regensburger Wortflüssigkeits-Test. https://www.testzentrale.de/shop/regensburger-wortfluessigkeits-test.html (zuletzt abgerufen am 06.07.24).
144. Joanette Y, Goulet P, Le Dorze G. Impaired word naming in right-brain-damaged right-handers: error types and time-course analyses. *Brain Lang* 1988; **34**(1): 54-64.
145. Ruotolo I, Sellitto G, Berardi A, et al. Psychometric properties of the Parkinson's disease Questionnaire-39 and its short form Parkinson's disease Questionnaire-8: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2024; **123**: 100-17.
146. Irmen F, Horn A, Mosley P, et al. Left Prefrontal Connectivity Links Subthalamic Stimulation with Depressive Symptoms. *Ann Neurol* 2020; **87**(6): 962-75.

7. ANHANG

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologisches Präparat der Substantia nigra bei Parkinson[13] 13
Abbildung 2: Basalganglienschleife[18] 15
Abbildung 3: Therapeutisches Fenster der Levodopa-Therapie bei Parkinsonpatienten[27] 18
Abbildung 4: DBS – Anatomische Darstellung der Basalganglien und des Thalamus[15] 20
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Rekrutierung und Datenerhebung 34
Abbildung 6: Boxplot - Wortflüssigkeit bei Baseline und Follow-up (Gesamtkohorte) 39
Abbildung 7: Scatterplot - Verbal fluency auf individueller Ebene 40
Abbildung 8: Phonemische VF bei Baseline und VF-Change score (Gesamtkohorte) 50
Abbildung 9: SCOPA-ADL bei Baseline und VF-Change score (Gesamtkohorte) 50
Abbildung 10: Phonemische VF bei Baseline und VF-Change score (Cases) 52
Abbildung 11: SCOPA-ADL bei Baseline und VF-Change score (Cases) 52
Abbildung 12: ROC-Kurve zur Vorhersage einer klinisch relevanten Verschlechterung der phonemischen Wortflüssigkeit 55
Abbildung 13: Kumulative Distributionskurven der Veränderung des VF-Change scores 56

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittelwertvergleich klinische Daten BL und FU (Gesamtkohorte) 38
Tabelle 2: Mittelwertvergleich NMSS BL und FU 41
Tabelle 3: Mittelwertvergleich klinische Daten BL und FU (Cases) 42
Tabelle 4: Mittelwertvergleich NMSS BL und FU (Cases) 43
Tabelle 5: Gruppenvergleich Baseline (Cases) 44
Tabelle 6: Korrelation klinische Daten bei BL und VF-Change score 45
Tabelle 7: Korrelation NMSS bei BL und VF-Change score 46
Tabelle 8: Korrelation klinische Daten bei BL und VF-Change score (Cases) 47
Tabelle 9: Korrelation NMSS bei BL und VF-Change score (Cases) 48
Tabelle 10: Univariate ANCOVA 49
Tabelle 11: Univariate ANCOVA (Cases) 51
Tabelle 12: Multiple ANCOVA 53
Tabelle 13: Multiple ANCOVA (Cases) 54
Tabelle 14: SCOPA-M ADL Subitems 57
Tabelle 15: Korrelation Change scores 59
Tabelle 16: Korrelation Change scores (Cases) 60

8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN

Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Dissertation wurde ein Manuskript mit dem Titel „Activities of daily living predict verbal fluency outcome in subthalamic stimulation for Parkinson's disease“ zur Publikation eingereicht. Eine Submission Confirmation ist dieser Arbeit im Anhang beigefügt.