

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

**Identifizierung von Prädiktionsfaktoren für die Verbesserung der Lebensqualität
nach Tiefer Hirnstimulation beim Idiopathischen Parkinsonsyndrom**

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

vorgelegt von
Luisa Maria Weiß
aus Münster (Westf.)

promoviert am
25. April 2022

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln im Jahr 2022**

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

1. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. L. Timmermann

2. Gutachterin oder Gutachter: Professor Dr. med. J. Kuhn

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: Dr. med. Haidar Salimi Dafsari.

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

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

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den

Unterschrift:

18. März 2021

Erklärung zum eigenen Anteil an der Dissertation

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden im Rahmen einer multizentrischen Registerstudie an verschiedenen Standorten erhoben. Die an der Kölner Universitätsklinik für Neurologie akquirierten Daten wurden unter der Betreuung und Mitarbeit von Herrn Dr. Haidar Salimi Dafsari von mir und weiteren DoktorandInnen, beziehungsweise MitarbeiterInnen der Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen und Tiefe Hirnstimulation erhoben. Dies beinhaltete die Rekrutierung, Befragung und Untersuchung der Studienteilnehmenden.

Die in der Arbeit beschriebenen statistischen Auswertungen sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Dr. Haidar Salimi Dafsari von mir selbst durchgeführt worden.

Die operative Therapie (Tiefe Hirnstimulation) der Kölner PatientInnen erfolgte in der Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie der Universitätsklinik Köln.

Das in der Arbeit vorgestellte Paper wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Haidar Salimi Dafsari im Rahmen einer geteilten Erstautorenschaft erstellt und publiziert.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei einigen Personen bedanken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre:

Zuerst geht mein Dank an Dr. Haidar Dafsari, der maßgeblich an der Konzeption und Durchführung unserer Untersuchungen, der Publikation des Papers und durch konstruktive Anregungen und Ideen an dieser Doktorarbeit beteiligt war.

Weiterhin danke ich Professor Lars Timmermann als meinem Doktorvater, sowie den MitarbeiterInnen und DoktorandInnen der Arbeitsgruppen Bewegungsstörungen und Tiefe Hirnstimulation und Bewegungsstörungen und Kognition für die gute Zusammenarbeit.

Meiner Familie und FreundInnen möchte ich für gute Ideen, Ratschläge und Motivation danken, ganz besonders Renate Weiß, Alexander Klenk und Dr. Karoline Schweer für das gründliche Korrekturlesen.

Inhalt

1. Einleitung.....	6
1.1. Aufbau der Arbeit.....	6
1.2. Das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS)	6
1.2.1. Epidemiologie	6
1.2.2. Symptomatik.....	7
1.2.3. Pathogenese/Pathophysiologie.....	10
1.2.4. Therapie.....	11
1.3. Vorstellung des Papers und aktuelle Studienlage.....	16
1.3.1. Fragestellung und Hypothese.....	16
1.3.2. Prädiktoren der postoperativen Behandlungsergebnisse der Lebensqualität.....	16
2. <i>Short-term quality of life after subthalamic stimulation depends on non-motor symptoms in Parkinson's disease</i> , in: Brain Simulation 11 (2018) 867-874.....	18
3. Diskussion.....	26
3.1. Prädiktionsfaktoren.....	26
3.1.1. Zusammenfassung.....	26
3.1.2. Nicht-motorische Symptome als Prädiktoren	27
3.1.3. Präoperative Lebensqualität als Prädiktor	30
3.1.4. Parameter ohne prädiktiven Charakter.....	31
3.1.5. Demographische Faktoren als Prädiktoren	32
3.2. Limitationen	33
3.3. Fazit	34
4. Zusammenfassung.....	36
Literaturverzeichnis.....	37
Lebenslauf	44

1. Einleitung

1.1. Aufbau der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine kumulative Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades (Dr. med.).

Zentraler Teil der Arbeit ist ein wissenschaftlicher Beitrag, den die Autorin im Rahmen einer geteilten Erstautorenschaft verfasst und publiziert hat. Es handelt sich um das Paper

„Short-term quality of life after subthalamic stimulation depends on non-motor symptoms in Parkinson’s disease“

welches 2018 in der Zeitschrift “Brain Stimulation” veröffentlicht wurde. Vorweg werden das Idiopathische Parkinson-Syndrom und die Tiefe Hirnstimulation erläutert und der Beitrag in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet. In der abschließenden Diskussion werden die Ergebnisse, die im Journal veröffentlicht wurden, kritisch erörtert.

1.2. Das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS)

1.2.1. Epidemiologie

Das IPS ist heutzutage die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. In Industriestaaten sind etwa 0,3% und bei den über 60-Jährigen 1% der Gesamtbevölkerung betroffen, denn die Prävalenz der Krankheit steigt mit fortschreitendem Alter an. Viele Studien weisen darauf hin, dass Männer tendenziell häufiger und auch früher betroffen sind als Frauen.

Ein großer Teil der epidemiologischen Forschung beschäftigt sich damit, welche Faktoren das Auftreten eines IPS begünstigen oder verhindern können. Bis heute konnten allerdings nur ein höheres Alter als Risikofaktor und die protektive Wirkung vom Zigarettenrauchen auf die Entwicklung der Krankheit sicher nachgewiesen werden. Regelmäßiger Koffein- und Alkoholkonsum sowie die Aufnahme bestimmter Vitamine oder Antioxidantien werden ebenfalls als protektive Faktoren diskutiert, während es Hinweise darauf gibt, dass der Kontakt zu manchen Insektiziden und Herbiziden sowie Schwermetallen das Auftreten eines IPS begünstigt.

Im Moment wird davon ausgegangen, dass das IPS ein Resultat aus Umweltfaktoren und genetischen Komponenten ist. Welche der Letzteren inwiefern verantwortlich sind, ist zu großen Teilen noch unklar und wird intensiv beforscht.

Fest steht, dass die mittlere Lebenserwartung bei IPS-PatientInnen verkürzt ist. Hierbei scheint insbesondere die Entwicklung einer Demenz prognostisch ungünstig zu sein (de Lau, Lonneke M L und Breteler 2006; Pringsheim et al. 2014).

1.2.2. Symptomatik

Motorik und Diagnostik

Das Krankheitsbild des IPS (Syn: Morbus Parkinson, Schüttellähmung, Parkinson's Disease) wurde 1817 erstmals von dem Londoner Arzt James Parkinson in seinem Artikel „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben (Lewis 2012). Damals hatte er bereits einige der Leitsymptome der Erkrankung, wie den Ruhetremor oder die typische vornübergebeugte Körperhaltung, als bezeichnend erkannt. Heute definiert man das IPS als das gemeinsame Auftreten von Bradykinese (Bewegungsarmut) mit einem der drei weiteren motorischen Kardinalsymptome Rigor (Muskelsteifheit), Ruhetremor (Zittern) oder posturaler Instabilität (Störung der Stellreflexe und mangelnde Stabilität der aufrechten Haltung). Der Verlauf der Erkrankung ist progredient und beginnt häufig unilateral, wobei die betroffene Seite meist auch weiterhin stärker eingeschränkt bleibt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016).

Bei einer möglichen IPS-Diagnose müssen einige Differenzialdiagnosen und Umstände, die ähnliche Symptome auslösen können, ausgeschlossen werden. Dazu gehören beispielsweise Schlaganfälle im Bereich der Basalganglien und Kopfverletzungen sowie Enzephalitiden, eine Behandlung mit antidopaminergen Medikamenten wie Neuroleptika, psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen oder ein essentieller Tremor. Außerdem ist das Ansprechen der motorischen Symptome auf L-Dopa ein wichtiges Diagnosekriterium beim IPS (Hughes et al. 1992).

Die Bradykinese äußert sich vor allem in der Einschränkung und Verlangsamung von Willkürbewegungen und deren Initiierung. Diese wirken sich auf das Gangbild, grob- und feinmotorische Bewegungen sowie Sprache, Mimik und den Schluckakt aus. Bei repetitiven Bewegungen nehmen Geschwindigkeit und Amplitude nach kurzer Zeit ab. Typischerweise ist auch die Handschrift der PatientInnen verkleinert und häufig unleserlich. Die Körperhaltung beim IPS ist leicht nach vorne gebeugt mit Flexion der großen Gelenke. Die Schrittlänge ist verkürzt und das Mitschwingen der Arme beim Gehen vermindert bis nicht vorhanden. Ein häufiges Problem ist außerdem das sogenannte „Freezing of gait“, bei dem die Initiierung von Bewegungen gestört ist. Die Betroffenen haben insbesondere beim Laufen und Wenden sowie

auch bei anderen Willkürbewegungen das Gefühl, in der Bewegung „stecken zu bleiben“, da sie diese tatsächlich für kurze Zeit nicht ausführen können.

Der Rigor ist die Folge einer Zunahme des extrapyramidalen Tonus. Insbesondere bei der passiven Bewegung der Extremitäten oder des Kopfes ist ein verstärkter, zäher Widerstand zu spüren. In Verbindung mit einem Tremor kann es zum sogenannten Zahnradphänomen kommen. Eine Extremität lässt sich in dem Fall nur sakkadenartig passiv bewegen, obwohl kein bewusster Widerstand geleistet wird.

Der typische „Parkinson-Tremor“ ist ein regelmäßiger, distal betonter und bei Willkürbewegungen oftmals abnehmender Ruhetremor mit einer Frequenz von etwa 6/s, wobei die Finger häufig kleine Drehbewegungen ausführen („Pillendreher-Tremor“). Bei manchen Erkrankten findet man allerdings auch Halte- oder Aktionstremoren. Das Auftreten und die Ausprägung eines Tremors bei IPS-PatientInnen sind individuell sehr verschieden.

Die posturale Instabilität zeigt sich als Schwierigkeit, das Gleichgewicht zu halten, wenn Betroffene beispielsweise stolpern oder in der Untersuchung leicht nach vorne oder hinten gestoßen werden. Durch den Ausfall der Haltungsreflexe müssen die PatientInnen Ausfallschritte machen oder stürzen.

Im Hinblick auf die motorischen Symptome können PatientInnen mit IPS der akinetisch-rigiden, der Äquivalenz- oder der Tremordominanz-Verlaufsform zugeordnet werden, je nach Ausprägung der verschiedenen Symptome (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2016; Mattle und Mumenthaler 2013; Nemanich und Earhart 2016).

Nicht-motorische Symptome (NMS)

Ein weiterer wichtiger Aspekt des IPS ist die Vielzahl von nicht-motorischen Symptomen, welche bei den PatientInnen in unterschiedlichster Ausprägung auftreten können. Häufig werden diese früher als die motorischen Probleme wahrgenommen, dann aber falsch interpretiert und verzögern damit oft die eigentliche Diagnose (O'Sullivan et al. 2008). REM-Schlafstörungen, Obstipationen und Riechstörungen können sogar als prämotorische Prädiktoren für ein IPS fungieren (Chaudhuri et al. 2006).

Insbesondere Störungen des autonomen Nervensystems führen in vielen Fällen zu nicht-motorischen Symptomen: Es kommt zu orthostatischen Problemen mit arterieller Hypotonie, damit einhergehend zu Sehstörungen oder Schwindel bis hin zu Synkopen. Auch der Gastrointestinaltrakt kann betroffen sein, was zu einer Verlangsamung der an der Verdauung

beteiligten Prozesse führt. Es resultieren Völlegefühl, Übelkeit und Obstipation (Sveinbjornsdottir 2016). Durch eine Hyperaktivität des Musculus detrusor vesicae leiden viele PatientInnen an vermehrtem Harndrang bis hin zur Dranginkontinenz, Pollakisurie und Nykturie. Außerdem sind sexuelle Funktionsstörungen wie Libidoverlust bei beiden Geschlechtern und erektile Dysfunktion bei Männern häufig (Sakakibara et al. 2011). Weitere autonome Funktionsstörungen beim IPS umfassen vermehrtes Schwitzen, eine verminderte Speichelsekretion (trotzdem leiden viele PatientInnen vor allem in fortgeschrittenen Stadien an einem Herauslaufen von Speichel aus dem Mund) und das Auftreten eines seborrhoischen Ekzems (Sveinbjornsdottir 2016).

Zum Spektrum der nicht-motorischen Symptome beim IPS gehören weiterhin einige neuropsychiatrische Störungen. Etwa ein Drittel der Betroffenen leidet an psychotischen Symptomen. Am häufigsten finden sich unter ihnen Halluzinationen, die meistens optischer Natur, in selteneren Fällen auch auditorisch, olfaktorisch oder taktil sind. Obwohl diese anfangs von den meisten PatientInnen als nicht-real erkannt werden, können sich mit Fortschreiten der Krankheit ernstere psychotische Symptome wie paranoider Wahn oder Agitiertheit entwickeln. In diesen Fällen wird auch das direkte Umfeld der Erkrankten stark beeinträchtigt (Thanvi et al. 2005).

Das Entwickeln von kognitiven Störungen bis hin zur Demenz gehört ebenfalls zu den nicht-motorischen Komplikationen des IPS. Ab den frühen Krankheitsstadien zeigen sich häufig Probleme beim Initiieren und Planen von Handlungen sowie bei visuospatialen Fähigkeiten, der Wortflüssigkeit und dem Gedächtnis. Diese Symptome aggravierern mit der Zeit und können sich zur manifesten Demenz steigern (Williams-Gray et al. 2006).

Wohl die häufigsten neuropsychiatrischen Symptome bei IPS-PatientInnen sind Depressionen und Angststörungen. Letztere treten als Panikstörungen, generalisierte Angststörungen oder spezifische Phobien auf. Viele Betroffene erleben Freudlosigkeit und eine verflachte Stimmungslage. Weiterhin zählen Apathie, chronische Müdigkeit und Konzentrationsstörungen zum neuropsychiatrischen Symptomspektrum des IPS (Chaudhuri et al. 2006).

Ein großer Teil der vom IPS Betroffenen leidet unter Schlafproblemen. Vor allem das Ein- und Durchschlafen ist erschwert, was sich auch aus weiteren Symptomen wie Nykturie, nächtlichem Tremor, Depression oder der motorischen Symptomatik erklärt (Lees et al. 1988). Sehr belastend sind auch Schlafstörungen der REM-Schlafphase, bei denen die PatientInnen im Schlaf extrem unruhig sind oder sogar um sich schlagen und treten. Beim IPS tritt auch das sogenannte Restless-legs-Syndrom häufiger auf, bei dem nachts oder in Ruhe ein starker Be-

wegungsdrang in den Beinen verspürt wird, der nur durch Aufstehen und Herumlaufen gelindert werden kann. Wenig verwunderlich ist, dass viele Betroffene in Folge ihrer Schlafprobleme auch an starker Tagesmüdigkeit leiden. Teils kommt es zum unwillkürlichen Einschlafen im Alltag (Mehta et al. 2008).

Weiterhin kommt es beim IPS nicht selten zu Riechstörungen oder anderen sensorischen Problemen, wie Parästhesien oder Schmerzen (Sveinbjornsdottir 2016). Letztere betreffen etwa 40% der PatientInnen und werden durch verschiedene Pathomechanismen ausgelöst, beispielsweise einerseits durch primäre Veränderungen des ZNS durch die Erkrankung selbst und andererseits durch Folgeerscheinungen wie einer eingeschränkten Bewegungsfähigkeit oder Dystonien. Grob kann man zwischen muskuloskeletalem, radikulärem, dystonie- oder akathisie-bedingtem und primär-zentralem Schmerz unterscheiden (Ford 2010). Die Betroffenen sind in ihrer Alltagsbewältigung und Lebensqualität durch Schmerzen häufig eingeschränkt (Broen et al. 2012).

Insgesamt stellt das nicht-motorische Symptomspektrum des IPS also einen erheblichen Teil der Belastungen und Behinderungen dar, unter denen die PatientInnen im Alltag leiden. Es konnte gezeigt werden, dass sich diese direkt negativ auf die Lebensqualität der PatientInnen auswirken (Prakash et al. 2016; Santos-Garcia und La Fuente-Fernandez 2013).

Erst in den letzten 10 bis 15 Jahren rückten die NMS in den Fokus der Forschungsgruppen, nachdem bis dahin meist die motorische Komponente der Erkrankung im Vordergrund stand. Es wurde schnell deutlich, dass die NMS für viele Betroffene eine mindestens genauso hohe Beeinträchtigung im täglichen Leben darstellen wie die motorischen Symptome und dass sie von Behandelnden häufig übersehen wurden (Chaudhuri et al. 2010).

1.2.3. Pathogenese/Pathophysiologie

Auch nach heutigem Wissens- und Forschungsstand ist die konkrete Ätiologie und Pathogenese des IPS nicht gänzlich verstanden. Gesichert ist, dass es sich um eine neurodegenerative Erkrankung handelt, die ausschließlich das Nervensystem befällt. Betroffen ist allerdings nicht nur das zentrale, sondern auch das enterische und periphere Nervensystem, wo die Schädigungen von wenigen bestimmten Neuronen ausgehen und sich von dort aus ausbreiten. Die eigentliche Störung in den Nervenzellen beruht auf der Bildung von pathologischen Proteinaggregaten innerhalb dieser. Das neuronale Protein α -Synuclein bildet dort entweder die kugelförmigen Lewy-Körper im Zelleib oder fadenförmige Lewy-Neurite in den axonalen Nervenbestandteilen, was zu Funktionsverlust und eventuell frühzeitigem Zelltod führt. Diese

sogenannte Lewy-Pathologie findet sich ausschließlich beim IPS und der Lewy-Body-Demenz (Braak und Del Tredici 2008).

Motorische Symptome zeigen sich allerdings erst, wenn die neuronalen Schädigungen schon weit fortgeschritten sind und mehr als die Hälfte aller dopaminbildenden Neurone der Substantia nigra erfasst haben (Fearnley und Lees 1991). Ein großer Teil der IPS-Forschung befasst sich mit der Fragestellung, wie man PatientInnen in einem frühen Stadium der Erkrankung diagnostizieren und dadurch frühzeitig behandeln kann, auch wenn es noch nicht zu Einschränkungen gekommen ist. Da man als Prädilektionsstellen für den Ausgang der Ansammlung von pathologischen Einschlusskörpern in Neuronen schleimhautnahe Nervenstrukturen wie den Bulbus olfactorius oder enterische Plexus identifizieren konnte, wird vermutet, dass ein bisher unbekanntes Pathogen aus der Umwelt das IPS auslöst. (Braak und Del Tredici 2008).

1.2.4. Therapie

Medikamentöse Therapie

Da die Ursachen des IPS bis heute nicht vollständig verstanden sind, bleibt es bisweilen bei einer rein symptomatischen Therapie. Bis in die 1970er Jahre gab es ausschließlich Therapieansätze mit Anticholinergika, die allerdings nur einen Tremor zu behandeln vermochten und außerdem - verglichen zu späteren dopaminergen Medikamenten - nebenwirkungsreicher waren. Die Entdeckung, dass es den IPS-PatientInnen an Dopamin fehlt und eine Substitution eben jenes Botenstoffes Linderung verschaffen könnte, revolutionierte die IPS-Therapie. Verabreicht wird seitdem L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (kurz Levo- oder L-Dopa), das eine Vorstufe des Dopamins darstellt, also ein sogenanntes Prodrug ist. Bis heute ist L-Dopa einer der Hauptpfeiler der medikamentösen Therapie (Ludin 2001).

Im Gegensatz zum Dopamin kann L-Dopa die Blut-Hirn-Schranke überwinden und so seine Zielstrukturen, die Basalganglien, erreichen. Dort wird es von dopaminergen Nervenendigungen zu Dopamin decarboxyliert und gespeichert. Um einen verfrühten Abbau des L-Dopas in der Peripherie und somit eine Wirkungsminderung zu vermeiden, wird L-Dopa ausschließlich gemeinsam mit einem Decarboxylasehemmer (zum Beispiel Benserazid oder Carbidopa) gegeben. Außerdem inhibieren die Catecholamin-O-Methyltransferase-(COMT)-Hemmer (Tolcapon oder Entacapon) einen weiteren potenziellen Abbauweg des L-Dopas und können zusätzlich eingesetzt werden. L-Dopa wirkt sehr verlässlich auf Akinese und Rigor und in vielen Fällen auch auf den Tremor.

Problematisch sind die durch das Medikament ausgelösten Nebenwirkungen: Es können sich unter anderem Übelkeit und andere Verdauungsstörungen, orthostatische Symptome und ernsthafte psychiatrische Symptome wie Impulskontrollstörungen oder Halluzinationen entwickeln. Diese Symptome sind reversibel und nehmen teilweise spontan ab (Übelkeit), teilweise können sie symptomatisch behandelt werden (Halluzinationen durch Clozapin oder Quetiapin) oder verringern sich sonst auch nach Absetzen des L-Dopas (Impulskontrollstörungen). Bei langfristiger Anwendung hoher Dosen von L-Dopa (>3 mg/kg Körpergewicht) treten Dyskinesien und motorische Wirkfluktuationen auf („On-Off-Symptomatik“) (Stocchi et al. 2010). Diese motorischen Komplikationen sind schwer zu kontrollieren. Häufig wird dann versucht, einen konstanteren Plasmaspiegel des L-Dopas zu erreichen, indem durch eine Fraktionierung der Medikamente kleinere Medikamentendosen auf mehr Einnahmezeiten am Tag aufgeteilt werden. In fortgeschrittenen Stadien müssen manche Betroffene in Abständen von nur wenigen Stunden ihre Tabletten einnehmen, was aufgrund einer Konkurrenz zwischen der Resorption von L-dopa und aromatischen Aminosäuren im Duodenum und oberen Jejunum dazu führt, dass die PatientInnen ihre Medikamenteneinnahmen und Nahrungsaufnahme sehr genau planen und sich streng an diesen Takt halten müssen. Der 2016 in Deutschland zugelassene COMT-Hemmer Opicapon wird immer häufiger erfolgreich zur Stabilisierung von Wirkfluktuationen eingesetzt (Reichmann et al. 2020).

Daneben gibt es eine Reihe weiterer Medikamente gegen das IPS. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Gruppe der Dopaminagonisten, welche häufig in frühen Krankheitsstadien als Monotherapie eingesetzt werden. Die Langzeitkomplikationen durch L-Dopa-Therapie können so reduziert werden. Obwohl sie schwächer wirken als der Dopaminvorläufer, haben sie durch die längere Halbwertszeit einen Vorteil und werden außerdem als Neuroprotektoren diskutiert. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, periphere Ödeme, Schläfrigkeit bis hin zu Schlafattacken, exogene Psychosen und kardiovaskuläre Komplikationen. Die wichtigsten Vertreter der Dopaminagonisten sind Apomorphin (nur intracutan applizierbar), Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin (transdermal über Pflaster applizierbar) (Antonini et al. 2009; Mattle und Mumenthaler 2013).

Weitere etablierte Substanzen in der IPS-Therapie sind die NMDA-Antagonisten Amantadin, welches sich auch positiv auf Stimmung und Kognition auswirken soll, und Budipin, welches insbesondere einen Tremor effektiv behandeln kann (Ory-Magne et al. 2014; Reichmann 2006; Prakash et al. 2016).

Die beiden Monoaminoxidase-B-Hemmer Rasagilin und Selegilin wirken symptomatisch dopaminerg und haben außerdem eine antidepressive Komponente. Für beide Substanzen

wird eine neuroprotektive, beziehungsweise krankheitsmodifizierende Wirkung diskutiert, die aber noch nicht sicher nachgewiesen werden konnte (Jost 2015). Am ehesten zu den MAO-B-Hemmern zählen kann man das 2015 zugelassene Safinamid. Es vereint eine reversible MAO-B-Hemmung und die Modulation der Glutamatausschüttung bei geringer Nebenwirkungsrate (Müller 2015).

Trotz intensiver Forschung hat es in den letzten Jahrzehnten nur wenige Neuentdeckungen in der medikamentösen IPS-Therapie gegeben. Untersucht werden unter anderem neue retardierte Formen von L-Dopa und innovative Darreichungsformen wie inhalatives oder über eine Subcutanpumpe verabreichtes L-Dopa (Rascol et al. 2015).

Die oben aufgeführten nicht-motorischen Symptome des IPS sprechen nur selten ausreichend auf eine dopaminerge Therapie an, es sei denn, sie werden von motorischen Problemen ausgelöst oder verstärkt. In den meisten Fällen muss also darüber hinaus je nach Symptom noch weiter therapiert werden, zum Beispiel mit Antiemetika, Antidepressiva, Neuroleptika etc. Hierbei muss vor allem auf Wechselwirkungen oder synergistische Effekte achtgegeben werden (Müller 2015).

Wie Betroffene medikamentös behandelt werden, hängt von verschiedenen Faktoren wie dem Alter, Begleiterkrankungen, der Erkrankungsdauer und –ausprägung ab. Wichtig ist außerdem eine regelmäßige Neubewertung der Symptome und der Progression des IPS, um die Medikation rechtzeitig und sinnvoll umzustellen (Müller 2015; Schapira und Obeso 2006).

In weit fortgeschrittenen Krankheitsphasen, in denen die motorischen Komplikationen dominieren, stehen invasive Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Behandlungsmöglichkeit ist in solchen Fällen die intrajejunale Verabreichung von L-Dopa über eine Medikamentenpumpe, die über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde dauerhaft und gleichmäßiger erfolgen kann (Sudmeyer et al. 2016; Nonnekes et al. 2016; Jost 2015). Als Dopaminagonist kann auch Apomorphin subcutan infundiert werden, was zu einer Verbesserung der motorischen und nicht-motorischen Symptome führt (Martinez-Martin et al. 2015; Dafsari et al. 2019; Katzenschlager et al. 2018). Als dritte invasive Therapieoption steht die Tiefe Hirnstimulation (THS) zur Verfügung, die im nächsten Abschnitt erläutert wird.

Tiefe Hirnstimulation

Die Tiefe Hirnstimulation ist eine sichere und gut etablierte chirurgische Therapieoption des fortgeschrittenen IPS (Deuschl et al. 2006; Schuepbach et al. 2013). Am häufigsten werden

heutzutage der Nucleus subthalamicus oder der Globus pallidus internus zur Behandlung des IPS stimuliert (Müller 2015).

Bei den mehrstündigen, neurochirurgischen Operationen sind die Erfahrung des Operierenden sowie die präoperative Bildgebung für einen erfolgreichen Eingriff entscheidend. Die Operationen werden anhand präoperativ angefertigter MRT-Bilder des Gehirns geplant. Intraoperativ wird der Kopf der PatientInnen in einen stereotaktischen Ring eingefasst, sodass die Umsetzung der OP-Planung millimetergenau erfolgen kann.

Die Lage der eingebrachten Elektroden wird intraoperativ mit elektrophysiologischen Ableitungen kontrolliert. Vor der endgültigen Platzierung der Elektroden wird mit einer Testelektrode stimuliert und am wachen Patienten geprüft, welche Auswirkungen die Stimulation auf die motorischen Symptome hat und ob unerwünschte Nebenwirkungen wie eine stimulations-induzierte Dysarthrie, tetanische Kontraktionen, Doppelbilder oder neuropsychiatrische Symptome auftreten. Die Elektroden sind über Kabel subcutan mit dem eigentlichen Generator verbunden, welcher anschließend subclaviculär oder abdominell implantiert wird (Volkmann et al. 2016).

Um eine optimale Wirkung zu erzielen, bedarf es in der Anfangszeit meist einiger Veränderungen an der Stimulation, bis eine zufriedenstellende Einstellung gefunden ist. In den ersten postoperativen Tagen lässt sich ein sogenannter „Setzeffekt“, also eine Kontrolle der motorischen Symptome bei noch ausgeschalteter THS, beobachten. Da dieser Setzeffekt abnimmt, sind sukzessive Erhöhungen der Stimulationsparameter erforderlich. In manchen Fällen können den PatientInnen Freigrenzen einprogrammiert werden, innerhalb derer sie selbst die Einstellungen verändern können (Itakura 2015; Marks 2015).

Wie genau die symptomlindernde Wirkung der Tiefen Hirnstimulation zustande kommt, ist noch nicht abschließend erklärt und stützt sich momentan auf mehrere Hypothesen: Einerseits gibt es verschiedene Hinweise darauf, dass die Stimulation lokal zu einer Abnahme der neuronalen Aktivität führt, etwa durch die Inhibierung von Depolarisationen und einem stimulationsbedingten Mangel an Neurotransmittern. Dies hätte eine Regulierung der beim IPS pathologisch veränderten Reizweiterleitung zur Folge. Andererseits ist auch eine durch die THS induzierte Aktivierung von Neuronen und deren Axone plausibel. Die THS scheint sich weiterhin auf die Aktivität von den an der Basalganglienschleife beteiligten Neurotransmittern auszuwirken und so die pathologische Netzwerkaktivität zu normalisieren. Man geht davon aus, dass eine Kombination der Effekte auf das Neuron und seine Umgebung, auf die Basalganglienschleifen sowie auf die beteiligten Neurotransmitter die krankheitsmodulierende

Wirkung der THS ausmacht. (Itakura 2015; Marks 2015; Chiken und Nambu 2016; McIntyre et al. 2004).

Eine THS des Nucleus subthalamicus bei IPS-PatientInnen vermag alle motorischen Symptome, die auch auf eine L-Dopa-Therapie ansprechen, zu verringern. Auch einige nicht-motorische Beeinträchtigungen wie Miktionsstörungen, gastrointestinale Symptome, Riechstörungen, Schmerzen, Ängstlichkeit und depressive Stimmungslage sprechen gut auf die Stimulation an (Krack et al. 2003; Deuschl et al. 2006; Dafsari et al. 2016). Insgesamt kann die Lebensqualität deutlich verbessert werden (Deuschl et al. 2006).

Neben seltenen, direkt operations-assoziierten Komplikationen, wie beispielsweise Blutungen oder Infektionen, gibt es wenige Nebenwirkungen durch die eigentliche Stimulation. Gesichert ist eine Einschränkung der Wortflüssigkeit, diskutiert werden außerdem postoperative Depressionen mit Neigung zum Suizid und stimulations-induzierte Dyskinesien (Benabid et al. 2009; Marks 2015).

Ein sehr wichtiger Aspekt bei der THS-Behandlung ist außerdem die Auswahl der PatientInnen, da nicht alle grundsätzlich für diese Art der Therapie geeignet sind. Momentan werden vorrangig Erkrankte operiert, die unter starken motorischen Fluktuationen leiden, welche medikamentös nicht oder nur unzureichend zu behandeln sind. Starke und mitunter schmerzhaft Dyskinesien indizieren ebenfalls eine THS. Auch ein medikamentös therapierefraktärer Tremor kann mit der THS behandelt werden (Marks 2015).

Gründliche Voruntersuchungen sind in dieser Hinsicht unabdingbar und sparen im Zweifelsfall Kosten und Enttäuschungen bei den PatientInnen. So ist für einige Symptome bekannt, dass sie sich kaum oder gar nicht durch eine THS verbessern, wie beispielsweise eine Dysarthrie, Schluckstörungen oder axiale motorische Symptome wie Gangstörungen oder Störungen der Körperhaltung.

Weiterhin wird die Operationsindikation bei PatientInnen mit demenziellen oder psychiatrischen Komorbiditäten sehr zurückhaltend gestellt, wenn diese Symptome nicht etwa durch die dopaminerge Therapie verursacht werden und deshalb eine THS Besserung verspricht.

Für die PatientInnen ist der Eingriff häufig mit großen Hoffnungen, aber auch Ängsten besetzt und kann ein bedeutendes Lebensereignis darstellen, weswegen eine psycho-soziale Betreuung prä- und postoperativ von größter Bedeutung ist (Meyer et al. 2013; Racine et al. 2015).

1.3. Vorstellung des Papers und aktuelle Studienlage

1.3.1. Fragestellung und Hypothese

Viele Studien haben sich bis heute mit den Auswirkungen der THS auf das IPS beschäftigt und positive Effekte auf motorische sowie nicht-motorische Symptome feststellen können (Dafsari et al. 2016; Krack et al. 2003). Auch eine signifikante Zunahme der Lebensqualität wurde auf Gruppenebene nachgewiesen (Deuschl et al. 2006). Umso erstaunlicher ist es, dass bei genauerer Betrachtung individueller Operationsergebnisse von PatientInnen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle zu verzeichnen war (Daniels et al. 2011; Floden et al. 2014). Es stellt sich also die Frage, wovon die Veränderung der Lebensqualität nach THS abhängt und warum es so große interindividuelle Unterschiede gibt. In der in dieser Arbeit vorgestellten Studie sollte herausgefunden werden, ob sich die Verbesserung der Lebensqualität nach operativer Therapie des IPS anhand bestimmter Faktoren vorhersagen lässt.

Da wir bereits wissen, dass insbesondere nicht-motorische Symptome der Erkrankung einen Einfluss auf die Lebensqualität haben (Santos-Garcia und La Fuente-Fernandez 2013), stellten wir die Hypothese auf, dass eben diese als prädiktive Faktoren für das Outcome nach subthalamischer THS bei PatientInnen mit IPS fungieren können.

1.3.2. Prädiktoren der postoperativen Behandlungsergebnisse der Lebensqualität

Bisherige Studien, die sich mit der Prädiktion postoperativer Behandlungsergebnisse beschäftigt haben, konnten folgende Faktoren identifizieren:

- Bereits 2011 beschäftigte sich eine Kieler Forschungsgruppe mit der Frage, welche präoperativen Faktoren den Erfolg einer THS, im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität, voraussagen können. Sie konnten dabei die kumulative Off-Zeit der PatientInnen vor der Operation, also einen Faktor aus dem motorischen Symptomenspektrum als Prädiktor identifizieren (Daniels et al. 2011).
- In einer weiteren Studie wurde außerdem eine Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten als negativer Prädiktor für eine Verbesserung der Lebensqualität erkannt (Witt et al. 2011). Eine US-amerikanische Forschungsgruppe verfolgte 2014 einen ähnlichen Ansatz und legte dort bereits den Fokus auf die nicht-motorischen Symptome als potenzielle prädiktive Faktoren. Hier hatten die präoperative Lebensqualität, depressive Stimmung und die Gedächtnisleistung vorhersagenden Wert (Floden et al. 2014).

- Eine spanische Gruppe konnte 2016 ebenfalls einen prädiktiven Zusammenhang zwischen der präoperativen Lebensqualität und deren postoperativer Verbesserung im langfristigen Verlauf nach THS beim IPS zeigen (Lezcano et al. 2016).

Da nicht-motorische Symptome stärker mit der Lebensqualität korrelieren als motorische Symptome, haben wir in der vorliegenden Arbeit erstmals eine große Bandbreite nicht-motorischer Prädiktoren der Behandlungsergebnisse untersucht.

2. Short-term quality of life after subthalamic stimulation depends on non-motor symptoms in Parkinson's disease, in: Brain Stimulation 11 (2018) 867-874

Brain Stimulation 11 (2018) 867–874



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

journal homepage: <http://www.journals.elsevier.com/brain-stimulation>

Short-term quality of life after subthalamic stimulation depends on non-motor symptoms in Parkinson's disease



Haidar Salimi Dafsari ^{a, b, *, 1, 2}, Luisa Weiß ^{a, 1}, Monty Silverdale ^c, Alexandra Rizos ^b, Prashanth Reddy ^b, Keyoumars Ashkan ^b, Julian Evans ^c, Paul Reker ^a, Jan Niklas Petry-Schmelzer ^a, Michael Samuel ^b, Veerle Visser-Vandewalle ^d, Angelo Antonini ^e, Pablo Martinez-Martin ^f, K. Ray-Chaudhuri ^{b, g}, Lars Timmermann ^h, On behalf of EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group

^a Department of Neurology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

^b National Parkinson Foundation International Centre of Excellence, King's College Hospital, London, United Kingdom

^c Department of Neurology and Neurosurgery, Salford Royal NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, United Kingdom

^d Department of Stereotaxy and Functional Neurosurgery, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

^e Department of Neurology, IRCCS, San Camillo, Venice, Italy

^f National Center of Epidemiology and CIBERNED, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

^g Department of Basic and Clinical Neurosciences, King's College, London, United Kingdom

^h Department of Neurology, University Hospital Giessen and Marburg, Campus Marburg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 September 2017

Received in revised form

6 February 2018

Accepted 22 February 2018

Available online 24 February 2018

Keywords:

Deep brain stimulation

Subthalamic nucleus

Non motor symptoms

Parkinson's Disease Questionnaire

ABSTRACT

Background: Subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) improves quality of life (QoL), motor, and non-motor symptoms (NMS) in advanced Parkinson's disease (PD). However, considerable inter-individual variability has been observed for QoL outcome.

Hypothesis: We hypothesized that demographic and preoperative NMS characteristics can predict postoperative QoL outcome.

Methods: In this ongoing, prospective, multicenter study (Cologne, Manchester, London) including 88 patients, we collected the following scales preoperatively and on follow-up 6 months postoperatively: PDQuestionnaire-8 (PDQ-8), NMSScale (NMSS), NMSQuestionnaire (NMSQ), Scales for Outcomes in PD (SCOPA)-motor examination, -complications, and -activities of daily living, levodopa equivalent daily dose. We dichotomized patients into "QoL responders"/"non-responders" and screened for factors associated with QoL improvement with (1) Spearman-correlations between baseline test scores and QoL improvement, (2) step-wise linear regressions with baseline test scores as independent and QoL improvement as dependent variables, (3) logistic regressions using aforementioned "responders/non-responders" as dependent variable.

Results: All outcomes improved significantly on follow-up. However, approximately 44% of patients were categorized as "QoL non-responders". Spearman-correlations, linear and logistic regression analyses were significant for NMSS and NMSQ but not for SCOPA-motor examination. Post-hoc, we identified specific NMS (flat moods, difficulties experiencing pleasure, pain, bladder voiding) as significant contributors to QoL outcome.

Conclusions: Our results provide evidence that QoL improvement after STN-DBS depends on preoperative NMS characteristics. These findings are important in the advising and selection of individuals for DBS therapy. Future studies investigating motor and non-motor PD clusters may enable stratifying QoL outcomes and help predict patients' individual prospects of benefiting from DBS.

© 2018 Published by Elsevier Inc.

* Corresponding author. Department of Neurology, University Hospital Cologne, Kerpenerstr. 62, 50924 Cologne, Germany.

E-mail address: haidar.dafsari@uk-koeln.de (H.S. Dafsari).

¹ These authors contributed equally to the manuscript.

² University Hospital Cologne, Germany, and National Parkinson Foundation International Centre of Excellence, King's College Hospital, London, United Kingdom.

Introduction

Subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) is well established as a treatment option for advanced Parkinson's disease (PD) improving motor symptoms [1], quality of life (QoL) [2] and non-motor symptoms (NMS) [3] on a group level. However, studies investigating outcomes on the subject level indicate that a considerable proportion of patients (between 43 and 49%) do not experience a relevant QoL improvement after STN-DBS [4,5]. Data on the preoperative determinants QoL outcome are scarce and suggest a role of some motor aspects, such as long daily off time [4] or small levodopa challenge test response [6], as well as some neuropsychiatric factors, such as high apathy scores [7]. In the present study, we therefore conducted a comprehensive assessment of a wide range of non-motor and motor symptoms to explore predictors of beneficial QoL outcome after STN-DBS. We hypothesized that NMS can predict QoL outcome after DBS.

Methods

Study design

In this ongoing, prospective, open-label, multicenter, international study (Cologne, London, Manchester) we examined patients with PD undergoing bilateral implantation of stimulation electrodes for STN-DBS in the DBS arm [3] of the EuroInf study at preoperative baseline and follow-up 6 months after surgery. Data from 35 patients was included in a previous analysis published by our group on beneficial non-motor effects of STN-DBS in a large cohort of patients with PD [3].

Ethical approval

The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by local ethics committees (Cologne, study no.: 12–145; German Clinical Trials Register: DRKS00006735; United Kingdom: NIHR portfolio (Clinical Research Network) number: 10084; National Research Ethics Service South East London REC 3, 10/H0808/141). Patients gave written informed consent prior to study procedures.

Patients

All patients fulfilled British Brain Bank PD diagnosis criteria and DBS treatment criteria of the International PD and Movement Disorders Society [8]. According to clinical routine, an eligibility for DBS treatment required a sufficient levodopa test response (>30% improvement in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III) and an exclusion of clinically relevant cognitive impairments and psychiatric diseases in assessments by expert neuropsychologists and psychiatrists.

Clinical assessment

The following scales and questionnaires were assessed, as previously reported in the EuroInf study [3,9,10]. All scales were assessed preoperatively in a clinical MedON- and postoperatively in a clinical MedON/StimON-state.

Quality of life

QoL was assessed with the PD Questionnaire-8 (PDQ-8) [11] which has previously been used for patients with PD and STN-DBS [12,13]. The PDQ-8 surveys the frequency of the following eight aspects of QoL: mobility, activities of daily living, emotional well-being, stigma, social support, cognition, communication, bodily

discomfort. The score ranges from 0 to 32 (no to maximum QoL impairment). PDQ data is presented as PDQ-8 Summary Index (PDQ-8 SI) [3,12,14].

Non-motor symptoms

As the following non-motor scales assessed a time period of the previous four weeks before surveying, they reflected ON and OFF times.

- The patient-based NMS Questionnaire (NMSQ) which consists of 30 dichotomized items. NMSQ total score ranges from 0 (no NMS) to 30 (maximum NMS) [15].
- The clinician-administered NMS Scale (NMSS) consisting of 30 items covering nine domains of NMS: cardiovascular, sleep/fatigue, mood/apathy, perceptual problems/hallucinations, attention/memory, gastrointestinal tract, urinary, sexual function, and miscellaneous (including unexplained pain, taste/smell loss, weight changes, and sweating). NMSS total score ranges from 0 (no NMS) to 360 (maximum NMS) [16].
- The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) which consists of subscales testing anxiety and depression with seven items respectively. Subscales range from 0 (no anxiety/depression) to 21 (maximum anxiety/depression) [17].

Motor manifestation

Motor examination, activities of daily living, and motor complications were assessed with Scales for Outcomes in Parkinson's disease (SCOPA-A, -B, -C) which strongly correlate to the UPDRS and were derived from this scale [18]. The SCOPA was used for time economic reasons as its assessment time is approximately 4 times shorter than for the MDS-UPDRS [18–20].

Levodopa equivalent daily dose

We computed the levodopa equivalent daily dose according to the Tomlinson method [21].

Statistical analysis

Changes of outcome parameters from baseline to follow-up

Normal distribution was tested with the Shapiro-Wilk test and outliers (>3 SD) were truncated to the next highest value. Test score changes from baseline to follow-up were detected with the Wilcoxon signed-rank test or paired *t*-test, when parametric test criteria were fulfilled, and Bonferroni-correction for multiple comparisons.

We explored the relationship between preoperative demographic and clinical features and QoL outcome in the following analyses.

Relationship between baseline quality of life and changes of other outcomes

Spearman-correlation analyses. Spearman-correlations were computed between PDQ-8 SI change scores ($PDQ-8\ SI_{baseline} - PDQ-8\ SI_{follow-up}$) and preoperative QoL ($PDQ-8\ SI_{baseline}$), non-motor ($NMSS_{baseline}$, $NMSQ_{baseline}$, $HADS_{baseline}$) and motor symptoms ($SCOPA-motor\ examination_{baseline}$, $-motor\ complications_{baseline}$, $-activities\ of\ daily\ living_{baseline}$), levodopa equivalent daily dose_{baseline} and demographic characteristics (age at intervention, disease duration, sex). Positive correlations reflect an association between higher baseline values of respective parameters and more PDQ-8 SI improvement. Due to the exploratory character of this analysis, significance thresholds were not corrected for multiple comparisons. Results were accepted as significant at $p < 0.05$.

Predictor analysis. Secondly, to identify preoperative predictors of postoperative QoL outcome, stepwise linear regressions were computed for candidate parameters identified in step one. In this step, candidate parameters from the correlation analyses ($p < 0.1$) were included and multi-collinearity was checked ($r > 0.6$).

Dichotomization into “responders”/“non-responders” and logistic regression analyses. We divided the cohort into groups with and without clinically relevant QoL improvement (“responders”/“non-responders”) based on a designated threshold ($\geq \frac{1}{2}$ SD of PDQ-8 SI_{baseline}) [3] which is a method that has been shown to reliably report clinically important differences [22]. We then calculated the proportion of “responders” based on this threshold.

Exploratory logistic regression models with dichotomized QoL outcome as dependent and demographic factors and preoperative clinical parameters as independent variables were employed to confirm the utility of linear regression models to predict patients' postoperative QoL changes. Additionally, Mann-Whitney U tests were computed to confirm $Test_{\text{baseline}}$ differences between “responders”/“non-responders”.

Exploratory analyses of NMSS item scores. As we were interested in the relationship of QoL changes and specific aspects of NMS, all analyses were also carried out for NMSS item scores.

Due to an overlap between specific PDQ-8 and NMSS questions (see supplemental material section 1), additionally all calculations were confirmed with a modified PDQ in which respective items were omitted for calculations with corresponding NMSS items.

Results

Our study included 88 patients with PD (56 male) with mean age at intervention = 61.2 years (SD = 8.1) and disease duration = 10.5 years (SD = 4.5). Here we present data from 30 patients from Manchester, 22 patients from London, and 36 patients from Cologne. The mean time to follow-up from surgery was 5.49 months (SD = 0.86).

Changes of outcome parameters from baseline to follow-up

All outcome parameters significantly improved on follow-up (see Table 1). As PDQ-8 SI significantly improved, we explored changes of its domain scores: All domains, except ‘Cognition’, improved significantly (see Fig. 1 and supplemental table A).

Relationship between baseline quality of life and changes of other outcomes

Spearman-correlation analyses

Table 2 shows the results of Spearman-correlations with preoperative test scores/demographic variables and PDQ-8 SI change scores. Foremost, a significant correlation was observed between baseline PDQ-8 SI score and postoperative PDQ-8 SI improvement. Other significant correlations were weak (NMSS, NMSQ, and SCOPA-B).

Predictor analysis

Using stepwise linear regression analyses including aforementioned preoperative demographic and clinical parameters, we identified predicting factors for the QoL outcome. The resulting model accounted for 42.6% ($R^2 = 0.446$) of the variance in QoL change ($F_{3,84} = 22.53$, $p < 0.001$). It included PDQ-8 SI ($\beta = 0.508$, $p < 0.001$), NMSS items 12 (“difficulties in experiencing pleasure”, $\beta = 0.268$, $p < 0.005$) and 23 (“high voiding frequency”, $\beta = 0.152$, $p < 0.01$).

Table 1
Baseline and follow-up characteristics.

	Baseline			Follow-up			p
	n	mean	SD	n	mean	SD	
PDQ-8 SI ^a	88	34.5	16.4	87	23.8	14.4	<0.001
NMSS-T ^a	86	65.2	34.8	87	45.7	27.5	<0.001
NMSQ-T ^a	85	11.0	4.9	83	8.1	3.9	<0.001
HADS ^a	84	11.3	6.1	83	9.0	5.4	<0.001
SCOPA-A ^a	86	7.8	3.8	83	5.6	2.9	<0.001
SCOPA-B ^a	87	12.7	6.0	86	8.6	4.7	<0.001
SCOPA-C ^a	86	5.4	3.0	87	3.0	2.8	<0.001
LEDD ^a	88	1142.3	512.0	86	636.7	358.1	<0.001

Abbreviations: HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; LEDD = Levodopa equivalent daily dose; NMSS-T = Non-motor Symptom Scale total score; NMSQ = Non-motor Symptoms Questionnaire; PDQ-8 SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8 items Summary Index; SCOPA-A, -B, and -C = Short Outcomes of Parkinson's Disease-motor examination, -activities of daily living, and -motor complications.

All scales were assessed in preoperative MedON and postoperative MedON/StimON. The Bonferroni-correction was employed to correct for type I errors.

^a All outcome parameters improved significantly from baseline to follow-up.

Dichotomization into “responders”/“non-responders” and logistic regression analyses

Based on the above mentioned cohort-based cut-off, the calculated threshold for a relevant PDQ-8 SI improvement was 8.22. In our cohort (87 patients with valid pre- and postoperative PDQ scores), 56.3% ($n = 49$) of patients were identified as “QoL responders” and 43.7% ($n = 38$) as “non-responders” and 16.1% ($n = 14$) reported a relevant QoL worsening (deterioration $\geq \frac{1}{2}$ SD of PDQ-8 SI_{baseline}).

In logistic regressions exploring demographic parameters, we found that every additional year of age at intervention decreased the odds of postoperative QoL improvement by approximately 6% (odds ratio [OR] = 0.944, confidence interval [CI] = 0.891–0.999, $p = 0.047$). Female sex was associated with higher odds of beneficiary postoperative QoL outcome (OR = 2.626, CI = 1.030–6.695, $p = 0.043$). The odds of QoL improvement were increased for every additional point on the PDQ-8 SI_{baseline} by approximately 5% (OR = 1.051, CI = 1.017–1.086, $p = 0.003$), for every point on the NMSQ total score_{baseline} by approximately 13% (OR = 1.132, CI = 1.027–1.248, $p = 0.012$), and for every 10 points increase on the NMSS total score_{baseline} by 16% (OR = 1.016, CI = 1.002–1.030, $p = 0.030$). Mann-Whitney U tests confirmed significant differences for the above mentioned parameters: PDQ-8 SI_{baseline} ($p = 0.007$), NMSQ total score_{baseline} ($p = 0.012$), and NMSS total score_{baseline} ($p = 0.037$).

Exploratory analyses of NMSS item scores

Furthermore, specific NMSS items had a significant predicting potential:

One extra point in NMSS item 11_{baseline} (“flat moods”) raised the probability of a positive QoL outcome by approximately 74% (OR = 1.739, CI = 1.070–2.827, $p = 0.025$), in item 27_{baseline} (“pain”) by approximately 14% (OR = 1.141, CI = 1.010–1.288, $p = 0.034$) and in item 29_{baseline} (“weight changes”) by 27% (OR = 1.270, CI = 1.026–1.572, $p = 0.028$).

In our cohort complete sets of predictor and outcome variables was available in 83 patients. A fitted logistic regression model incorporating the aforementioned parameters: age at intervention, PDQ-8 SI_{baseline} , NMSQ total score_{baseline}, and NMSS item 11_{baseline} correctly classified 68.7% of patients into groups of “QoL responders”/“non-responders” (57/83, Nagelkerke's $R^2 = 0.291$) as opposed to only 57.8% without predictors (48/83). In other words, the assessment of basic demographic features and clinical scales significantly increased the predictive accuracy of QoL response

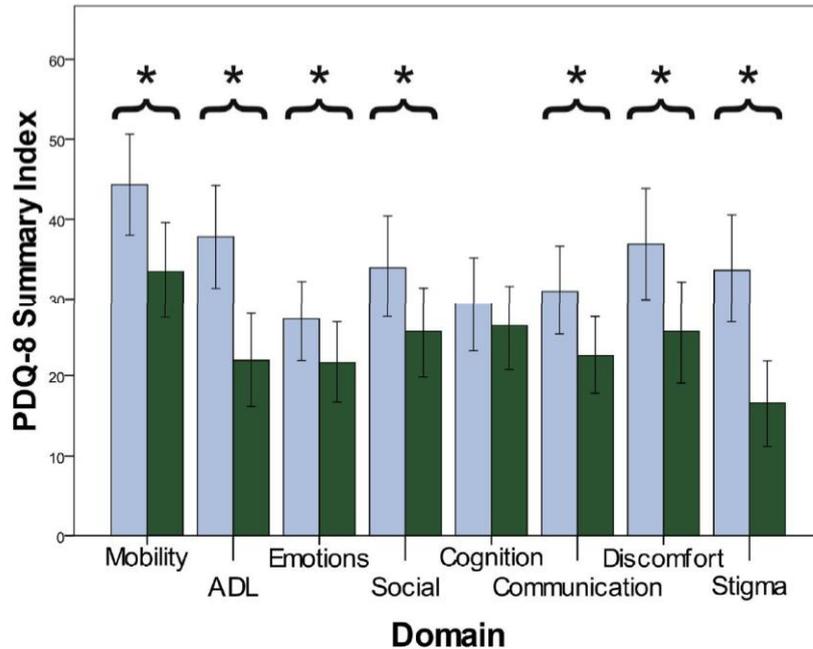


Fig. 1. PDQ-8 domain scores.

A Parkinson's disease-specific patient-based self-reported score (PDQ-8) was employed to assess quality of life at preoperative baseline (blue) and follow-up 6 months after surgery (green). Data is presented as Summary Index (=percentage of maximum scores). Mean values of all domains improved from baseline to follow-up. Improvements of all domains were significant (black stars), except for the "Cognition" domain. Black bars illustrate standard deviations. **ADL**=Activities of daily living; **Discomfort**=Bodily discomfort; **Emotions**=Emotional well-being; **PDQ-8**=Parkinson's Disease Questionnaire (8-items version); **Social**=Social support. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Table 2
Spearman-correlations between all preoperative scores or demographic variables and postoperative change scores of quality of life.

	Spearman correlation PDQ-8 SI change score		
	n	rho	p
Age	87	-0.191	0.076
Sex ^b	87	0.150	0.166
Disease duration	87	-0.006	0.959
PDQ-8 SI ^a	87	0.443	<0.001
NMSS-T ^a	85	0.269	0.013
NMSQ-T ^a	84	0.253	0.020
HADS	83	0.131	0.239
SCOPA-A	86	0.080	0.464
SCOPA-B ^a	85	0.227	0.037
SCOPA-C	85	0.059	0.591
LEDD	87	-0.041	0.704

Abbreviations: **HADS** = Hospital Anxiety and Depression Scale; **LEDD** = Levodopa equivalent daily dose; **NMSS-T** = Non-motor Symptom Scale total score; **NMSQ** = Non-motor Symptoms Questionnaire; **PDQ-8 SI** = Parkinson's Disease Questionnaire-8 items Summary Index; **SCOPA-A, -B, and -C** = Short Outcomes of Parkinson's Disease-motor examination, -activities of daily living, and -motor complications.

All scales were assessed in preoperative MedON and postoperative MedON/StimON.

^a Significant correlations between Test_{baseline} or demographic variable and PDQ-8 SI change scores.

^b Rank-biserial correlation.

classification by approximately 10%. The receiver operating characteristic curve for the fitted logistic regression demonstrated the discriminatory power of the model (C-statistic = 0.77, $p < 0.001$, CI = 0.668–0.873, see Fig. 2) [23] which reached 79.2% sensitivity and 62.9% specificity at the optimal trade-off point.

For the most part, linear and logistic regression results were also confirmed in the Mann-Whitney U tests comparing baseline characteristics of "responders"/"non-responders". "Responders" had significantly higher Test_{baseline} values for NMSS item 11 ("flat moods", $p = 0.005$), item 12 ("difficulty experiencing pleasure", $p = 0.001$), item 27 ("pain", $p = 0.027$), item 29 ("weight changes", $p = 0.018$).

The results of additional analyses addressing the overlap of NMSS and PDQ-8 items are reported in the [supplemental material A section 2](#).

Discussion

In this prospective, open-label, multicenter, international study including a cohort of 88 patients with PD, STN-DBS significantly improved QoL, motor and non-motor outcomes as well as medication requirements on 6 months follow-up after surgery. However, we observed considerable inter-individual variance as only 56.3% of patients experienced a clinically relevant improvement of QoL.

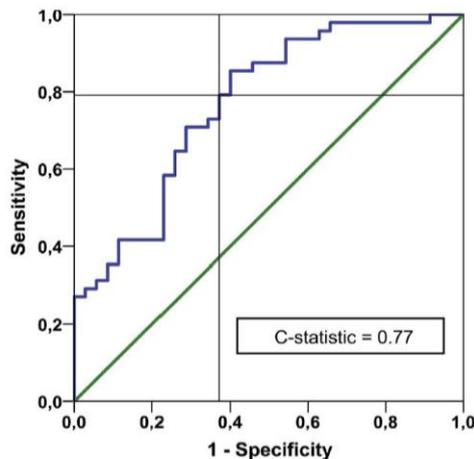


Fig. 2. Regression classification accuracy. The receiver operating characteristic curve (blue) illustrates the classification accuracy of the fitted logistic regression model (dependent variable: PDQ-8 SI “responder”/“non-responder”, independent variables: age at intervention, PDQ-8 $S_{baseline}$, NMSQ total score $_{baseline}$, NMS items 11 $_{baseline}$). The discriminatory power of the test with these parameters is demonstrated by C-statistic = 0.77. The diagonal line (green) represents chance classification accuracy. The cross of black reference lines indicates the optimal trade-off point in which the model reached 79.2% sensitivity and 62.9% specificity. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

(“QoL responders”). The remaining 43.7% of patients were to be classified as “QoL non-responders”, a rate well within the range of other cohorts (41–49%) [4,5]. To address the unmet need of identifying factors which contribute to this high inter-individual variance, we evaluated the non-motor, motor, and demographic predictors of QoL outcome:

Non-motor predictors of quality of life

As a key finding of our study, we observed that preoperative non-motor aspects of PD, i.e. “difficulties in experiencing pleasure” and “high frequency of voiding”, were significant predictors of QoL outcome and together with preoperative QoL explained 42.6% of the variance of postoperative QoL change. Furthermore, specific NMS (“flat moods”, “weight changes” and “pain”), global NMS burden, QoL at baseline, and demographic factors had a significant predictive value for the QoL outcome.

We explored not only preoperative QoL and motor symptoms but also NMS as potential predictors of QoL outcome because of the emerging concept of non-motor effects of DBS [24,25]. This concept is based on evidence from comprehensive assessments with clinician-based and self-reported patient-based scales, e.g. for depressive symptoms [26], pain [27], sleep [28], gastrointestinal symptoms, excessive sweating, and perceptual problems/hallucinations [3], and also backed by a growing number of studies using laboratory-assisted objective measures for specific NMS, e.g. polysomnography for sleep [29], $^{13}\text{CO}_2$ excretion for gastric emptying [30], urodynamic examination for urinary symptoms [31], caloric chambers for daily energy expenditure/weight changes [32], and sympathetic skin response for excessive sweating [33]. Furthermore, our previous work has provided evidence that patients with

stronger postoperative improvement of NMS experience significantly more QoL improvement [3].

To understand the predictive potential of specific NMS for QoL outcomes in DBS several factors may be important:

1. The strong link between QoL and NMS in PD is well known [34,35]. As specific NMS are amenable to DBS their alleviation potentially also improves QoL. In this context the following mechanisms may play a role: Mood [36,37] could be affected by a modulation of associative basal ganglia-thalamo-cortical loops and autonomic symptoms like bladder control [31] and pain [27] by limbic circuitry [38]. Furthermore, local effects may play a role, i.e. via the spread of current to brain regions next to the STN: The lateral hypothalamus could, e.g., be modulated which may result in weight changes [39].
2. An improvement of sensory gating/processing: Previous studies have provided evidence that this PD-related pathophysiological mechanism is amenable to DBS but not necessarily to dopaminergic medication, e.g., in specific types of pain [40], bladder control [31] and auditory deficits [41]. Therefore, high preoperative severities of these NMS may be a surrogate marker for beneficial NMS outcome which may result in beneficial QoL outcome.
3. Neuropsychiatric symptoms, such as depression and anxiety, are particularly important for DBS outcomes. A failure to improve in these symptoms can diminish subjective QoL outcome [7]. Consistent with findings from previous studies [5,7], step-wise linear regressions showed that more improvement of “flat moods” and “difficulties experiencing pleasure” is an important determinant of more QoL improvement. One has to acknowledge that, unlike these NMS items, HADS total scores did not predict QoL outcomes in our cohort. This discrepancy may result from the fact that these items flat moods and difficulties experiencing pleasure are more specific, whereas HADS total scores summarize a wider range of anxiety and depression symptoms.
4. The reduction of non-motor and motor fluctuations due to the continuous effects of DBS may play an important role. Previous studies have provided evidence for an improvement of non-motor fluctuations of depressive mood and bladder urgency by DBS [42]. Furthermore, weight changes may stabilize in a subset of patients as a reduction of, e.g., dyskinesia, rigidity and tremor resulting from motor fluctuations may alleviate excessive energy expenditure [43]. We found a predictive potential for QoL improvement in all these symptoms.

Predictive value of preoperative quality of life, motor and demographic parameters

Preoperative quality of life

In line with previous results [5,44], we found that higher preoperative QoL impairment is a significant predictor of more postoperative QoL improvement. As regards the relationship between preoperative PDQ scores and postoperative PDQ outcomes our result of an OR = 1.05 remarkably resembles results of the Cleveland Clinic cohort (same OR = 1.05). In line with previous studies, we observed no improvement of the cognition domain [2,5]. The confirmation of these results in an independent cohort emphasizes the validity of our results and the high test-retest validity of the PDQ [5].

Preoperative motor manifestation

In line with previously published studies in other cohorts [4,5], we observed no significant predictive value of motor examination

scores in our cohort. While there were negative results in previous studies regarding a relationship between preoperative UPDRS-III and postoperative QoL outcome, there was, however, evidence for a relationship with the response to dopaminergic medication, either directly (preoperative improvement in the levodopa challenge test) or indirectly (preoperative daily cumulative off time). We did not investigate levodopa response as all patients included in our study were required to fulfill the criterion of >30% UPDRS-III improvement in the levodopa test to be eligible for DBS surgery. Consequently, there is lack of patients with little improvement in the levodopa test and our cohort size was not powered for an analysis of the relationship between levodopa response and QoL outcome after STN-DBS. In fact, a retrospective study by Floden et al. with a comparable cohort size (85 patients) provided no evidence for this relationship and the authors discussed the above mentioned statistical limitations [5].

Demographic factors

Our results show that higher age at baseline decreases the odds of a beneficiary QoL outcome in patients undergoing STN-DBS. Studies investigating QoL outcomes in DBS have found that age per se may not be a key determinant of QoL, however, it may serve as a surrogate for age-related frailty and co-morbidities which in turn may influence QoL [45]. As regards gender differences, our results are in line with previous studies which have provided evidence for a significantly better QoL outcome in female patients undergoing DBS which may result from more subjective improvement of functional autonomy in women than in men [46].

Limitations

There are a number of limitations of this study.

As a prospective DBS registry study this was not a randomized or double-blinded study with a best medical treatment control group. However, as a prospective study reliability of data is likely to be better than in retrospective studies and its multicenter design is likely to reduce the potential bias of a single-center design. One has to acknowledge selection bias due to several factors: As per clinical routine patients with dementia or severe depression were not eligible for DBS. Additionally, only patients with motor complications and/or medication-refractory tremor underwent DBS surgery. Consequently, patients with very severe NMS are likely to be underrepresented in our study which implies limitations for the analysis of NMS predictors of QoL.

Regarding the statistical analysis, the choice of a cut-off value for the classification into “responders”/“non-responders” is a crucial point. Previous studies have employed the same method to derive a cohort-specific cut-off value ($\geq \frac{1}{2}$ SD of PDQ-8 S_{baseline}) [3,22]. The calculated cut-off = 8.22 in our cohort was similar to a general PD population in which the reliable change index resulted in a cut-off = 7.0 on the PDQ-39 SI (10.9 on the PDQ-39 total score) [4]. As the reliable change index is considered to be a conservative method for the calculation of clinically important difference in QoL [4] and our calculated threshold was comparable, we too applied a conservative cut-off for all logistic regression analyses.

As explained in the [supplemental material A section 1](#), there is a considerable overlap between the contents of questions of the PDQ and NMSS which may cause false positive results for the predictor analysis. To minimize this confounding effect, we additionally carried out all analyses with a modified PDQ score in which corresponding PDQ items were left out when respective NMSS items were tested and reincluded for analyses with all other NMSS items. The analyses with this modified PDQ by large confirmed the original results with the unmodified PDQ-8 which increases the reliability of the results (see [supplemental material A section 2.1](#) and

[2.2](#)). As regards the motor scales used in the present study, SCOPA scores may offer limited comparability with (MDS)-UPDRS scores assessed in other studies. However, like the MDS-UPDRS the SCOPA is a reliable and valid instrument, the assessment of the SCOPA is approximately four times shorter making the scale more time-efficient, and conversion formulae between these scales are available [18–20].

Although the current work includes one of the biggest cohort sizes in studies of its kind ($n=88$), increased cohort sizes are required to employ more sophisticated analyses, such as clustering and a stratification of outcomes. Additionally, assessments of further symptoms, such as impulsivity and apathy, could add value to predictive models [7]. Furthermore, from our relatively short follow-up, we cannot predict which factors contribute to long-term QoL improvement, in particular, as in some patients a relatively long time may be required to find stable effective stimulation parameters or to recover from medication withdrawal. A longer follow-up including neuropsychological and non-dopaminergic NMS as well as axial motor symptoms, such as falls, is required to address the long-term QoL outcome [47,48]. The non-motor scales employed in this study survey NMS over a time period of four weeks prior to assessment summarizing ON and OFF times and therefore are not feasible to study the microstructure of non-motor fluctuations. An investigation of non-motor OFF times and fluctuations may help to understand the impact of NMS on QoL and to address this issue further studies are needed including non-motor patient diaries.

Conclusion

The novel findings of this study regarding the predictive value of global and specific NMS for QoL outcome emphasize the importance of a holistic assessment of patients prior to surgery. Future studies investigating preoperative motor and non-motor PD profiles, e.g., with clustering methods, may enable a more precise assessment of patients' expected postoperative QoL improvement. The overall aim is an individualized advising and better selection of patients for DBS therapy.

Author contributions

Haidar Salimi Dafsari, study concept and design, data acquisition, data analysis, drafting of the manuscript.

Luisa Weiss, data acquisition, data analysis, drafting of the manuscript.

Monty Silverdale, data acquisition, critical revision of manuscript.

Alexandra Rizo, data acquisition, critical revision of manuscript. Prashanth Reddy, data acquisition, critical revision of manuscript.

Keyoumars Ashkan, surgical intervention, data acquisition, critical revision of manuscript.

Julian Evans, surgical intervention, data acquisition, critical revision of manuscript.

Paul Reker, data acquisition, critical revision of manuscript.

Jan Niklas Petry-Schmelzer, data acquisition, critical revision of manuscript.

Michael Samuel, data acquisition, critical revision of manuscript.

Veerle Visser-Vandewalle, surgical intervention, data acquisition, critical revision of manuscript.

Angelo Antonini, critical revision of manuscript.

Pablo Martinez-Martin, critical revision of manuscript.

K. Ray Chaudhuri, study concept and design, critical revision of manuscript.

Lars Timmermann, study concept and design, critical revision of manuscript.

Financial disclosure/Conflicts of interest

Haidar S. Dafsari's work was funded by the Prof. Klaus Thiemann Foundation, the Felgenhauer Foundation, and the Koeln Fortune Program.

This paper is independent research funded by the German Research Foundation (Grant KFO 219), the National Institute for Health Research Mental Health Biomedical Research Centre and Dementia Unit at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London. Additionally an unrestricted peer reviewed educational grant was provided to support coordination of the UK dataset from Medtronic.

Haidar Salimi Dafsari has received honoraria by Boston Scientific and Medtronic.

Luisa Weiss reports no disclosures.

Monty Silverdale has received honoraria has received honoraria from Bial, Britannia and Medtronic.

Alexandra Rizos has received honorarium from UCB and was supported by a grant from Medtronic.

Prashanth Reddy reports no disclosures.

Keyomars Ashkan has received honoraria for educational meetings, travel and consultancy from Medtronic, St Jude Medical and Boston Scientific.

Julian Evans reports no disclosures.

Paul Reker reports no disclosures.

Jan Niklas Petry-Schmelzer reports no disclosures.

Michael Samuel has received honoraria for educational meetings/travel/accommodation from Medtronic, St Jude Medical, and UCB, grants from Parkinson's UK and Ipsen, and has acted as a consultant for Medtronic and St Jude Medical.

Veerle Visser-Vandewalle is a member of the advisory boards and reports consultancies for Medtronic, Boston Scientific and St Jude Medical. She received a grant from SAPIENS Steering Brain Stimulation.

Angelo Antonini reports personal consultancy fees from Sunovion, Zambon, AbbVie, Angelini, UCB, Boehringer Ingelheim, Cynapsus Therapeutics, GE, Medtronic, Boston Scientific, Mundipharma, Ever Neuro Pharma, grants from Horizon 2020 Project No 643706, owns Patent WO2015110261-A1, owns shares from PD Neurotechnology Limited.

Pablo Martinez-Martin has received honoraria from Editorial Viguera and Movement Disorder Society for lecturing in courses; from AbbVie for speaking in experts' meetings and for participating in the Advisory Board of an epidemiological study, and grants from the International Parkinson and Movement Disorder Society for the Pilot Study of the MDS-Non-Motor Symptoms Scale.

K. Ray Chaudhuri has received funding from Parkinson's UK, NIHR, UCB, and the European Union; he received honoraria from UCB, Abbott, Britannia, US Worldmeds, and Otsuka Pharmaceuticals; and acted as a consultant for AbbVie, UCB, and Britannia.

MiS has received honoraria for educational meetings/travel/accommodation from Medtronic, St Jude Medical, and UCB, grants from Parkinson's UK and Ipsen, and has acted as a consultant for Medtronic and St Jude Medical.

Lars Timmermann reports grants, personal fees and non-financial support from SAPIENS Steering Brain Stimulation, Medtronic, Boston Scientific and St. Jude medical.

Acknowledgments

The authors wish to express their gratitude to patients for their consent and cooperation in this study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.02.015>.

References

- [1] Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Arduin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349(20):1925–34.
- [2] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355(9):896–908.
- [3] Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, Wawro S, Petry-Schmelzer JN, Visser-Vandewalle V, et al. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2016;9(1):78–85.
- [4] Daniels C, Krack P, Volkmann J, Raethjen J, Pinski MO, Kloss M, et al. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? *Mov Disord* 2014;29(14):2156–21.
- [5] Floden D, Cooper SE, Griffith SD, Machado AG. Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 2014;83(18):1627–33.
- [6] Smeding HM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(7):754–60.
- [7] Maier F, Lewis CI, Horstkoetter N, Eggers C, Kalbe E, Maarouf M, et al. Patients' expectations of deep brain stimulation, and subjective perceived outcome related to clinical measures in Parkinson's disease: a mixed-method approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(11):1273–81.
- [8] Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006;21(Suppl 14):S171–96.
- [9] Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, Martin A, Faye GC, Forgacs I, et al. Intralesional levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol* 2012;35(5):205–7.
- [10] Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. Erolinif: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(4):510–6.
- [11] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychol Health* 1997;12:805–14.
- [12] Storch A, Schneider CB, Wolz M, Sturwald Y, Nebe A, Odin P, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013;80(9):800–9.
- [13] Dafsari HS, Reker P, Stalinski L, Silverdale M, Rizos A, Ashkan K, et al. Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov Disord* 2018;33(1):99–107.
- [14] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997;26(5):353–7.
- [15] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006;21(7):916–23.
- [16] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, 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.
- [17] Rodriguez-Blazquez C, Frades-Payo B, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J, Martinez-Martin P. Longitudinal Parkinson's disease patient study G. Psychometric attributes of the Hospital anxiety and depression scale in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(4):519–25.
- [18] Martinez-Martin P, Benito-Leon J, Burguera JA, Castro A, Linazasoro G, Martinez-Castrillo JC, 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.
- [19] Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martinez-Martin P, Bonuccelli U, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(3):388–95.
- [20] 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.
- [21] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(15):2649–53.
- [22] Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003;41(5):582–92.
- [23] Carter JV, Pan J, Rai SN, Galandiuk S. ROC-ing along: evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. *Surgery* 2016;159(6):1638–45.

- [24] 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.
- [25] Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, Rizos A, Ashkan K, Mahlstedt P, et al. Non-motor symptoms evolution in 24 months bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord 2018;33(3):421–30. <https://doi.org/10.1002/mds.27283>.
- [26] Combs HL, Folley BS, Berry DT, Segerstrom SC, Han DY, Anderson-Mooney AJ, 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.
- [27] Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Dos Santos Ghilardi MG, Fonoff F, Arnaut D, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. Neurology Oct 2014;83(16):1403–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000887>.
- [28] Hjort N, Ostergaard K, Dupont E. Improvement of sleep quality in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. Mov Disord 2004;19(2):196–9.
- [29] Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaria J, Tolosa E, Rumbia J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72(5):661–4.
- [30] Arai E, Arai M, Uchiyama T, Higuchi Y, Aoyagi K, Yamanaka Y, et al. Subthalamic deep brain stimulation can improve gastric emptying in Parkinson's disease. Brain 2012;135(Pt 5):1478–85.
- [31] Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, Seif C, Braun PM, et al. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. Brain 2008;131(Pt 1):132–45.
- [32] Montaurier C, Morio B, Bannier S, Derost P, Arnaud P, Brandolini-Bunlon M, et al. Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. Brain 2007;130(Pt 7):1808–18.
- [33] Trachani E, Constantoyannis C, Sirrou V, Kefalopoulou Z, Markaki E, Chroni E. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on sweating function in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 2010;112(3):213–7.
- [34] Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2011;26(3):399–406.
- [35] Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Abe K, Bhattacharyya KB, Bloem BR, Carod-Artal FJ, et al. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. Neurology 2009;73(19):1584–91.
- [36] Knight EJ, Testini P, Min HK, Gibson WS, Gorny KR, Favazza CP, et al. Motor and nonmotor circuitry activation induced by subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease: intraoperative functional magnetic resonance imaging for deep brain stimulation. Mayo Clin Proc 2015;90(6):773–85.
- [37] Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Treuer H, Klehr M, et al. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. Mov Disord 2017 Oct;32(10):1380–8. <https://doi.org/10.1002/mds.27093> [Epub 2017 Aug 26].
- [38] Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Ray-Chaudhuri K, Ashkan K, Weis L, et al. Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts. Brain Stimul. 2018 <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.009>.
- [39] Kistner A, Lhomme E, Krack P. Mechanisms of body weight fluctuations in Parkinson's disease. Front Neurol 2014;4:584.
- [40] Conte A, Khan N, Defazio G, Rothwell JC, Berardelli A. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. Nat Rev Neurol 2013;9(12):687–97.
- [41] Gulberti A, Hamel W, Buhmann C, Boelmans K, Zittel S, Gerloff C, et al. Subthalamic deep brain stimulation improves auditory sensory gating deficit in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 2015;126(3):565–74.
- [42] Wolz M, Hauschild J, Fauser M, Klingelhofer L, Reichmann H, Storch A. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012;18(8):994–7.
- [43] Barichella M, Marcewzka AM, Mariani C, Landi A, Vairo A, Pezzoli G. Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. Mov Disord 2003;18(11):1337–40.
- [44] Leccano E, Gomez-Esteban JC, Tijero B, Bilbao G, Lambarri I, Rodriguez O, et al. Long-term impact on quality of life of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. J Neurol 2016;263(5):895–905.
- [45] DeLong MR, Huang KT, Gallis J, Lokhnygina Y, Parente B, Hickey P, et al. Effect of advancing age on outcomes of deep brain stimulation for Parkinson disease. JAMA Neurol 2014;71(10):1290–5.
- [46] Accolla E, Caputo E, Cogiamanian F, Tamma F, Mrakic-Sposta S, Marceglia S, et al. Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. Mov Disord 2007;22(8):1150–6.
- [47] Abboud H, Genc G, Thompson NR, Oravivattanakul S, Alsallom F, Reyes D, et al. Predictors of functional and quality of life outcomes following deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease patients: disease, patient, and surgical factors. Parkinsons Dis 2017;2017:5609163.
- [48] Dafsari HS, Reker P, Silverdale M, Reddy P, Pilleri M, Martinez-Martin P, et al. Subthalamic stimulation improves quality of life of patients aged 61 Years or older with short duration of Parkinson's disease. Neuromodulation 2017 Dec 20. <https://doi.org/10.1111/ner.12740> [Epub ahead of print].

Glossary

- CI: confidence interval
 DBS: deep brain stimulation
 HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale
 NMS: Non-motor symptoms
 NMS: NMSscale
 NMSQ: NMSquestionnaire
 OR: odds ratio
 PD: Parkinson's disease
 PDQ-8: 8-item PD Questionnaire
 QoL: quality of life
 SCOPA-A, -B, and -C: Scales for Outcomes in PD-motor examination, -activities of daily living, and -motor complications
 STN: subthalamic nucleus

3. Diskussion

In der von uns durchgeführten, im vorliegenden Paper beschriebenen Studie mit 88 IPS-PatientInnen, verbesserten sich durch die THS des Nucleus subthalamicus signifikant alle erhobenen Scores im Bereich der motorischen (NMMS, NMSQ, HADS) und nicht-motorischen Symptome (SCOPA A/B/C) sowie der Lebensqualität (PDQ8) der StudienteilnehmerInnen. Außerdem wurde eine signifikante Reduktion der Medikation festgestellt (LEDD). Die Ergebnisse beziehen sich auf den Zeitraum zwischen der präoperativen Baselineuntersuchung und der ersten Verlaufskontrolle nach 6 Monaten (Follow-up).

Bei der genaueren Analyse der einzelnen Fragen des PDQ8 zeigte sich eine signifikante Verbesserung zum Follow-up-Zeitpunkt bei allen Fragen bis auf die Kategorie „Kognition“.

Relevant für die Bestimmung der Prädiktionsfaktoren war in unserer Analyse auch die Dichotomisierung der PatientInnen in die Gruppen der *responder* beziehungsweise *non-responder*. Als *responder*, also PatientInnen mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität, wurden 56,3% der Teilnehmenden eingestuft. *Non-responder*, bei denen eine solche Verbesserung ausgeblieben ist, bilden somit 43,7% der Kohorte.

Durch die im Paper beschriebenen Schritte konnten wir mehrere Prädiktionsfaktoren für die postoperative Lebensqualität bestimmen, die in den folgenden Kapiteln noch einmal zusammengefasst und diskutiert werden.

3.1. Prädiktionsfaktoren

3.1.1. Zusammenfassung

In einem ersten Schritt der Prädiktionsfaktorenanalyse, der schrittweisen linearen Regression, berechneten wir folgendes Modell: drei präoperative Parameter wurden als relevante Prädiktoren identifiziert. Dazu gehören der PDQ8SI baseline-Wert, welcher das Ausmaß der Lebensqualität bei IPS-PatientInnen misst, der Wert des Non-Motor-Symptom-Scale-Item 12, welcher die Ausprägung von Freudlosigkeit, beziehungsweise der „Schwierigkeit, Freude zu empfinden“, erfasst und als dritten Faktor des Modells das Non-Motor-Symptom-Scale-Item 23, welcher eine hohe Miktionsfrequenz aufzeigt. Im gemeinsamen Modell können diese drei Parameter also die postoperative Veränderung der Lebensqualität vorhersagen.

Noch konkreter wurden die Analysen durch die Dichotomisierung der Teilnehmenden und die Anwendung einer logistischen Regression. Hier konnten wir feststellen, dass auch demo-

graphische Faktoren wie ein jüngeres Alter und weibliches Geschlecht die Chancen für eine positive Entwicklung der Lebensqualität postoperativ erhöhen. Aber auch die klinischen Parameter zeigen ähnliche Ergebnisse: Je weniger Lebensqualität die Erkrankten vor der Operation erlebt haben, desto höher ist deren Wahrscheinlichkeit, sich postoperativ signifikant zu verbessern. Ähnliches zeigt sich bei den nicht-motorischen Symptomen: Hier erhöhen stark ausgeprägte Symptome vor der THS ebenfalls die Chancen auf einen relevanten Anstieg der Lebensqualität.

Um letzteres genauer zu betrachten, wurden auch hier die Parameter der Non-Motor-Symptom-Scale einzeln analysiert. Demnach zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Verbesserung der Lebensqualität bei starker, präoperativer Ausprägung von einer verflachter Stimmungslage (NMSS-Item 11), Schmerzen (NMSS-Item 27) und Gewichtsschwankungen (NMSS-Item 29).

3.1.2. Nicht-motorische Symptome als Prädiktoren

Wir konnten feststellen, dass bei PatientInnen, die vor der Operation unter insgesamt stark ausgeprägten NMS litten, eher eine postoperative Verbesserung der Lebensqualität eintritt. Daraus kann man schlussfolgern, dass durch die THS einige NMS so gut behandelt werden können, dass die Lebensqualität der Betroffenen deutlich steigt. Der Zusammenhang zwischen NMS und Lebensqualität wurde inzwischen gut untersucht und bestätigt (Prakash et al. 2016).

Sicherlich kann man die gesamte Ausprägung der NMS als Prädiktionsfaktor darauf zurückführen, dass sie eine Summe aus den einzelnen prädiktiven NMS bildet. Andererseits könnten auch andere NMS bei PatientInnen individuell Einfluss auf die Lebensqualität haben oder mehrere, geringer ausgeprägte NMS in ihrer Gesamtheit.

Neuropsychiatrische Symptome als Prädiktoren

Wie im Kapitel 1.2. beschrieben, können neuropsychiatrische Symptome klinisch relevant sein und Behandlungskonsequenzen erfordern. Sind IPS-PatientInnen depressiv, ist ihre Lebensqualität eingeschränkt (Schrag 2006).

In unserer Erhebung finden sich viele Prädiktoren, welche die Stimmungslage der PatientInnen beziehungsweise eine Depressivität betreffen. Dies ist nicht sonderlich erstaunlich, betrachtet man den starken Zusammenhang zwischen Stimmung und Lebensqualität (Prakash et al. 2016). Wenn also die THS eine positive Auswirkung auf den Affekt beziehungsweise ei-

ne bereits bestehende depressive Verstimmung hat, ist es plausibel, dass sich auch die empfundene Lebensqualität gleichsam verbessern wird. Andersherum mindert eine ausbleibende Verbesserung die subjektiv empfundenen Veränderungen durch die THS ab (Maier et al. 2013).

Der Einfluss der Hirnstimulation auf neuropsychiatrische Symptome kann am ehesten durch Modifikationen an den Basalganglien-Thalamus-Schleifen erklärt werden (Knight et al. 2015). Außerdem zeigen neuere Studien, dass die exakte Platzierung der Stimulationselektroden im Gewebe insbesondere für neuropsychiatrische Symptome ausschlaggebend ist: die Lage der aktiven Kontakte (Dafsari et al. 2018b), das Volumen des von der Stimulation erreichten Gewebes (Petry-Schmelzer et al. 2019) sowie die dadurch erfassten Faserverbindungen (Irmen et al. 2020) beeinflussen die nicht-motorischen Symptome.

Ein weiteres häufiges Problem der IPS-PatientInnen sind außerdem Stimmungsschwankungen, welche inzwischen immer deutlicher als nicht-motorische Fluktuationen erkannt werden, wie sie bei langfristiger dopaminergener Therapie auch im motorischen Symptomspektrum auftreten können. Auf diese hat die THS ebenso positive Effekte wie auf motorische Schwankungen, die genauen Mechanismen sind hier allerdings noch nicht verstanden. Diskutiert werden die kontinuierlichere und von einer Medikamenteneinnahme unabhängige Stimulation sowie die Mitstimulation benachbarter Zentren des STN (Ortega-Cubero et al. 2013; Martínez-Fernández et al. 2016).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass neuropsychiatrische Symptome beim IPS, insbesondere Depressivität, inzwischen in mehreren Studien (inklusive der hier vorliegenden) als Prädiktoren für eine verbesserte Lebensqualität nach THS ausgemacht werden konnten und damit sicherlich zu den relevantesten zählen (Floden et al. 2014; Daniels et al. 2011; Soulas et al. 2011).

Hohe Miktionsfrequenz als Prädiktor

In unseren Ergebnissen war die hohe Frequenz des Wasserlassens ein Prädiktor für die Entwicklung der postoperativen Lebensqualität. Am ehesten kann das Problem durch veränderte Basalganglienschleifen aufgrund des Dopaminmangels erklärt werden, welche zu einer fehlerhaften Sensorik bezüglich der Blasenfüllung führen. Im Gegensatz zur dopaminergen oralen Therapie gibt es für die THS Hinweise darauf, dass diese die sensorische Perzeption der Blasenfüllung verbessert. Das würde zu einer Verringerung der Blasenentleerungen führen und kann damit das Prädiktionsvermögen dieses präoperativen Parameters erklären. Weiter-

hin wissen wir, dass Blasenfunktionsstörungen einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der PatientInnen haben. Auch diese Ergebnisse bestätigen die Aussagekraft der Miktionsfrequenz als Prädiktor (Sakakibara et al. 2011; Herzog et al. 2008).

Schmerz als Prädiktor

Auch bei PatientInnen mit stark ausgeprägten Schmerzen vor der THS ist es wahrscheinlicher, dass sich ihre Lebensqualität postoperativ verbessert. Beim IPS kann es verschiedene Arten von Schmerzen geben unter denen die Betroffenen leiden (siehe Kapitel 1.2.2.).

Eine Tiefe Hirnstimulation kann zwar nicht alle, aber einige von ihnen so beeinflussen, dass es zu einem deutlichen Rückgang der Schmerzen kommt. Die genauen Mechanismen sind weiterhin nicht gänzlich verstanden, aber es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass die Reduktion der Schmerzen durch verschiedene, kohärent wirkende Modulationen zustande kommt: Zum einen verbessern sich durch die Verringerung von motorischen Symptomen beispielsweise schmerzhafte Dystonien oder Muskelsteifheit sowie die Bewegungsabläufe. Außerdem wird davon ausgegangen, dass die Sensorik und Nozizeption innerhalb der Basalganglien moduliert und dadurch die Schmerzgrenze angehoben wird. Auch eine Schmerzreduktion durch die stimmungsaufhellende und anxiolytische Wirkung der THS wird vermutet (Kim et al. 2011; Ford 2010).

Es konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung von Schmerzen bei IPS-PatientInnen mit dem Auftreten von Depressionen und einer schlechteren Lebensqualität korreliert und dass sich Schmerzen mit Fortschreiten des Krankheitsbildes verschlimmern (Valkovic et al. 2015). Da die meisten Betroffenen, die heutzutage einer THS unterzogen werden bereits fortgeschritten erkrankt sind, liegt es nahe, dass sie relativ stark von Schmerzen beeinträchtigt sind und sich diese auf ihre Lebensqualität auswirken. Cury et al. konnten eine starke Korrelation zwischen einer Schmerzlinderung durch THS und der Verbesserung der Lebensqualität beobachten, was die Plausibilität von Schmerzen als Prädiktionsfaktor eben dieser bestätigt (Cury et al. 2014).

Veränderung des Körpergewichts als Prädiktor

Ein weiterer Prädiktor sind Schwankungen des Körpergewichts der IPS-PatientInnen. Sind diese präoperativ stark ausgeprägt, kommt es mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu einer Verbesserung der Lebensqualität nach der THS. Vorweg ist zu erwähnen, dass im erhobenen Non-Motor-Symptom-Scale nicht zwischen einer Gewichtszu- oder abnahme unterschieden

wird, sondern nur nach Veränderungen des Gewichts im Allgemeinen, unabhängig von Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten, gefragt wird.

Medikamentös behandelte IPS-PatientInnen verlieren nicht selten an Gewicht und es gibt verschiedene Hypothesen, warum es zu dieser Gewichtsabnahme kommt: unter anderem eine geringere Nahrungsaufnahme durch motorische Einschränkungen beim IPS wie Dysphagie und Tremor, aber auch nicht-motorische wie Hyposmie, Appetitlosigkeit durch Depressivität oder Obstipation werden angenommen (Ma et al. 2018). Nachgewiesen werden konnte bisher allerdings nur ein erhöhter Energieverbrauch durch Muskelrigidität, Dyskinesien und motorische Fluktuationen (Montaurier et al. 2007). Klar ist, dass eine schnelle Gewichtszunahme nach subthalamischer THS bei IPS häufig vorkommt, meistens in den ersten Monaten direkt nach dem Eingriff. Diese kann mit der Normalisierung des Energieverbrauchs erklärt werden, die durch die Reduktion motorischer Komplikationen einhergeht. In mehreren Studien konnte eine Korrelation zwischen Rückgang der L-Dopa-induzierten Dyskinesien und einer Gewichtszunahme gezeigt werden (Montaurier et al. 2007; Gironell et al. 2002; Barichella et al. 2003). Außerdem gibt es einen Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des Körpergewichts und der Lokalisation beziehungsweise der Nähe der Stimulationselektroden zum Hypothalamus, welcher unter anderem Hormone sezerniert, die für das Hungergefühl verantwortlich sind (Balestrino et al. 2017).

Werten wir nun die von uns erhobenen Veränderungen des Gewichts als Gewichtsabnahme, lässt sich deren prädiktiver Wert durch die eben genannten Effekte gut erklären. Fortgeschritten Erkrankte leiden häufig unter Dyskinesien und motorischen Fluktuationen, welche eine Gewichtsabnahme vor der Operation durch den erhöhten Energieverbrauch erklären. Nach THS-Behandlung und Stabilisierung dieser motorischen Komplikationen tritt dann, auch bei gleichbleibender Nahrungsaufnahme, konsekutiv eine Gewichtszunahme auf. Die Verbesserung der Lebensqualität könnte dann aus der verbesserten Motorik, eventuell aber zusätzlich aus weiteren Aspekten, beispielsweise erleichterter Nahrungsaufnahme oder gesteigertem Appetit durch eine verbesserte Stimmungslage, resultieren. Durch die unpräzise Formulierung des NMSS Items bleibt diese Erklärung allerdings vage.

3.1.3. Präoperative Lebensqualität als Prädiktor

Bei der Auswertung unserer Daten zeigte sich, dass PatientInnen mit IPS, die vor der THS-Behandlung in ihrer Lebensqualität stärker eingeschränkt waren, postoperativ eine stärkere Verbesserung erfahren haben. Zu diesem Ergebnis kamen auch Floden et al. sowie Lezcano et al. in ihren Untersuchungen zu Prädiktionsfaktoren für die Lebensqualität nach THS (Floden

et al. 2014; Lezcano et al. 2016). Nach Veröffentlichung unserer wissenschaftlichen Publikation wurde dieses Ergebnis anhand der Daten einer randomisiert-kontrollierten Studie, der Earlystim-Studie, ebenfalls bestätigt (Schuepbach et al. 2019).

Um den Zusammenhang genauer zu verstehen, lohnt es sich, die Messung der Lebensqualität durch den PDQ8-Fragebogen im Detail zu betrachten. In diesem werden acht Umstände abgefragt, in denen IPS-PatientInnen beeinträchtigt sein können und welche in der Gesamtheit einen Rückschluss zulassen auf deren allgemeine, aber krankheitsspezifische Lebensqualität. Folgende Domänen werden abgefragt: Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation, körperliches Unbehagen. Auch hier wird deutlich, wie sehr NMS die Lebensqualität von IPS-PatientInnen beeinflussen.

Im PDQ8 finden sich mehrere der von uns berechneten Prädiktionsfaktoren wieder: Es wird beispielsweise konkret nach depressiver Stimmungslage („Wie oft haben Sie im letzten Monat wegen Ihrer Parkinson-Erkrankung sich niedergeschlagen oder deprimiert gefühlt?“) oder Schmerzen gefragt („Wie oft haben Sie im letzten Monat wegen Ihrer Parkinson-Erkrankung schmerzhafte Muskelkrämpfe gehabt?“) (Jenkinson et al. 1997; Berger et al. 1999).

Das Prädiktionsvermögen der präoperativen Lebensqualität untermauert insofern auch unsere weiteren Ergebnisse von einzelnen NMS als Prädiktoren sowie der NMS in ihrer Gesamtheit.

3.1.4. Parameter ohne prädiktiven Charakter

Sicherlich sind neben den von uns identifizierten Prädiktionsfaktoren auch jene Parameter interessant, für die keine vorhersagende Eigenschaft ermittelt werden konnte. Wie in der Einleitung beschrieben, untersuchten wir neben den NMS auch das motorische Symptomspektrum auf Prädiktoren mithilfe des SCOPA-Fragebogens. Außerdem wurde auch die Gabe beziehungsweise Dosis von L-Dopa berücksichtigt. Für beide Fälle konnten wir weder Korrelationen mit der postoperativen Verbesserung der Lebensqualität zeigen, noch prädiktive Eigenschaften feststellen. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch ähnliche Studien in der Vergangenheit (Floden et al. 2014; Daniels et al. 2011).

Obwohl wir eindeutige Prädiktoren aus dem neuropsychiatrischen Symptomspektrum identifizieren konnten, gab es für den ebenfalls erhobenen und analysierten HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) keine positiven Ergebnisse. Hierzu lässt sich sagen, dass im HADS gleichermaßen nach Symptomen von Ängstlichkeit und Depressivität gefragt wird und die Ergebnisse zusammengerechnet ausgewertet werden. Ein möglicher prädiktiver Wert der

depressiven Symptomatik könnte also durch die Ergebnisse der Fragen nach Ängstlichkeit überlagert und somit verfälscht werden.

Auch die präoperative Dauer der Erkrankung konnte die Verbesserung der Lebensqualität nach THS in unserer Studie nicht vorhersagen. Es gibt also keinen Hinweis darauf, ob eine im Krankheitsverlauf frühe oder späte operative Behandlung zu bevorzugen ist, was in aktuellen Studien intensiv beforscht und diskutiert wird (Jiang et al. 2017).

3.1.5. Demographische Faktoren als Prädiktoren

Alter

In unserer Auswertung wurde deutlich, dass sich bei jüngeren PatientInnen die Lebensqualität postoperativ eher signifikant verbessert als bei älteren. Da wir auch die Erkrankungsdauer der Betroffenen auf prädiktiven Wert geprüft haben und keinen Zusammenhang finden konnten, lässt sich also das postoperative Ausbleiben einer Verbesserung der Lebensqualität auch nicht durch die naheliegende These erklären, dass ältere PatientInnen tendenziell schon länger am IPS leiden als jüngere. Allerdings zeigt eine neuere Studie, welche das hier vorliegende PatientInnenkollektiv miteinschließt und sich spezifisch mit den Auswirkungen der THS bei IPS auf Betroffene verschiedenen Alters beschäftigt, dass eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durchaus auch bei Älteren auftritt, die Effekte bei jüngeren PatientInnen aber stärker ausgeprägt sind (Dafsari et al. 2018a). Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass die Lebensqualität bei alten Menschen in hohem Maße auch durch Komorbiditäten und altersbedingte Gebrechlichkeit beeinflusst wird, welche unabhängig von der IPS-Therapie weiter bestehen und die Betroffenen in ihrem Alltag einschränken.

Geschlecht

Weiterhin konnten wir zeigen, dass auch das Geschlecht der Betroffenen einen Einfluss auf die Entwicklung der Lebensqualität postoperativ hat. Frauen haben demnach eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis als Männer.

Es ist bekannt, dass es Unterschiede in der Krankheitsausprägung bei Männern und Frauen gibt. So variieren beispielsweise die vorherrschenden Symptome, die Reaktion auf L-Dopa und andere Medikamente und das Fortschreiten des IPS zwischen den Geschlechtern: Frauen sind insgesamt mehr in ihren Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt, unter anderem durchschnittlich häufiger durch L-Dopa-induzierte Dyskinesien als Männer (Scott et al. 2000; Lyons et al. 1998). Es gibt Hinweise darauf, dass sich genau diese Probleme durch eine Be-

handlung mit THS verbessern und damit einen Zugewinn an Unabhängigkeit eher für Frauen als für Männer bedeuten (Accolla et al. 2007; Hariz et al. 2003).

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass Frauen postoperativ signifikant häufiger eine Verbesserung der Lebensqualität spüren, obwohl die motorischen Verbesserungen objektiv denen der männlichen Gruppe entsprachen (Hariz et al. 2013). Vermutlich spielen hier auch soziokulturelle Unterschiede zwischen den Geschlechtern und insbesondere die Perzeption von Krankheit und Behinderung eine Rolle.

3.2. Limitationen

Mithilfe unserer Partnerzentren in Manchester und London konnten wir eine ausreichend große Kohorte erstellen, um relevante Daten zu erheben. Die demographische Verteilung der Teilnehmenden war ausgeglichen, sodass wir von einem repräsentativen PatientInnenkollektiv sprechen können. Sicherlich wären Studien mit größerer Kohorte und gleicher Fragestellung hilfreich, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

Aber auch die signifikanten Verbesserungen unserer PatientInnen in den wichtigen Bereichen der Motorik, der nicht-motorischen Symptome, der Lebensqualität und der Medikamenteneinnahme bestätigen die Anwendbarkeit der von uns betrachteten Kohorte in der repräsentativen Auswertung. Auch das in größeren Studien festgestellte Nicht-Ansprechen der THS auf die kognitiven Fähigkeiten der Erkrankten konnte in unserem PatientInnenkollektiv bestätigt werden (Krack et al. 2003).

Die Einteilung der PatientInnen in *responder* und *non-responder* wurde in dieser Form bereits in zwei weiteren Studien vorgenommen, in denen sich unseren Ergebnissen (43,7%) sehr ähnliche Häufigkeiten zeigten, nämlich Raten von *non-respondern* von 43% (Floden et al. 2014), beziehungsweise 49% (Daniels et al. 2011).

Insgesamt zeigten sich in der von uns untersuchten PatientInnengruppe also Ergebnisse der Behandlung mit THS, welche bereits in weiteren und teils größeren Studien erfasst werden konnten. Damit kann unsere Kohorte als repräsentativ gewertet werden, wodurch unsere weiteren Ergebnisse auch auf zukünftige IPS-PatientInnen mit THS-Behandlung anwendbar sind.

Natürlich birgt jede wissenschaftliche Untersuchung Potenzial für Verbesserungen. Ein ähnliches Studienkonzept mit Kontrollgruppen beziehungsweise Verblindung würde die Ergebnis-

se verlässlicher ermitteln können. Weiterhin wäre es sinnvoll, die Kohortengröße zu erhöhen und den follow-up-Zeitraum zu verlängern.

Momentan stehen bei der Behandlung mit THS weiterhin die motorischen Symptome im Vordergrund. Operiert werden insbesondere Betroffene, bei denen die degenerative Krankheit bereits weit fortgeschritten ist und motorische Komplikationen stark ausgeprägt sind. Ob es in diesen Fällen auch stärker oder anders ausgeprägte NMS gibt, ist bisher kaum erforscht. Details zu der genauen Wechselwirkung zwischen THS und NMS wären weiterhin hilfreich, um zukünftige Studien noch besser an die Fragestellung anpassen zu können.

Wie auch in anderen klinischen Studien, die sich mit den Auswirkungen bestimmter Krankheiten auf die Betroffenen beschäftigen, ist die Messung der Lebensqualität durch fehlende objektive Messparameter und große interindividuelle Unterschiede schwierig. Eine wichtige Auseinandersetzung bei den Untersuchungen war deshalb auch die Frage, inwieweit sich die Abfrage der krankheitsbezogenen Lebensqualität und mancher NMS überschneidet. Wie in Kapitel 3.1.3 beschrieben, wurde der PDQ8-Score zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt, welcher sich aus Fragen zusammensetzt, die durchaus spezifisch nach der Ausprägung von wichtigen NMS beim IPS fragen. Dies hätte theoretisch zu einer falsch-hohen Korrelation zwischen den postoperativen Veränderungen von NMS-Scores und der Lebensqualität, also dem PDQ8, führen können. Um dies zu überprüfen wurden einige NMS erneut mit einem modifizierten PDQ8-Score korreliert, in welchem das betreffende Item herausgerechnet wurde. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Korrelation nur geringfügig durch die Ähnlichkeit der abgefragten Items erklärt werden kann.

3.3. Fazit

Die Analyse der von uns erhobenen Daten konnte unsere eingangs vorgestellte Hypothese bestätigen: Nicht-motorische Symptome beim IPS können eine Verbesserung der Lebensqualität nach THS des Nucleus subthalamicus vorhersagen.

Dieses Ergebnis ist in verschiedenen Hinsichten relevant:

Wie in der Einleitung beschrieben, kann im Durchschnitt nur bei der Hälfte aller mit THS behandelten PatientInnen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. In Anbetracht der Tatsache, dass die operative Behandlung des IPS ein aufwändiges und teures Verfahren darstellt, ist die gründliche und sinnvolle Auswahl an geeigneten KandidatInnen für die PatientInnen und für das Gesundheitssystem von größter Bedeutung.

Eine genaue präoperative Charakterisierung der PatientInnen hinsichtlich demographischer Faktoren, motorischer und nicht-motorischer Symptome ermöglicht eine Stratifizierung der Behandlungsergebnisse. Eine Operationsindikation könnte sich dann auch über die motorischen Symptome hinaus auf die nicht-motorischen erstrecken und PatientInnen mit eher untypischen Verläufen miteinschließen. Bisher gibt es nur wenige Arbeiten, die konkret nach Prädiktionsfaktoren für die postoperative Lebensqualität suchen. Auch wenn sich hier erfreulicherweise bisher ähnliche Ergebnisse gezeigt haben, wären weitere Studien mit bestenfalls größeren Kohorten wünschenswert, um die Resultate zu bestätigen oder sogar noch zu präzisieren. Dann wäre die Entwicklung von „assessments“ (beispielsweise mithilfe von Fragebögen, psychiatrischer Begutachtung, eventuell Bildgebung) denkbar, um die Erfolgswahrscheinlichkeit einer THS insbesondere bezüglich der Lebensqualität zu berechnen. Diese wären auch in der Beratung und für die Entscheidungsfindung der PatientInnen hilfreich.

Insbesondere die neuropsychiatrischen NMS scheinen eine wichtige Rolle zu spielen, wenn es um die Lebensqualität der Betroffenen geht. Auch hier gibt es noch Bedarf, die teilweise verwobenen Pathomechanismen von Grunderkrankung und Symptomen genau zu trennen, und ihre Zusammenhänge verstehen zu können. Es ist sicherlich nicht abwegig, nach weiteren Prädiktoren im Bereich der neuropsychiatrischen Symptome zu suchen, indem man weitere Symptome spezifischer erfasst, als wir es bisher getan haben. Im Kapitel 3.1.4 wurde bereits beschrieben, dass der HADS Score keine prädiktiven Eigenschaften besitzt. Da dadurch bisher aber depressive- und Angstsymptomatik nur gemeinsam erfasst werden, wäre auch die Prüfung von Ängstlichkeit und Depressivität als einzelne Entitäten im Rahmen des IPS interessant. Eine genauere Erfassung beispielsweise mittels der Hamilton Depressions- und Angstskalen (HAMD, beziehungsweise HAMA) wäre dafür erforderlich. Auch das Auftreten von Impulskontrollstörungen könnte mittels des QUIPRS-Fragebogens erhoben und geprüft werden (Weintraub et al. 2012).

Die kognitiven Fähigkeiten der PatientInnen sollten ebenfalls differenzierter betrachtet werden. Schwierig ist hierbei allerdings, dass eine bereits starke kognitive Einschränkung eine Kontraindikation für die THS darstellt und dass insgesamt postoperativ keine signifikanten Verbesserungen der Kognition zu erwarten sind. Der MoCa Score böte hier präoperativ die Möglichkeit, leichtere (eventuell altersbedingte) kognitive Einschränkungen von einer krankheitsbedingten Leistungsminderung zu unterscheiden. In unserer Untersuchung wurde bisher lediglich der MMSE zur Erhebung angewendet (Folstein et al. 1975). Eine genauere Unterscheidung kognitiver Leistungen wie der Konzentrationsfähigkeit, sprachlicher Fähigkeiten oder der Gedächtnisleistung wäre denkbar.

4. Zusammenfassung

Das Idiopathische Parkinsonsyndrom ist eine chronische, neurodegenerative Erkrankung aufgrund einer Störung der Dopaminproduktion. Es kommt dadurch zu diversen motorischen und nicht-motorischen Symptomen. Das IPS kann medikamentös, aber auch operativ durch die Tiefe Hirnstimulation behandelt werden. Bei der THS werden Elektroden in bestimmte Hirnregionen eingesetzt, um mithilfe von Stromimpulsen die durch die Krankheit hervorgerufenen Symptome zu lindern. Bisher zeigte sich, dass diese Behandlung zwar einige Krankheitssymptome verbessern kann, sich die krankheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen aber nicht immer im gleichen Maße verbessert.

In dem in dieser Arbeit vorgestellten Paper wurde ermittelt, ob und wie man die Verbesserung der Lebensqualität von IPS-PatientInnen nach einer THS vorhersagen kann. Hierbei wurde insbesondere das prädiktive Potenzial von nicht-motorischen Symptomen untersucht.

In der besprochenen Studie wurden mit THS-behandelte IPS-PatientInnen prä- und postoperativ untersucht und die Ergebnisse mithilfe verschiedener statistischer Methoden ausgewertet. Es zeigte sich auch hier eine Verbesserung der Lebensqualität bei nur knapp der Hälfte der Teilnehmenden. Als Prädiktoren für diese konnten mehrere Faktoren bestimmt werden:

- Nicht-motorische Symptome (neuropsychiatrische Störungen, Miktionsstörungen, sowie Schmerzen und Gewichtsveränderungen)
- Die präoperativ bestehende Lebensqualität
- Demographische Faktoren (Alter und Geschlecht)

Insbesondere um eine effiziente und personalisierte Behandlung eines IPS zu planen, sind die vorliegenden Ergebnisse wertvoll. Sie können dazu beitragen, die relativ aufwändige und kostenintensive THS weiter zu optimieren, indem geeignete PatientInnen, die voraussichtlich von der Behandlung profitieren, gezielter identifiziert werden. Für die Beratung eben dieser Menschen ist genaueres Wissen über mögliche Behandlungsergebnisse ebenfalls relevant.

Literaturverzeichnis

- Accolla E, Caputo E, Cogiமானian F, Tamma F, Mrakic-Spota S, Marceglia S, Egidi M, Rampini P, Locatelli M, Priori A (2007). Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Mov.Disord.* 22 (8): 1150–1156
- Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe WH (2009). A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 8 (10): 929–937
- Balestrino R, Baroncini D, Fichera M, Donofrio CA, Franzin A, Mortini P, Comi G, Volontè MA (2017). Weight gain after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease is influenced by dyskinesias' reduction and electrodes' position. *J Neurol sci.* 38 (12): 2123–2129
- Barichella M, Marczevska AM, Mariani C, Landi A, Vairo A, Pezzoli G (2003). Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. *Mov.Disord.* 18 (11): 1337–1340
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 8 (1): 67–81
- Berger K, Broll S, Winkelmann J, Heberlein I, Müller T, Ries V (1999). Untersuchung zur Reliabilität der deutschen Version des PDQ-39. Ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten. *Akt Neurol* 26 (4): 180–184
- Braak H, Del Tredici K (2008). Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 70 (20): 1916–1925
- Broen MPG; Braaksma MM, Patijn J, Weber WEJ (2012). Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov.Disord.* 27 (4): 480–484
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 5 (3): 235–245
- Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, Ruessmann A, Odin P, Macphee G, Stocchi F, Ondo W, Sethi K, Schapira AHV, Martinez Castrillo JC, Martinez-Martin P (2010). The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals. An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov.Disord.* 25 (6): 704–709
- Chiken S, Nambu A (2016). Mechanism of Deep Brain Stimulation. Inhibition, Excitation, or Disruption? *The Neuroscientist* 22 (3): 313–322
- Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Dos Santos Ghilardi MG, Fonoff F, Arnaut D, Myczkowski ML, Marcolin MA, Bor-Seng-Shu E, Barbosa ER, Teixeira MJ, Ciampi de Andrade D (2014). Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 83 (16): 1403–1409
- Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, Sauerbier A, Petry-Schmelzer JN, Kramberger M, Borgemeester RWK, Barbe MT, Ashkan K, Silverdale M, Evans J, Odin P, Fonoff ET, Fink GR, Henriksen T, Ebersbach G, Pirtošek Z, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Timmermann L, Chaudhuri KR (2019). *EuroInf* 2. Subthalamic stim-

ulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov.Disord.* 34 (3): 353–365

Dafsari HS, Reker P, Stalinski L, Silverdale M, Rizos A, Ashkan K, Barbe MT, Fink GR, Evans J, Steffen J, Samuel M, Dembek TA, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Timmermann L (2018a). Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov.Disord.*33 (1): 99–107

Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Chaudhuri KR, Ashkan K, Weis L, Dembek T, Samuel M, Rizos A, Silverdale M, Barbe MT, Fink GR, Evans J, Martinez-Martin P, Antonini A, Visser-Vandewalle V, Timmermann L (2018b). Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts. *Brain stimul.* 11(4): 904–912

Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, Wawro S, Petry-Schmelzer JN, Visser-Vandewalle V, Rizos A, Silverdale M, Ashkan K, Samuel M, Evans J, Huber CA, Fink GR, Antonini A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Timmermann L (2016). Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain stimul.* 9 (1): 78–85

Daniels C, Krack P, Volkmann J, Raethjen J, PINSKER MO, Kloss M, Tronnier V, Schnitzler A, Wojtecki L, Bötzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G, Witt K (2011). Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? *Mov.Disord.* 26 (14): 2516–2521

de Lau LML, Breteler MMB (2006): Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 5 (6): 525–535

Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deuschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenz S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, PINSKER MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355 (9): 896–908

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016). DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030010_LL_langfassung_ips_2016.pdf (zuletzt abgerufen am 23.10.2020)

Fearnley J M, Lees A J (1991). Ageing and Parkinson's disease. Substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 (5): 2283–2301

Floden D, Cooper SE, Griffith SD, Machado AG (2014). Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 83 (18): 1627–1633

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "Mini-mental state". *J Psychiatr Res.* 12 (3): 189–198

Ford B (2010). Pain in Parkinson's disease. *Mov.Disord.* 25 Suppl 1: 98-103

Gironell A, Pascual-Sedano B, Otermin P, Kulisevsky J (2002). Ganancia ponderal después de la cirugía funcional en la enfermedad de Parkinson. *Neurologia* 17 (6): 310–316

Hariz GM, Limousin P, Zrinzo L, Tripoliti E, Aviles-Olmos I, Jahanshahi M, Hamberg K, Foltynie T (2013). Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 128 (4): 281–285

Hariz GM, Lindberg M, Hariz MI, Bergenheim AT (2003). Gender differences in disability and health-related quality of life in patients with Parkinson's disease treated with stereotactic surgery. *Acta Neurol Scand* 108 (1): 28–37

Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, Seif C, Braun PM, Pinsker MO, Herzog H, Volkmann J, Deuschl G, Fink GR (2008). Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain* 131 (1): 132–145

Hughes A J, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55 (3): 181–184

Irmen F, Horn A, Mosley P, Perry A, Petry-Schmelzer JN, Dafsari HS, Barbe M, Visser-Vandewalle V, Schneider GH, Li N, Kübler D, Wenzel G, Kühn AA (2020). Left Prefrontal Connectivity Links Subthalamic Stimulation with Depressive Symptoms. *Ann Neurol* 87 (6): 962–975

Itakura T (2015): *Deep Brain Stimulation for Neurological Disorders. Theoretical Background and Clinical Application*. Cham: Springer International Publishing

Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N (1997). The PDQ-8. Development and validation of a short-form parkinson's disease questionnaire. *Psychology & Health* 12 (6): 805–814

Jiang L, Poon WS, Moro E, Xian W, Yang C, Zhu XL, Gu J, Cai X, Liu J, Mok V, Liu Y, Xu S, Guo Q, Chen W, Chen L (2017). Early versus Late Application of Subthalamic deep brain Stimulation to Parkinson's disease patients with motor complications (ELASS). Protocol of a multicentre, prospective and observational study. *BMJ open* 7 (11): e018610

Jost WH (2015). *Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms*. 8. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag AG

Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, Henriksen T, van Laar T, Spivey K, Vel S, Staines H, Lees A (2018). Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO). A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 17 (9): 749–759

Kim HJ, Jeon BS, Paek SH (2011). Effect of deep brain stimulation on pain in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 310 (1-2): 251–255

Knight EJ, Testini P, Min HK, Gibson WS, Gorny KR, Favazza CP, Felmlee JP, Kim Inyong, Welker KM, Clayton DA, Klassen BT, Chang SY, Lee KH (2015). Motor and Nonmotor Circuitry Activation Induced by Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *Intraoperative Functional Magnetic Resonance Imaging for Deep Brain Stimulation*. *Mayo Clin Proc*. 90 (6): 773–785

Krack P, Batir A, van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P (2003). Five-year follow-up of bilateral stimula-

- tion of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 349 (20): 1925–1934
- Lees A J, Blackburn NA, Campbell VL (1988). The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 11 (6): 512–519
- Lewis PA (2012). James Parkinson: the man behind the shaking palsy. *J Parkinsons Dis.* 2 (3): 181–187
- Lezcano E, Gómez-Esteban JC, Tijero B, Bilbao G, Lambarri I, Rodriguez O, Villoria R, Dolado A, Berganzo K, Molano A, Gopegui ER de, Pomposo I, Gabilondo I, Zarranz JJ (2016). Long-term impact on quality of life of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 263 (5): 895–905
- Ludin HP (2001). Therapy of idiopathic Parkinson syndrome 1817 to 2001. A success story? *Praxis* 90 (23): 1009–1014
- Lyons KE, Hubble JP, Tröster AI, Pahwa R, Koller WC (1998). Gender differences in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 21 (2): 118–121
- Ma K, Xiong N, Shen Y, Han C, Liu L, Zhang G, Wang L, Guo S, Guo X, Xia Y, Wan F, Huang J, Lin Z, Wang T (2018). Weight Loss and Malnutrition in Patients with Parkinson's Disease. Current Knowledge and Future Prospects. *Front. Aging Neurosci.* 10: 1
- Maier F, Lewis CJ, Horstkoetter N, Eggers C, Kalbe E, Maarouf M, Kuhn J, Zurowski M, Moro E, Woopen C, Timmermann L (2013). Patients' expectations of deep brain stimulation, and subjective perceived outcome related to clinical measures in Parkinson's disease. A mixed-method approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 84 (11): 1273–1281
- Marks WJ (2015). Deep brain stimulation management. Second edition. Cambridge, United Kingdom, Cambridge University Press
- Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martinez-Martin P, Krack P (2016). The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease. A review on nonmotor fluctuations. *Mov. Disord.* 31 (8): 1080–1094
- Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, Henriksen T, Martin A, Calandrella D, Rizos A, Bryndum N, Glad A, Dafsari HS, Timmermann L, Ebersbach G, Kramberger MG, Samuel M, Wenzel K, Tomantschger V, Storch A, Reichmann H, Pirtosek Z, Trost M, Svenningsson P, Palhagen S, Volkmann J, Chaudhuri KR (2015). EuroInf. A multi-center comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 30 (4): 510–516
- Mattle H, Mumenthaler M (2013). *Neurologie. Lehrbuch.* 13. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL (2004). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation. Activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol.* 115 (6): 1239–1248
- Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD (2008). Sleep disorders associated with Parkinson's disease: role of dopamine, epidemiology, and clinical scales of assessment. *CNS spectrums* 13 (3 Suppl 4): 6–11

- Meyer M, Montel S, Colnat-Coulbois S, Lerond J, Potheegadoo J, Vidailhet P, Gospodaru N, Vespignani H, Barroche G, Spitz E, Schwan R (2013). Neurosurgery in Parkinson's disease: Social adjustment, quality of life and coping strategies. *Neural Regen Res.* 8 (30): 2856–2867
- Montaurier C, Morio B, Bannier S, Derost P, Arnaud P, Brandolini-Bunlon M, Giraudet C, Boirie Y, Durif F (2007). Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain* 130 (7): 1808–1818
- Müller T (2015). *Medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson.* 5. Aufl., rev. Ausg. Bremen: UNI-MED
- Nemanich ST, Earhart GM (2016). Freezing of gait is associated with increased saccade latency and variability in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 127 (6): 2394–2401
- Nonnekes J, Timmer MHM, Vries NM de, Rascol O, Helmich RC, Bloem BR (2016). Unmasking levodopa resistance in Parkinson's disease. *Mov. disord.* 31: 1602-1609
- Ortega-Cubero S, Clavero P, Irurzun C, Gonzalez-Redondo R, Guridi J, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC (2013). Effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on non-motor fluctuations in Parkinson's disease. Two-years' follow-up. *Parkinsonism Relat Disord.* 19 (5): 543–547
- Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Damier P, Dellapina E, Destee A, Durif F, Galitzky M, Lebouvier T, Meissner W, Thalamas C, Tison F, Salis A, Sommet A, Viallet F, Vidailhet M, Rascol O (2014). Withdrawing amantadine in dyskinesic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology* 82 (4): 300–307
- O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ (2008). Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov. disord.* 23 (1): 101–106
- Petry-Schmelzer JN, Krause M, Dembek TA, Horn A, Evans J, Ashkan K, Rizos A, Silverdale M, Schumacher W, Sack C, Loehrer PA, Fink GA, Fonoff ET, Martinez-Martin P, Antonini A, Barbe MT, Visser-Vandewalle V, Chaudhuri KR, Timmermann L, Dafsari HS (2019). Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain* 142 (11): 3592–3604
- Prakash KM, Nadkarni NV, Lye WK, Yong MH, Tan EK (2016). The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. *Eur J Neurol* 23 (5): 854–860
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. disord.* 29 (13): 1583–1590
- Racine E, Bell E, Zizzo N (2015). Deep brain stimulation: a principled and pragmatic approach to understanding the ethical and clinical challenges of an evolving technology. *Curr Top Behav Neurosci.* 19: 243–263
- Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreira JJ (2015). New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov. disord.* 30 (11): 1451–1460
- Reichmann H (2006). Budipine in Parkinson's tremor. *J Neurol Sci.* 248 (1-2): 53–55

- Reichmann H, Lees A, Rocha JF, Magalhães D, Soares-da-Silva P (2020). Effectiveness and safety of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. The OPTIPARK open-label study. *Transl Neurodegener.* 9 (9)
- Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, Yamanishi T (2011). Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011: 924605
- Santos-Garcia D, La Fuente-Fernandez R de (2013). Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 332 (1-2): 136–140
- Schapira AHV, Obeso J (2006). Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol.* 59 (3): 559–562
- Schrag A (2006). Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J neurol. sci.* 248 (1-2): 151–157
- Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 368 (7): 610–622
- Schuepbach WMM, Tonder L, Schnitzler A, Krack P, Rau J, Hartmann A, Hälbig TD, Pineau F, Falk A, Paschen L, Paschen S, Volkmann J, Dafsari HS, Barbe MT, Fink GR, Kühn A, Kupsch A, Schneider GH, Seigneuret E, Fraix V, Kistner A, Chaynes PP, Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Vesper J, Wojtecki L, Derrey S, Maltête D, Damier P, Derkinderen P, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, Gharabaghi A, Wächter T, Weiss D, Pinsker MO, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Knudsen K, Schade-Brittinger C, Houeto JL, Agid Y, Vidailhet M, Timmermann L, Deuschl G (2019). Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology* 92 (10): e1109-e1120
- Scott B, Borgman A, Engler H, Johnels B, Aquilonius SM (2000). Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand* 102 (1): 37–43
- Soulas T, Sultan S, Gurruchaga JM, Palfi S, Fénelon G (2011). Depression and coping as predictors of change after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *World Neurosurg.* 75 (3-4): 525–532
- Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW (2010). Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease. The STRIDE-PD study. *Ann neurol.* 68 (1): 18–27
- Sudmeyer M, Ebersbach G, Holtmann M, Jost W, Odin P, Schrader C, Winkler C (2016). Practical Use of the Levodopa Pump. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 84 (7): 404–410
- Sveinbjörnsdóttir S (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J. Neurochem.* (139): 318-324

Thanvi BR, Lo TCN, Harsh DP (2005). Psychosis in Parkinson's disease. *Postgraduate medical journal* 81 (960): 644–646

Valkovic P, Minar M, Singliarova H, Harsany J, Hanakova M, Martinkova J, Benetin J (2015). Pain in Parkinson's Disease. A Cross-Sectional Study of Its Prevalence, Types, and Relationship to Depression and Quality of Life. *PLoS one* 10 (8): e0136541

Volkman J, Schläpfer T, Bewernick B, Gippert SM, Galert T (2016). Tiefe Hirnstimulation. Neurologische, psychiatrische und philosophische Aspekte. Originalausgabe. Freiburg, München: Verlag Karl Alber

Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A (2012). Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov. Disorder.* 27 (2): 242–247

Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJG, Barker RA (2006). Cognitive Deficits and Psychosis in Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 20 (6): 477–505

Witt K, Daniels C, Krack P, Volkman J, Pinski MO, Kloss M, Tronnier V, Schnitzler A, Wojtecki L, Bötzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G (2011). Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J. neurol. sci.* 310 (1-2): 261–266

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Luisa Maria Weiß
 Geburtsdatum und -ort: 03.08.91 in Münster (Westfalen)
 Anschrift: Emmastraße 9, 50937 Köln
 E-Mail: luisa.weiss91@web.de
 Staatsangehörigkeit: deutsch

Ärztliche Tätigkeit

Seit 08/2019 Assistenzärztin in Weiterbildung im Marienhospital Brühl, Abteilung für Gynäkologie & Geburtshilfe
 09/2018 – 07/2019 Ärztin in der Erstaufnahmeeinrichtung für Asylsuchende in Köln (Träger: Deutsches Rotes Kreuz)
 11/2018 – 01/2019 freiberufliche Tätigkeit als ärztliche Dozentin an der Louise-von-Marillac-Schule für Berufe im Gesundheitswesen, Köln

Universitäre Ausbildung

10/2011 – 06/2018 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln
 2013: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: gut)
 2017: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: gut)
 2018: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: sehr gut)
 05/2017 – 04/2018 Praktisches Jahr:
 Internistisches Tertial: St. Antonius Krankenhaus Köln-Bayenthal
 Chirurgisches Tertial: Hospital de Santa Maria Lissabon, Portugal
 Wahltertial: Gynäkologie & Geburtshilfe, Krankenhaus Köln – Porz
 seit 2014 Doktorandin in der neurologischen Arbeitsgruppe „Bewegungsstörungen und Tiefe Hirnstimulation“ an der Universitätsklinik Köln

Schulische Ausbildung

09/2001 – 06/2010 Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasium Münster, Abschluss: Abitur (Note: 1,4)
 01/2008 – 05/2008 Rockford Manor Secondary School, Dublin, Irland
 08/1997 – 08/2001 Margareten-Grundschule Münster

Köln, im November 2020