

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Neurologie

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

**Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der  
Tiefen Hirnstimulation zur Behandlung von der  
Parkinson-Krankheit**

-

**Gender gap in deep brain stimulation for  
Parkinson's disease**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Lena Strobel

aus Nürnberg

promoviert am 14.10.2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2024

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

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. Dafsari
2. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. E. Kalbe

## Erklärung

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

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. Stefanie T. Jost, Dr. Alexandra Rizos, Dr. Philipp A. Loehrer, Professor Dr. Keyoumars Ashkan, Dr. Julian Evans, Franz Rosenkranz, Universitätsprofessor Dr. Michael T. Barbe, Universitätsprofessor Dr. Gereon R. Fink, Jeremy Franklin, Dr. Anna Sauerbier, Professor Dr. Christopher Nimsky, Dr. Afsar Sattari, Professor Dr. K. Ray Chaudhuri, Professor Dr. Angelo Antonini, Universitätsprofessor Dr. Lars Timmermann, Professor Dr. Pablo Martinez-Martin, Dr. Monty Silverdale, Professorin Dr. Elke Kalbe, Universitätsprofessorin Dr. Veerle Visser-Vandewalle, PD Dr. Haidar S. Dafsari

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

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

## Erklärung zum eigenen Anteil an der Dissertation

Die Konzeption und das Design der Datenanalyse erfolgte zu gleichen Teilen durch Frau Dr. Stefanie T. Jost und mich. Diese Studie ist ein Teil der Non-motor Longitudinal Interventional Study (NILS) der „Non-motor Parkinson’s Disease Study Group“ der „International Parkinson’s and Movement Disorders Society“. In die vorliegende Studie wurden Patient\*innen aus den Universitätskliniken Köln und Marburg, dem Salford’s Royal Hospital Manchester und dem King’s College Hospital London eingeschlossen.

Die Erhebung der klinischen Daten für die Non-motor Longitudinal Interventional Study (NILS) erfolgte in Köln im Zeitraum vom 01.07.2019 bis zum 01.09.2020 durch Herr Franz Rosenkranz und mich.

Die Erstellung der Datenbank der Querschnittskohorte mit 316 Patient\*innen der Uniklinik Köln erfolgte durch mich.

Die Auswertung der Daten erfolgte durch Frau Dr. Stefanie T. Jost und mich in eigenständiger Arbeit und Herr Dr. Haidar S. Dafsari und Jeremy Franklin in beratender Funktion.

Die Interpretation der Ergebnisse und das Erstellen des Manuskriptes „Gender gap in deep brain stimulation for Parkinson’s disease“, welches anschließend in der Fachzeitschrift „npj parkinson’s disease“ veröffentlicht wurde, erfolgte zu gleichen Teilen und in enger Zusammenarbeit durch Frau Dr. Stefanie Jost und mich, was sich in einer geteilten Erstautorenschaft widerspiegelt.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den

Unterschrift: .....

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>4</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>7</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
2.1. Parkinson – Prävalenz und Diagnostik	8
2.2. Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit	11
2.3. Risikofaktoren, Schutzfaktoren und genetische Faktoren	12
2.4. Die Rolle der Geschlechtschromosomen und Sexualhormone	14
2.5. Motorische Symptome	15
2.6. Nicht-motorische Symptome	17
2.6.1. Sensorische Störungen und Schmerz	17
2.6.2. Neuropsychiatrische Störungen	18
2.6.3. Autonome Störungen	20
2.6.4. Schlafstörungen	20
2.6.5. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei nicht-motorischen Symptomen	21
2.7. Therapie der PK	22
2.7.1. Nicht-invasive Therapie	22
2.7.2. Tiefe Hirnstimulation	26
2.8. Fragestellung und Ziel der Studie	30
<b>3. PUBLIKATION</b>	<b>32</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>53</b>
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	53
4.1.1. Geschlechterverhältnis bei der Indikationsprüfung bis zur THS-OP	53
4.1.2. Klinische Unterschiede bei Patient*innen mit STN-THS	53
4.2. Diskussion der Ergebnisse	55

4.2.1.	Die Relevanz von Geschlechterverzerrungen in der Medizin	55
4.2.2.	Nicht-klinische Faktoren als Auslöser für Geschlechterunterschieden bei der chirurgischen Behandlung des IPS und darüber hinaus	56
4.2.3.	Geschlechtsspezifische präoperative Unterschiede	57
4.2.4.	Geschlechtsspezifische Unterschiede sechs Monate nach OP	58
4.2.5.	Strategien zur Geschlechtergleichstellung bei der THS	58
4.3.	Diskussion des Studiendesigns	59
4.4.	Schlussfolgerung und Ausblick	61
5.	LITERATURVERZEICHNIS	62
6.	ANHANG	75

## Abkürzungsverzeichnis

COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GBA	β-Glucoocerebrosidase
GPI	Globus pallidus internus
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
L-Dopa	Levodopa
LEDD	Levodopaäquivalenztagesdosis
LID	Levodopa-induzierte Dyskinesien
LRKK2	Leucin-reiche Repeat-Kinase 2
MAO-A	Monoaminoxidase A
MAO-B	Monoaminoxidase B
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMS	Nicht-motorische Symptome
NMSS	Non-motor Symptom Scale
PDQ-8	8-Item Parkinson's Disease Questionnaire
PK	Parkinson-Krankheit
PS	Parkinson-Syndrom
REM	Rapid eye movement
SCOPA	Scales for the Outcome of Parkinson's disease
SNc	Substantia Nigra Pars compacta
SRY	Sex determining region of Y
STN	Nucleus subthalamicus
TH	Tyrosinhydroxylase
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius
WHO	World Health Organization

## 1. Zusammenfassung

Geschlechtsspezifische Unterschiede sind bei vielen Krankheiten bekannt, werden jedoch bis heute zu wenig in der klinischen Behandlung berücksichtigt. Die Parkinson-Krankheit (PK) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und ist durch das Auftreten typischer Kardinalsymptome wie Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität gekennzeichnet.

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien stellt die Tiefe Hirnstimulation (THS) im Nucleus subthalamicus (STN) ein etabliertes Therapieverfahren dar, das die Lebensqualität und die motorischen sowie nicht-motorischen Symptome (NMS) der Patient\*innen mit Parkinson verbessert. Auch bei der Behandlung von Patient\*innen mit der THS konnte in früheren Studien eine geschlechtsspezifische Versorgungslücke im Vergleich zur Prävalenz der PK beobachtet werden. In der vorliegenden Arbeit wurden in einer Querschnittskohorte mit 316 Parkinsonpatient\*innen der Uniklinik Köln die Geschlechterverhältnisse bei den verschiedenen Schritten, die von der Indikationsprüfung bis zur Elektrodenimplantation durchlaufen werden, geprüft. Außerdem wurden in einer prospektiven, multizentrischen Kohorte Geschlechterunterschiede hinsichtlich der Entwicklung motorischer und nicht-motorischer Symptome sowie der Lebensqualität sechs Monate nach der Operation untersucht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Parkinsonpatientinnen bereits bei der Indikationsprüfung unterrepräsentiert sind. Im Vergleich zu männlichen Parkinsonpatienten wird bei ihnen häufiger eine positive Indikation für die THS gestellt, dennoch werden signifikant weniger Frauen operiert. Weibliche Patientinnen sind zum Zeitpunkt der Operation länger erkrankt und weisen häufiger Dyskinesien auf. Es konnte zudem gezeigt werden, dass sich weibliche und männliche Patient\*innen nach der Operation gleichermaßen bezüglich der motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie der Lebensqualität verbessern. Die Gründe für die beobachtete geschlechtsspezifische Versorgungslücke scheinen demnach nicht die klinischen Effekte der Behandlung zu sein, sondern sind auf nicht-klinische Faktoren zurückzuführen. Deshalb sollte in Zukunft mehr Aufmerksamkeit auf den Entscheidungsprozess der Patient\*innen und die Auswahlverfahren der überweisenden Ärzt\*innen gerichtet werden. Da sich bei der genaueren Betrachtung einzelner NMS unterschiedliche geschlechtsspezifische Wirkungsprofile der THS zeigen, ist eine ganzheitliche klinische Untersuchung motorischer und nicht-motorischer Symptome vor der Implantation notwendig. Das zukünftige Ziel sollte sein, über die Integration aller klinischen und nicht-klinischen Faktoren eine personalisierte Behandlung zu ermöglichen, die auf die individuellen Bedürfnisse der Patient\*innen abgestimmt ist.

## 2. Einleitung

### 2.1. Parkinson – Prävalenz und Diagnostik

Die PK ist klinisch durch das Leitsymptom Bradykinese und die motorischen Symptome Tremor, Rigor und ggf. posturale Instabilität gekennzeichnet<sup>1</sup>. Außerdem existieren krankheitstypische nicht-motorische Symptome, die vegetativ, sensorisch, kognitiv und psychisch sein können<sup>1</sup>. Nach Alzheimer stellt Parkinson die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung dar<sup>2</sup>.

Folgende Formen der Krankheit werden aufgrund ihrer Entstehung unterschieden<sup>1</sup>:

1. Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), das ohne identifizierbare Ursache auftritt.
2. Das hereditäre Parkinson-Syndrom, welches aufgrund von pathogenen genetischen Varianten entsteht.
3. Atypische Parkinsonsyndrome, die meist im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie der Multisystematrophie, der progressiven supranukleären Blickparese und des kortikobasalen Syndroms entstehen.
4. Das symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrom, das durch identifizierbare Ursache wie einen Normaldruckhydrozephalus oder Medikamente ausgelöst wird, aber auch zerebrovaskulär, tumorbedingt, posttraumatisch, entzündlich, metabolisch oder toxin-induziert auftritt.

Die Prävalenzrate der PK in Europa beträgt 108 bis 257 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner\*innen und die Inzidenz liegt bei 11 bis 19 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner\*innen pro Jahr<sup>3</sup>. Beide Raten nehmen mit steigendem Alter zu<sup>4,5</sup>. Männer sind insgesamt häufiger betroffen als Frauen und das Geschlechterverhältnis beträgt entsprechend 1,48:1 (Männer:Frauen)<sup>6</sup>. In der Altersklasse zwischen 50 und 59 Jahren ist die Prävalenz bei Frauen signifikant niedriger<sup>4</sup>. Obwohl die Inzidenzrate der Männer die der Frauen in allen Altersgruppen übersteigt, war der Geschlechterunterschied laut Hirsch et al. nur in der Altersgruppe zwischen 60 und 79 Jahren statistisch signifikant<sup>7</sup>.

Die Diagnose der PK wird klinisch gestellt. Für die Diagnostik wurden von der ‚Movement Disorder Society‘<sup>8</sup> Kriterien festgelegt, welche essentielle und unterstützende Symptome, aber auch Ausschlusskriterien vorgeben. Außerdem wurden sogenannte ‚red flags‘ etabliert, die eine Abgrenzung gegenüber atypischen oder sekundären Parkinson-Syndromen ermöglichen.

Es sollten zudem langfristige, regelmäßige Untersuchungen durch Expert\*innen erfolgen, um die Diagnosewahrscheinlichkeit zu verbessern<sup>1</sup>. Auch sollten die nicht-motorischen Symptome, z.B. Frühsymptome wie Riechstörungen und REM-Schlafstörungen, bei Diagnosestellung beachtet werden und zur Prognoseabschätzung herangezogen werden<sup>1</sup>.

Man kann je nach gleichzeitigem Auftreten der Hauptsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor verschiedene Verlaufsformen unterscheiden. Laut der S3-Leitlinie von 2016 werden Patient\*innen vor allem in die Subtypen akinetisch-rigider Typ, Äquivalenz-Typ und Tremordominanz-Typ eingeteilt<sup>9</sup>. Ein Tremor ist prognostisch eher günstig, da die Erkrankung dann langsamer fortschreitet<sup>10</sup>, während ein akinetisch-rigider Typ mit einer höheren Demenzentwicklungsrate einhergeht<sup>10,11</sup>.

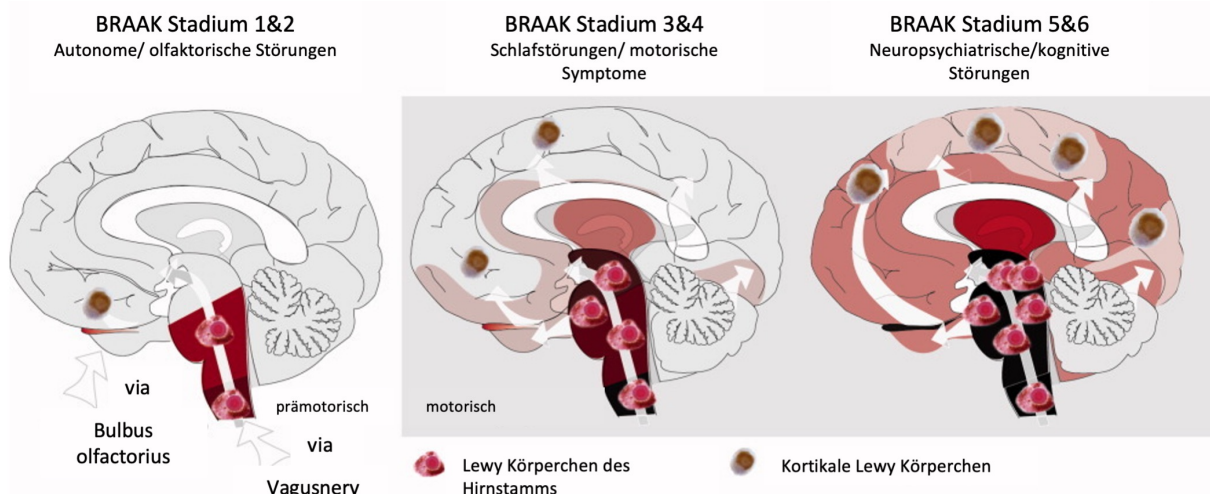
**Tabelle 1– Diagnosekriterien der Parkinson-Krankheit der Movement Disorder Society, modifiziert nach Postuma et al<sup>8</sup>**

<b>1. Essenzielle Diagnose-Kriterien</b>
Bradykinese in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muskulärer Rigor</li> <li>• Ruhetremor</li> </ul>
<b>2. Vorhandensein unterstützender Kriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eindeutig positives Ansprechen auf dopaminerge Therapie (sichtbar anhand einer Verbesserung &gt;30% im UPDRS III bzw. subjektiv deutliche Veränderungen in der Anamnese dokumentiert oder anhand eindeutiger und ausgeprägter On/Off-Fluktuationen, die mit einem vorhersehbaren Abklingen der Dosis einhergehen)</li> <li>• Auftreten von L-Dopa-induzierten Dyskinesien</li> <li>• In der klinischen Untersuchung dokumentierter Ruhetremor einer Gliedmaße</li> <li>• In der MIBG-Szintigrafie sichtbarer Verlust von olfaktorischen Nervenzellen oder eine sichtbare kardiale Denervierung</li> </ul>
<b>3. Ausschlusskriterien für die klinische Diagnose einer Parkinson-Krankheit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zerebelläre Zeichen wie Kleinhirngang, Ataxie der Gliedmaßen oder zerebelläre okulomotorische Anomalien (z. B. anhaltender evozierter Blicknystagmus, makroquadratische Zuckungen, hypermetrische Sakkaden)</li> <li>• Supranukleäre vertikale Blickparese oder selektiv verlangsamte abwärts gerichtete vertikale Sakkaden</li> <li>• Diagnose einer wahrscheinlichen verhaltensbedingten Variante der frontotemporalen Demenz oder einer primär progredienten Aphasie innerhalb der ersten 5 Jahre der Erkrankung</li> <li>• Auftreten von Parkinson-Symptomen, die seit mehr als 3 Jahren auf die unteren Gliedmaßen beschränkt sind</li> <li>• Medikamentös-induziertes Parkinson-Syndrom z.B. durch die Behandlung mit einem Dopaminrezeptorblocker oder einem Dopamin-abbauenden Medikament</li> <li>• Nichtansprechen auf hochdosiertes L-Dopa trotz mäßiger Ausprägung der Erkrankung</li> <li>• Eindeutiger kortikaler sensorischer Verlust (d. h. Graphästhesie, Stereognosie bei intakten primären sensorischen Modalitäten), deutliche ideomotorische Apraxie der Gliedmaßen oder progressive Aphasie</li> <li>• Normales funktionelles Neuroimaging des präsynaptischen dopaminergen Systems</li> <li>• Dokumentation einer alternativen Erkrankung, von der bekannt ist, dass sie Parkinsonismus hervorruft, und die in plausiblen Zusammenhang mit den Symptomen des Patienten steht, oder der begutachtende Arzt hält auf der Grundlage der vollständigen diagnostischen Bewertung ein alternatives Syndrom für wahrscheinlicher</li> </ul>
<b>4. Red flags</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schnell fortschreitende Gangstörung, die den Gebrauch eines Rollstuhls innerhalb 5 Jahre nach Diagnosestellung notwendig macht</li> <li>• Kein Fortschreiten der motorischen Symptome über 5 Jahre oder länger, es sei denn, die Stabilität der Symptome besteht aufgrund der Behandlung</li> <li>• Frühe bulbäre Dysfunktion innerhalb der ersten 5 Jahre</li> <li>• Inspiratorische Atemstörungen mit Stridor oder Seufzen</li> <li>• Schwere autonome Störungen innerhalb der ersten 5 Jahre der Erkrankung</li> <li>• Wiederkehrende Stürze (über 1 Sturz pro Jahr) aufgrund von Gleichgewichtsstörungen innerhalb von 3 Jahren nach der Diagnosestellung</li> <li>• Unverhältnismäßiger Antecollis oder Kontrakturen an Händen und Füßen innerhalb der ersten 10 Jahre</li> <li>• Fehlen der typischen nicht-motorischen Symptome trotz einer Krankheitsdauer von 5 Jahren</li> <li>• Auftreten anderweitig unerklärlicher Pyramidenbahnzeichen</li> <li>• Beidseitiges Auftreten der Symptome ohne das Überwiegen einer Seite in der klinischen Untersuchung und in der subjektiven Wahrnehmung der Patient*innen</li> </ul>

## 2.2. Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit

Die PK ist eine progressive, neurodegenerative Erkrankung und entsteht meist durch ein Zusammenspiel von Umwelt-, Risiko- und genetischen Faktoren. Der Verlust der dopaminergen Neurone der Pars compacta der Substantia Nigra (SNc) ist das bedeutendste neuropathologische Merkmal und der Auslöser für die motorischen Symptome Bradykinese und Rigor<sup>12</sup>. Doch auch in anderen Regionen des Gehirns, wie dem Locus coeruleus, dem Nucleus basalis Meynert, dem Nucleus pedunculopontinus, den Raphekernen, der Amygdala, dem dorsalen motorischen Vagus Kern und dem Hypothalamus, kommt es zur Degeneration der Nervenzellen<sup>12</sup>. Da bei der Krankheitsentstehung nicht nur dopaminerge Neurone untergehen, sondern auch das cholinerge, serotonerge und noradrenerge Nervensystem betroffen ist, gilt die PK als multisystemische Erkrankung mit motorischen sowie nicht-motorischen Symptomen<sup>13</sup>.

Die Ursache für das Nervensterben ist sehr komplex. Eine wichtige Rolle spielt die zelluläre Aggregation von sog. Lewy-Körperchen im Gehirn. Lewy-Körperchen entstehen durch intrazelluläre Ablagerungen des fehlgefalteten Proteins  $\alpha$ -Synuklein und lösen eine reaktive Neuroinflammation aus<sup>14</sup>. Die Körperchen sind auch extracephal im peripheren Nervensystem, im Rückenmark, in den Speicheldrüsen und den Nebennieren zu finden<sup>12</sup> und breiten sich von dort über den Hirnstamm und das Mittelhirn (SNc) nach rostral bis zum Neokortex aus<sup>15</sup>.



**Abbildung 1 – Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit adaptiert nach Halliday et al.<sup>16</sup>**

Gemäß der Theorie von Heiko Braak et altera kommt es zur Bildung und Ablagerung von Lewy-Körperchen an vorhersehbaren Lokalisationen im Gehirn, die sich in sechs Stadien verläuft und mit verschiedenen Symptomen einhergeht. Stadium 1 & 2 sind prämotorische Stadien. Die Ausbreitung der Lewy-Körperchen verläuft über den Vagusnerven zum Bulbus olfactorius. Es überwiegen die autonomen und olfaktorischen Beschwerden. Im Stadium 3 & 4 kommt es zur Ausbreitung der Lewy-Körperchen im Hirnstamm, im Mesencephalon und in der Substantia nigra. Es treten motorische Symptome und Schlafstörungen auf. Im Stadium 5 & 6 breiten sich die Lewy-Körperchen im gesamten Hirn bis zum Neokortex aus. Zusätzlich zu den anderen Symptomen treten kognitive und emotionale Störungen auf.

Die beschriebene Expansion über das Nervensystem ist eine Erklärung dafür, dass in den frühen Stadien der Erkrankung nicht-motorische Störungen überwiegen, während motorische Symptome erst im Krankheitsverlauf auftreten<sup>15</sup>.

Nach der aktuellen Leitlinie wird daher ein präklinisches Stadium (Lewy-Körperchen-Krankheit ohne motorische oder nicht-motorische Symptome), ein prämotorisches Stadium (Lewy-Körperchen-Krankheit mit nicht-motorischen Symptomen) und ein prodromales Stadium (Lewy-Körperchen-Krankheit mit nicht-motorischen Symptomen und leichten motorischen Symptomen, wobei die Diagnosekriterien eines PS nicht erfüllt sind) unterschieden<sup>1</sup>.

Es gibt Hinweise, dass auch andere zelluläre Einschlüsse von  $\beta$ -Amyloid Plaques und Ablagerungen von Tau-Protein-haltigen Mikrofibrillen mit den Lewy-Körperchen verschmelzen und so zum klinischen Krankheitsbild Parkinson führen<sup>12</sup>. Außerdem wurde in einer Fall-Kontroll-Studie<sup>17</sup> gezeigt, dass sich die Zusammensetzung des Mikrobioms bei Parkinson-Patient\*innen von dem der Kontrollgruppe unterscheidet. Darüber hinaus wird angenommen, dass das Mikrobiom einen Einfluss auf den Phänotyp der Erkrankten hat<sup>17</sup>.

### **2.3. Risikofaktoren, Schutzfaktoren und genetische Faktoren**

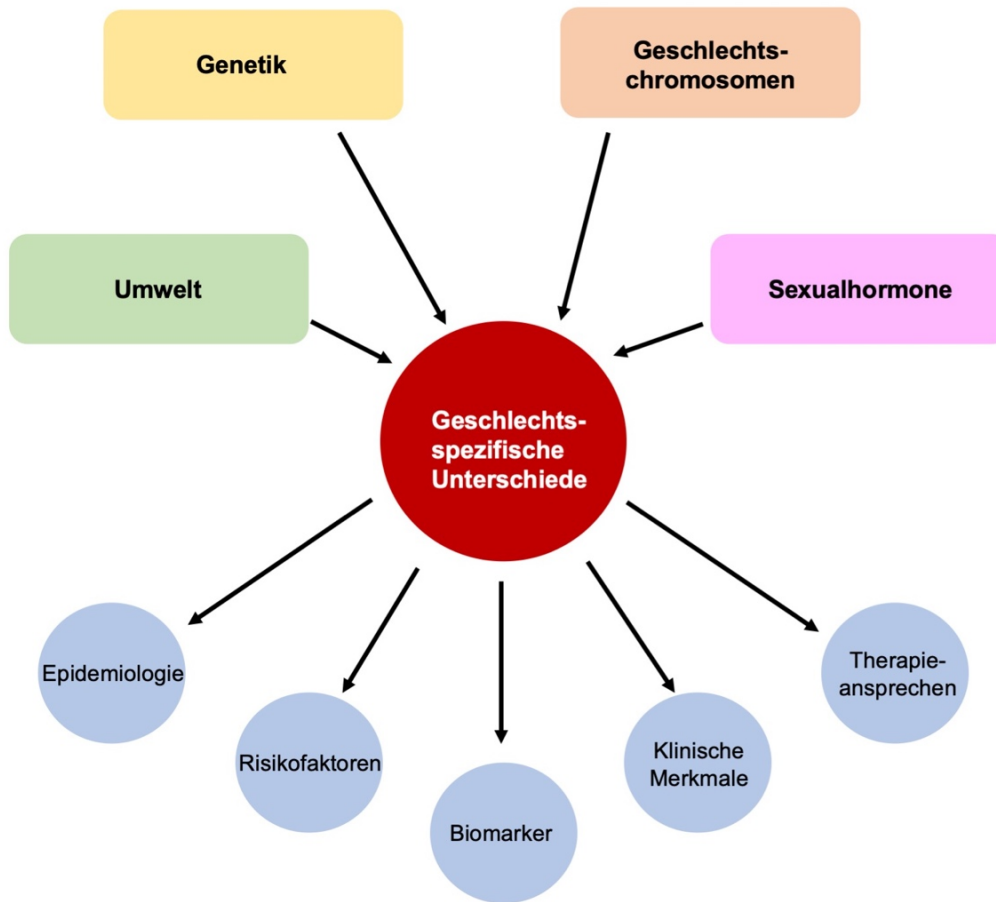
Zu den Risikofaktoren der Erkrankung zählen neben dem Alter<sup>12</sup> und dem männlichen Geschlecht<sup>6</sup> das Leben in ländlichen Regionen, der Gebrauch von  $\beta$ -Blockern, der Verzehr von Quellwasser und die Beschäftigung in der Landwirtschaft<sup>18</sup>. Bei Betrachtung der Risikofaktoren können geschlechtsspezifische Unterschiede festgestellt werden, da Männer eine höhere berufliche Exposition gegenüber Chemikalien (beispielsweise Pestizide und Lösungsmittel) haben und eine Fall-Kontroll-Studie<sup>19</sup> legt nahe, dass die Verwendung von professionellen Pestiziden ein Risikofaktor für Parkinson ist. Außerdem ist die Inzidenz für Kopfverletzungen bei Frauen geringer als bei Männern, was wiederum einen Risikofaktor darstellt<sup>20,21</sup>.

Eine positive Familienanamnese ist relevant, da die Erkrankung auf unterschiedlichen Genmutationen beruhen kann<sup>18</sup>. In verschiedenen Studien wurden mehrere Genloci gefunden, die mit einem Parkinson-Syndrom assoziiert sein können<sup>22,23</sup>. Als genetischer Risikofaktor wird eine Mutation im GBA-Gen angesehen, welches für das lysosomale Enzym  $\beta$ -Glucocerebrosidase codiert und mit der Lipidspeicherkrankheit Morbus Gaucher einhergeht<sup>24</sup>. Durch eine ‚gain of function‘ Mutation der Glucocerebrosidase kommt es zu einer Ablagerung von  $\alpha$ -Synuklein, was wiederum zu einer Neuroinflammation und zum Absterben von Nervenzellen führt<sup>24</sup>. Weitere Beispiele für genetische Risikofaktoren sind die Mutation des SNCA Gens<sup>25</sup>, das für das  $\alpha$ -Synuklein Protein codiert, sowie Mutationen im Leucin-reiche Repeat-Kinase 2 (LRKK2) Gen und im Parkin-Gen<sup>26</sup>. Mutationen im LRKK2 Gen sind bei Frauen häufiger als bei Männern<sup>27</sup>. Außerdem wurden in einer großen Kohortenstudie

geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Parkinson-Phänotyps bei einer LRKK2 Mutation gezeigt, da bei Frauen mehr motorische Komplikationen und ein besseres Riechvermögen als bei Männern beobachtet wurden<sup>21,28</sup>.

Tabak gilt als ein Schutzfaktor für die PK<sup>29,30</sup>. Da die Raucherquote bei Männern höher ist als bei Frauen und die Erkrankung eine höhere Prävalenz für Männer hat<sup>31</sup>, wird immer noch diskutiert, ob das Rauchen in einem kausalen oder konsequenten Zusammenhang mit dem PS steht<sup>32</sup>. Weiterhin wurde in mehreren prospektiven Studien gezeigt, dass Koffein das Krankheitsrisiko senken kann<sup>33,34</sup>. Allerdings scheint dieser Zusammenhang bei männlichen Studienteilnehmern stärker ausgeprägt zu sein als bei weiblichen<sup>34</sup>, was an der potentiellen Interaktion zwischen Koffein und postmenopausalen Hormonen liegen kann<sup>35</sup>. Als weitere Schutzfaktoren werden Harnsäure, körperliche Aktivität, Ibuprofen und Kalziumkanalblocker angesehen<sup>30</sup>.

Die unterschiedlichen Manifestationen von der PK bei Männern und Frauen können demnach durch geschlechtsspezifische Unterschiede im Verhalten, in der Umwelt sowie in der Genetik erklärt werden. Doch auch die Geschlechtschromosomen und die Sexualhormone können einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben, was im nächsten Abschnitt weiter ausgeführt werden soll.



**Abbildung 2 – Faktoren, die für die Entstehung von Geschlechterunterschieden bei der Parkinson-Krankheit verantwortlich sind und die Auswirkungen der Geschlechtsspezifischen Unterschiede. Adaptiert nach Meoni et al.<sup>21</sup>**

#### **2.4. Die Rolle der Geschlechtschromosomen und Sexualhormone**

Studien berichteten über ein geringeres Erkrankungsrisiko und mildere Ausbruchssymptome bei Frauen, die lebenslang einer längeren Östrogenexposition ausgesetzt waren<sup>36,37</sup>. Es existieren Befunde, dass Östrogene eine neuroprotektive Wirkung haben. Erklärungen hierfür sind anti-oxidative, anti-inflammatorische und anti-apoptotische Mechanismen sowie die Hemmung der Bildung und der Stabilisierung von  $\alpha$ -Synuclein-Einschlüssen durch Östrogen<sup>38-40</sup>. Außerdem haben Frauen mit bilateraler Ovariectomie vor der Menopause ein erhöhtes Parkinson-Risiko, weshalb vermutet wurde, dass mit Rückgang des Östrogenspiegels in der Menopause das Erkrankungsrisiko bei Frauen ansteigt<sup>37,41</sup>. Jedoch konnte laut einer Metaanalyse, die fünfzehn Beobachtungsstudien umfasst, eine Hormonersatztherapie bei Patientinnen nach der Menopause das Erkrankungsrisiko nicht senken<sup>42</sup>. Auch konnte kein Zusammenhang zwischen dem weiblichen Parkinson-Risiko und reproduktiven Faktoren wie

Alter bei der Menarche und bei der Menopause, die fruchtbare Lebenszeit, Verwendung oraler Kontrazeptiva, Schwangerschaftsanamnese oder Art der Menopause gezeigt werden<sup>43</sup>.

Abgesehen von der schützenden Wirkung der Sexualhormone haben auch chromosomale Gene einen Einfluss auf geschlechtsspezifische Unterschiede. Es konnte gezeigt werden, dass die Region auf dem Y-Chromosom, die das Geschlecht bestimmt (Sex determining region of Y-Gen (SRY)), ein wichtiger Regulator der Dopaminsynthese und des Dopaminstoffwechsels ist<sup>44</sup>. Die Expression von SRY ist mit erhöhten Spiegeln von Monoaminoxidase-A (MAO-A), DOPA-Decarboxylase, Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase, D2-Rezeptor und Tyrosinhydroxylase (TH) verbunden, welche wichtige Enzyme im Dopaminstoffwechsel darstellen<sup>45,46</sup>. Außerdem wurde im Mausmodell nachgewiesen, dass die Unterdrückung der nigralen SRY-Expression mit einer Abschwächung von Dann-Schäden, mitochondrialer Degeneration und Neuroinflammation verbunden ist<sup>47</sup>.

Es bleibt demnach festzuhalten, dass sowohl Sexualhormone als auch Gene auf den Geschlechtschromosomen dazu beitragen, dass sich das weibliche und das männliche Gehirn unterscheiden und somit auch die Ausgangslage für die Neurodegeneration verschieden ist. Doch nicht nur die Risikofaktoren und Schutzfaktoren unterscheiden sich bei Männern und Frauen, sondern auch der Phänotyp und die Klinik. Daher soll im folgenden Text auf die motorischen und nicht motorischen Symptome und die Geschlechterunterschiede bei Patient\*innen mit der PK eingegangen werden.

## **2.5. Motorische Symptome**

Wie bereits beschrieben sind die Kardinalsymptome der Erkrankung Bradykinese, Tremor, Rigor und posturale Instabilität. Meist beginnt die Symptomatik einseitig und geht im Krankheitsverlauf, auch wenn beide Körperseiten betroffen sind, mit einer Asymmetrie der Ausprägung einher<sup>48</sup>. Im späten Krankheitsstadium stehen vor allem posturale Instabilität, Freezing, Stürze, Dysphagie und Sprachprobleme als motorische Komplikationen im Vordergrund<sup>49</sup>. Der Verlust dopaminerger Neurone in der SNc gilt als Ursache der Bewegungsstörungen, da diese Nervenzellen in der Basalganglienschleife auf das Striatum projizieren. Es kommt zu einem Ungleichgewicht bei der Aktivierung von Neuronen im Striatum und dadurch durch eine vermehrte Aktivierung des Nucleus subthalamicus, der wiederum das Pallidum internum aktiviert<sup>50</sup>. Durch dessen Überaktivierung werden thalamokortikale Impulse unterdrückt und es resultiert eine Bewegungsarmut<sup>51</sup>. Mit der Ausbreitung des pathologischen Prozesses über weitere Hirnregionen (siehe Abbildung 1) entsteht neben der Degeneration dopaminerger Neurone auch ein Ungleichgewicht anderer Neurotransmittersysteme mit der Schädigung nicht dopaminerger Zentren<sup>50</sup>. Daher ist es schwierig ein pathophysiologisches Korrelat für jedes einzelne motorische Symptom darzustellen.

Bradykinese wird als charakteristischstes Merkmal der Erkrankung angesehen und beschreibt die Verlangsamung der Willkürmotorik. Sie scheint mit dem Verlust der dopaminergen Neurone zu korrelieren<sup>52</sup>. Die Bewegungsstörung tritt bereits im frühen Krankheitsstadium auf und zeigt sich durch Probleme bei Alltagsaktivitäten und durch eine eingeschränkte Feinmotorik<sup>53</sup>.

Ein anderes charakteristisches Symptom ist der Rigor. Der Begriff beschreibt eine Tonuserhöhung der Muskulatur und tritt unabhängig von der Geschwindigkeit bei der passiven Bewegung von Gelenken sowohl proximal an Rumpf- und Nackenmuskulatur als auch distal an den Extremitäten auf. Erscheint der Rigor gleichzeitig mit einem Tremor, tritt das sogenannte „Zahnradphänomen“ mit rhythmischen Unterbrechungen des erhöhten Muskeltonus auf<sup>53</sup>.

Der Tremor stellt ein weiteres Kardinalsymptom dar. Es gibt verschiedene Tremor-Arten, die bei der PK in Erscheinung treten können. Der Ruhetremor tritt überwiegend einseitig, mit einer Frequenz zwischen 4 und 6 Hz auf und ist meist an distalen Extremitäten ausgeprägt, kann aber auch die Lippen, das Kinn und den Kiefer betreffen<sup>53</sup>. Außerdem kann der Ruhetremor durch psychischen Stress und kognitive Aufgaben verstärkt werden und verschwindet während des Schlafens und beim Ausführen von Handlungen<sup>53</sup>. Das Auftreten eines Halte- oder eines Aktionstremor, die entweder einzeln oder in Kombination mit einem Ruhetremor erscheinen, ist ebenso möglich. Der Haltetremor ist einschränkender für die Patient\*innen als der Ruhetremor<sup>54</sup>. Studien zeigen, dass 70-100% der Parkinsonpatient\*innen im Krankheitsverlauf einen Tremor entwickeln oder bereits bei der Diagnosestellung zeigen<sup>55</sup>. Neben der Basalganglien-kortikalen Schleife ist auch der zerebello-thalamo-kortikale Schaltkreis an der Tremorentwicklung beteiligt<sup>56</sup>.

Posturale Instabilität stellt ein weiteres Symptom vieler Parkinsonpatient\*innen dar. Sie führt häufig zu Stürzen und erhöht dadurch das Risiko für Knochenbrüche<sup>57</sup>. Die Ursache des Symptoms ist eine Störung der Stellreflexe und der Verlust der Haltereфлекse, sodass die Patienten an schwer ausgleichbaren Gleichgewichtsstörungen leiden. Wichtige Einflussfaktoren sind eine orthostatische Hypotension, sensorische Störungen und die fehlende Integrität von visuellen, vestibulären und propriozeptiven Wahrnehmungen, da auch diese Symptome einen Einfluss auf das Gleichgewicht der Erkrankten haben<sup>58</sup>. Durch den ‚pull-test‘, bei dem die Patient\*innen aus dem Stand an den Schultern nach vorne oder hinten gezogen werden, wird die posturale Stabilität geprüft<sup>59</sup>.

Im späten Krankheitsstadium kann es bei den Erkrankten auch zu einer Bewegungsunfähigkeit kommen, die als sogenanntes „Freezing“ bezeichnet wird. Meist tritt es plötzlich innerhalb weniger Sekunden während des Laufens auf und betrifft die Beine, aber auch die Augenlider

und die Arme. Freezing tritt vor allem in medikamentösen Off-Phasen, also beim Nachlassen der Therapeutika, auf und ist ein weiterer Risikofaktor für Stürze<sup>53,60</sup>. Eine Umfrage der Deutschen Parkinson Gesellschaft ergab, dass 47 Prozent der Teilnehmer\*innen regelmäßig an Freezing leiden und, dass Freezing-Episoden häufiger bei Männern als bei Frauen auftreten<sup>61</sup>.

Hinsichtlich der motorischen Symptome konnten weitere Geschlechterunterschiede festgestellt werden. So zeigten Frauen häufiger einen tremor-dominanten Phänotyp und mildere motorische Symptome beim Auftreten der Erkrankung<sup>62</sup>. Auch wurde bei Parkinson-Patientinnen ein langsamerer Krankheitsprogress als bei Männern beobachtet, was durch den protektiven Effekt von Östrogen bedingt sein kann<sup>62</sup>. Im Verlauf der Erkrankung kommt es bei Frauen früher zum Auftreten von Off-Perioden und zu Levodopa-induzierten Dyskinesien<sup>63</sup>. Männer scheinen dagegen im gesamten Krankheitsverlauf stärker ausgeprägte motorische Symptome zu entwickeln als Frauen<sup>21,64</sup>.

## **2.6. Nicht-motorische Symptome**

Die Parkinson-Krankheit ist zudem durch eine Vielzahl von NMS gekennzeichnet. In einer multizentrischen Studie gaben 98,6% der Parkinsonpatient\*innen mindestens ein nicht-motorisches Symptom an<sup>65</sup>. NMS haben eine stärkere Auswirkung auf die Lebensqualität der Patient\*innen als die motorischen Symptome<sup>65,66</sup>. Außerdem wird ihnen eine immer größere Rolle bei der Diagnostik und Früherkennung eingeräumt, da man von einer prämotorischen und prodromalen Krankheitsphase ausgeht, in der spezifische NMS auftreten (siehe Abbildung 1) und die Diagnosekriterien eines klassischen Parkinson-Syndroms nicht erfüllt sind<sup>1</sup>.

Im folgenden Abschnitt soll auf die wichtigsten NMS und deren Pathogenese eingegangen werden.

### **2.6.1. Sensorische Störungen und Schmerz**

Zu den sensorischen Störungen der Parkinsonpatient\*innen gehören vor allem Schmerzen sowie Störungen des visuellen und des taktilen Systems.

In einer französischen Studie gaben 62% der Erkrankten chronische Schmerzen an<sup>67</sup>. Neben muskuloskelettalen Schmerzen, Gelenkschmerzen und oro-fazialen Schmerzen gibt es Parkinson-assoziierte Schmerzen, die z.B. mit den motorischen Fluktuationen der Patient\*innen einhergehen<sup>68</sup>. Sie treten Dyskinesie-bedingt und vor allem in medikamentösen Off-Phasen auf, oder entstehen sekundär durch die dopaminerge Therapie<sup>68</sup>. Die Ursache für die Schmerzentstehung ist vielfältig. Durch den Verlust dopaminerger Neurone, welche die Basalganglien stimulieren, wird die Schmerzschwelle herabgesetzt<sup>69,70</sup>. Auch die Amygdala,

die Raphe-Kerne, der Locus coeruleus und das Rückenmark spielen eine wichtige Rolle bei der Prozessierung und Wahrnehmung sensorischer Reize und sind von der neurodegenerativen Erkrankung betroffen<sup>69</sup>. Insgesamt kommt es zu einer veränderten Schmerzempfindlichkeit und Weiterverarbeitung der Schmerzen<sup>69,71</sup>. Hierbei ist zwischen nozizeptiven, noziplastischen und neuropathischen Parkinson-assoziierten Schmerzen zu unterscheiden<sup>1</sup>.

Hyposmie ist eines der NMS der Prodromalphase und tritt bei ca. 90% aller Parkinsonpatient\*innen im frühen Krankheitsstadium auf<sup>72</sup>. Aufgrund der hohen Prävalenz und des frühen Auftretens wird Hyposmie als ein potentieller Biomarker für die Erkrankung angesehen<sup>72</sup>. Die Ursache für den frühen Verlust des Geruchsinns ist nach Braak et al. die beginnende Ansammlung und Ausbreitung von Lewy Körperchen ausgehend vom Bulbus olfactorius bis hin zum Kortex<sup>15</sup>. So ist nicht etwa das Riechepithel beeinträchtigt, sondern vor allem der olfaktorische Kortex und der Riechkolben, die wichtig für die zentrale Verarbeitung der Reize sind<sup>72</sup>. Die Hyposmie ist auf Transmitterebene mit dem Verlust cholinergischer Neurone verknüpft<sup>69,73</sup>.

Auch visuelle Störungen treten bei der PK auf. Die Häufigsten sind Diplopie, visuelle Halluzinationen und Probleme mit der Kontrast- und Farbwahrnehmung<sup>68,69</sup>. Die Ursache dieser Symptome ist der Verlust dopaminergischer Neurone der Retina und im visuellen Kortex durch die Ablagerung von Lewy Körperchen<sup>69,74</sup>. Studien zeigen auch, dass Parkinsonpatient\*innen ein dünneres retinales Epithel haben<sup>69,75</sup>, was jedoch weiterhin umstritten ist<sup>69,76</sup>. Visuelle Halluzinationen können auch medikamentös durch eine dopaminerge Therapie bedingt sein<sup>69,77</sup> oder gehen mit einer Demenzentwicklung und kognitiven Beeinträchtigungen einher<sup>69,78</sup>.

## **2.6.2. Neuropsychiatrische Störungen**

Neuropsychiatrische Störungen äußern in Form von Depressionen, generalisierten Angststörungen, Apathie, kognitiven Defiziten und Psychosen.

Laut einer Metaanalyse von 2022 leiden 38% der Parkinson-Patient\*innen unter klinisch relevanten Depressionen<sup>79</sup>. Sie können bereits in der prämotorischen Krankheitsphase auftreten<sup>80</sup> und ihre Entstehung ist abhängig von der Krankheitsdauer, der Erkrankungsschwere, den motorischen Symptomen und Fluktuationen sowie der medikamentösen Therapie<sup>81</sup>. Aber auch nicht-motorische Fluktuationen und ihre Einschränkungen im Alltag erhöhen das Risiko für eine depressive Symptomatik<sup>82</sup>. Die Pathogenese beruht auf dem veränderten Dopamin-, Noradrenalin- und Serotoninstoffwechsel<sup>83</sup>. Bei Parkinsonpatient\*innen mit Depressionen konnte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne depressive Symptomatik eine verminderte Dopaminrezeptordichte

im Bereich des Striatums und des limbischen Systems beobachtet werden<sup>83,84</sup>. Auch der Verlust von weißer Substanz in korticolimbischen Regionen, die bedeutend für die Stimmung und Motivation sind, gilt als pathologisches Korrelat<sup>85</sup>. Außerdem konnte in bildgebenden Studien gezeigt werden, dass bei diesen Patient\*innen die noradrenerge und dopaminerge Innervation des Locus coeruleus, des Thalamus und im limbischen System vermindert ist und so zum Zelluntergang im Locus coeruleus führt<sup>86</sup>. Depressionen können demnach als Folge der Neurodegeneration und aber auch als Reaktion auf die Symptome der Parkinsonerkrankung auftreten<sup>69,87</sup>.

Angststörungen können in jedem Krankheitsstadium vorliegen und zeitgleich mit motorischen Fluktuationen erscheinen. So entstehen sie vor allem in motorischen Off-Phasen<sup>69,88</sup>. Der genaue Pathomechanismus ist bis heute noch ungeklärt. Da Angststörungen jedoch häufig in Kombination mit Depressionen auftreten, ist davon auszugehen, dass die Pathogenese ebenfalls durch den Katecholaminstoffwechsel bestimmt ist<sup>68</sup>.

Apathie kann als eigenständiges Symptom bei der PK auftreten, geht aber häufig mit Depressionen, motorischen Komplikationen und kognitiven Einschränkungen einher<sup>89</sup>. Der Begriff beschreibt den Mangel an Motivation und zeigt sich anhand eines verminderten zielorientierten Denkens und Handelns sowie eines reduzierten emotionalen Ausdrucks<sup>1</sup>. Die Ursache für Apathie bei Parkinsonpatient\*innen ist umstritten, da ausgewählte Studien von einer Abnahme der grauen Substanz im Frontalhirn, im Nucleus accumbens und im Gyrus cingulus berichten<sup>69,90</sup>, während anderen Studien keine Atrophien in diesen Bereichen fanden<sup>91</sup>.

Bis zu 83% aller Patient\*innen mit Parkinson leiden im Laufe ihrer Erkrankung an kognitiven Defiziten<sup>92</sup>. In frühen Stadien können diese asymptomatisch sein oder durch Einschränkungen der exekutiven Funktionen in Erscheinung treten<sup>93</sup>. Besonders Patient\*innen mit einem akinetisch-rigiden Subtyp haben ein erhöhtes Risiko eine Demenz zu entwickeln<sup>94</sup>. Als Ursache für kognitive Einschränkungen wird ein frontostriatales Dopaminungleichgewicht angesehen<sup>95</sup>. Das Fortschreiten der Erkrankung kann zu visuo-konstruktiven Defiziten, dem Verlust des semantischen und episodischen Gedächtnisses und einer verminderten Wiedererkennungsfähigkeit führen<sup>69</sup>. Dafür ist die vermehrte Ablagerung von Lewy Körperchen im Parietal- und Temporallappen verantwortlich<sup>96</sup>. Außerdem spielt das cholinerge Defizit im Kortex eine entscheidende Rolle bei der Demenzentwicklung<sup>97</sup>.

Psychosen treten erst im fortgeschrittenen Stadium auf und erscheinen häufig als visuelle Halluzinationen und Wahnvorstellungen<sup>69</sup>. Sie werden häufig von Parkinson-Medikamenten, insbesondere von Dopaminagonisten, Anticholinergika und Amantadin, ausgelöst<sup>98</sup>. Auf Neurotransmitterebene spielen Serotonin, Dopamin und Acetylcholin eine wichtige Rolle bei

der Entstehung dieser NMS<sup>99,100</sup>. Auch konnte bei Parkinsonpatient\*innen mit Psychosen eine andere Verarbeitung visueller Reize festgestellt werden, was an den veränderten retinalen Dopaminspiegeln liegen könnte<sup>101</sup>. Die Ablagerung von Lewy Körperchen in der Amygdala, im frontalen, temporalen, parietalen und visuellen Kortex wird als pathologisches Korrelat für visuelle Halluzinationen angesehen<sup>102</sup>.

### **2.6.3. Autonome Störungen**

Gastrointestinale Störungen bei der PK treten in Form von Hypersalivation, Dysphagie, Defäkationsproblemen und Obstipation auf, wobei letzteres Symptom häufig schon bei Krankheitsbeginn oder in der Prodromalphase in Erscheinung tritt<sup>12,13</sup>. Die Ursache für die gastrointestinalen Probleme ist nicht abschließend geklärt<sup>13</sup>. Ablagerungen von Lewy Körperchen im Gastrointestinaltrakt und im dorsalen motorischen Vagus Kern stellen laut Braaks pathophysiologischer Theorie<sup>15</sup> eine mögliche Ursache für eine gastrointestinale Dysfunktion dar, weil sie den Verlust von Neuronen des enterischen Nervensystems und ein cholinerges Ungleichgewicht begründen<sup>103</sup>. Die Denervation führt zu einer verlängerten Darmassage und somit zu Obstipation.

Weitere autonome Regulationsstörungen stellen urogenitale Dysfunktionen dar. Dranginkontinenz, ein unangenehmes Harndranggefühl („Urge“-Symptomatik) und Nykturie sind häufige Miktionsstörungen bei Parkinsonpatient\*innen<sup>1</sup>. Sie sind begründet durch einen veränderten Dopamin-Stoffwechsel im pontinen Miktionszentrum, was eine Hyperaktivität des Musculus detrusor vesicae bewirkt<sup>68,104</sup>.

Libidoverlust, erektile Dysfunktion und Hypersexualität sind sexuelle Funktionsstörungen, die beim IPS auftreten. Als Ursache dieser Symptome wird ein Nervenzellverlust des zentralen sympathischen Nervensystems und postganglionärer Fasern angenommen<sup>68,105</sup>. Hypersexualität ist eine bekannte Nebenwirkung dopaminergere Medikamente und tritt vermehrt bei der Therapie mit Dopaminagonisten auf<sup>68,98</sup>.

Auch kardiovaskuläre Symptome sind bei bis zu 80% der Patient\*innen mit PK zu beobachten<sup>69,106</sup>. Eine orthostatische Dysregulation ist ein häufiges Problem bei der PK und tritt vor allem in späteren Krankheitsstadien auf<sup>107</sup>. Sie kann im Zusammenhang mit einer hohen Medikamentendosis stehen und wird möglicherweise durch einen Defekt noradrenerger Nervenzellen ausgelöst<sup>106</sup>. Es kann zu einer kardiovaskulären Denervation durch die Einlagerung zytotoxischer Katecholamine kommen<sup>108</sup>.

### **2.6.4. Schlafstörungen**

Schlafstörungen äußern sich bei Patient\*innen mit der PK sowohl in Form von Schlafattacken und Tagesmüdigkeit, als auch als Störungen des Nachtschlafes<sup>69</sup>. Die Prävalenz dieser

Symptome nimmt mit der Dauer der Erkrankung zu und sie können durch die Erkrankung selbst oder ihre medikamentöse Therapie ausgelöst werden<sup>109</sup>. Die Neurotransmitter Dopamin, Nordrenalin und Serotonin sind bei der Kontrolle des Schlafes involviert und alle drei Transmittersysteme sind von der Neurodegeneration betroffen<sup>13</sup>. Darüber hinaus wird Hypokretin als wichtiger Botenstoff bei der Regulation von Wachheit und Arousal bei Parkinsonpatient\*innen vermindert ausgeschüttet<sup>110,111</sup>. Es stimuliert dopaminerge Neurone in der Substantia nigra und der Area tegmentalis ventralis und bildet Kontrollschleifen über den Thalamus und den Kortex bis zum Nucleus pedunculo pontinus und der Formatio reticularis<sup>112</sup>. Dopamin übernimmt demnach eine führende Rolle im Schlaf-Wach-Rhythmus, weshalb Schlafstörungen auch durch die Therapie mit Dopaminagonisten entstehen können. Studien zeigen, dass dopaminerge Medikamente in geringer Dosierung den REM Schlaf fördern und zu Tagesmüdigkeit und Schlafattacken führen können, während sie in hohen Dosen den REM Schlaf vermindern und somit Wachheit fördern<sup>68,113,114</sup>. Aber auch medikamentöse Off-Phasen, Dyskinesien und Dystonien, Halluzinationen und Alpträume sowie Nykturie können Störungen des Nachtschlafs auslösen<sup>69,115</sup>.

### **2.6.5. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei nicht-motorischen Symptomen**

Die nicht-motorische Gesamt-Symptomlast ist bei weiblichen Patientinnen mit Parkinson stärker ausgeprägt als bei männlichen Patienten<sup>116</sup>. Zudem bestehen geschlechterspezifische Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz bestimmter NMS: Während affektive Symptome wie Nervosität, Angststörungen und Motivationsverlust sowie Schmerzen und Obstipation häufiger bei Patientinnen auftreten, betreffen sexuelle Funktionsstörungen, Speichelfluss, urologische Symptome und Tagesmüdigkeit häufiger männliche Patienten<sup>116-118</sup>. Weiterhin wurden bei Männern häufiger Geruchs- und Geschmacksstörungen in der prämotorischen Phase der Erkrankung beobachtet<sup>119</sup>.

Auch nicht-motorische Fluktuationen treten häufiger bei weiblichen Erkrankten auf als bei männlichen<sup>120</sup>. Bei Frauen konnte weiterhin ein Zusammenhang zwischen gesundheitsbezogener Lebensqualität und NMS beobachtet werden, was besonders an dem Auftreten von Depressionen und Fatigue im frühen Krankheitsstadien liegt<sup>121</sup>. Bei Männern konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Auftreten von NMS gefunden werden<sup>121</sup>.

Es gibt widersprüchliche Daten zu den Geschlechterunterschieden hinsichtlich der Beeinträchtigung einzelner kognitiver Fähigkeiten. Insgesamt ist die Prävalenz und das Risiko für kognitive Beeinträchtigungen und Demenzen bei Parkinsonpatienten erhöht<sup>119,122</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass das männliche Geschlecht ein Prädiktor für die Entwicklung kognitiver Einschränkungen ist, und, dass der Übergang zu schweren Defiziten bei Männern

schneller verläuft als bei Frauen<sup>123</sup>. Jedoch wurden in einer retrospektiven Querschnittstudie über achtzehn Jahre höhere Demenzraten bei Männern mit Parkinson nur im Alter zwischen 60 und 80 Jahren beobachtet<sup>124</sup>. Laut einer Metaanalyse leiden männliche Patienten häufiger an frontalen exekutiven Defiziten als Frauen<sup>125</sup>. Es werden weitere Studien benötigt, um die Ursache hierfür zu ergründen. Ein Grund könnte jedoch die geringere Beeinträchtigung der fronto-striatalen Bahnen in frühen Erkrankungsstadien durch die protektive Wirkung von Östrogen bei Frauen sein<sup>21</sup>.

## **2.7. Therapie der PK**

Bis heute gibt es keine kausale Therapie für den neurodegenerativen Prozess, welcher der PK zugrunde liegt. Deshalb steht bei der Therapie vor allem die Behandlung einzelner Symptome und die Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund. Im Folgenden sollen die nicht-invasive Therapie der motorischen und nicht-motorischen Symptome erläutert und die Geschlechterunterschiede bei der Behandlung dargestellt werden. Im Anschluss wird dann auf die Tiefe Hirnstimulation eingegangen, welche eine wichtige invasive Therapieform darstellt.

### **2.7.1. Nicht-invasive Therapie**

#### **Therapie motorischer Symptome**

Das folgende Therapieschema der motorischen Symptome ist an der „S2k-Leitlinie Parkinson-Krankheit“ der DGN orientiert<sup>1</sup>.

Motorische Symptome werden im Frühstadium der Erkrankung vor allem durch den Einsatz von Monoaminoxidase B-Hemmern (MAO-B Hemmer), Levodopa oder non-ergoline Dopaminagonisten behandelt. Levodopa wird im Körper direkt zu Dopamin verstoffwechselt und erhöht so die Dopaminspiegel im Gehirn, während Dopaminagonisten verschiedene Dopaminrezeptoren stimulieren und daher dopaminerge Neurone erregen. Die medikamentöse Therapie sollte eingeleitet werden, sobald die Symptome die Patient\*innen im Alltag behindern. Zunächst wird eine Monotherapie mit einem der genannten Wirkstoffe angestrebt. Die Auswahl der Substanzklasse sollte unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen, des Patientenalters, der Komorbiditäten und der psychosozialen Situation getroffen werden. Die Dosiserhöhung und später auch die Kombination von Levodopa und Dopaminagonisten kann im Krankheitsverlauf notwendig werden, falls die motorischen Symptome unter der Monotherapie zunehmen.

L-Dopa induzierte Dyskinesien und motorische Fluktuationen, welche durch eine pulsatile Stimulation von striatalen Dopaminrezeptoren und in medikamentösen Off-Phasen auftreten, können durch den zusätzlichen Einsatz von MAO-B Hemmern oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmern (COMT-Hemmer) behandelt werden. Durch diese Medikamente

wird der Abbau von Dopamin reduziert und es können höhere Dopaminspiegel erreicht werden. Außerdem kann probatorisch die Anzahl der Einnahmezeitpunkte bei gleichbleibender L-Dopa-Gesamttagesdosis erhöht werden oder die Gabe des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonisten Amantadin erfolgen. Bei plötzlich auftretenden Off-Phasen hilft oft die subkutane oder sublinguale Gabe von Apomorphin, einem potenten Dopaminagonisten, oder von oral löslichem oder inhalativem Levodopa.

Da der Tremor bei Parkinsonpatient\*innen nicht immer responsiv auf L-Dopa ist, können  $\beta$ -Blocker oder in absoluten Ausnahmefällen Anticholinergika unter der Berücksichtigung anticholinergischer Nebenwirkungen zur Behandlung eingesetzt werden. Außerdem kann der „Off-Label-Use“ von Clozapin unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils und einem regelmäßigen Monitoring erwogen werden, wenn andere Medikamente keine ausreichende Wirksamkeit erzielen oder kontraindiziert sind und eine chirurgische Therapie nicht gewünscht oder kontraindiziert ist.

Neben der medikamentösen Therapie sollte im frühen Krankheitsstadium mit Physiotherapie und Ergotherapie begonnen werden, um die Lebensqualität und Autonomie der Patient\*innen möglichst lange zu erhalten.

### **Therapie nicht-motorischer Symptome**

Die Behandlung krankheitsbedingter Schmerzen bei Parkinsonpatient\*innen umfasst zunächst eine möglichst optimale Einstellung der dopaminergen Therapie, um muskuloskeletale Schmerzen durch motorische Fluktuationen zu vermeiden<sup>126</sup>. Außerdem sollten die Erkrankten nicht-medikamentös mit Physiotherapie und Massagen behandelt werden<sup>126</sup>. Entscheidend ist das Verständnis der Schmerzursache, da nur so eine gezielte Therapie möglich ist<sup>1</sup>. Nozizeptive Schmerzen sollten gemäß des WHO-Stufenschemas behandelt werden<sup>1</sup>. Neuropathische Schmerzen können mit Antikonvulsiva und/oder Antidepressiva therapiert werden<sup>1</sup>.

Neuropsychiatrische Symptome wie kognitive Störungen und Demenz sollten primär durch nicht-medikamentöse Therapien behandelt werden. Körperliches Training hat einen positiven Effekt auf die Erhaltung der exekutiven Funktionen und kognitives Training kann die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis verbessern<sup>127</sup>. Laut der S2k-Leitlinie der DGN sollte bei einer Demenzentwicklung Rivastigmin oder Donepezil eingesetzt werden<sup>1</sup>.

Zur Behandlung von Depressionen und Angststörungen können kognitiv-behaviorale Therapie<sup>128</sup>, physische Aktivität und Lichttherapie angewendet werden<sup>129,130</sup>. Depressionen können mit motorischen Fluktuationen einhergehen, weswegen bei der medikamentösen

Behandlung immer eine Anpassung der dopaminergen Therapie erwogen werden sollte<sup>131</sup>. Besonders der Dopaminagonist Pramipexol zeigte eine positive Wirkung auf depressive Symptome<sup>132</sup>. Alternativ kann Rotigotin eingesetzt werden<sup>1</sup>. Auch trizyklische Antidepressiva, Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer und Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer werden in der Klinik eingesetzt<sup>131,132</sup>.

Psychosen können mit dem atypischen Antipsychotikum Clozapin effektiv behandelt werden, wobei jedoch regelmäßige Blutbild-Kontrollen erforderlich sind, da es beim Einsatz zu lebensbedrohlichen Agranulozytosen kommen kann<sup>132</sup>. Auch die Behandlung mit dem Antipsychotikum Quetiapin wird derzeit untersucht<sup>132</sup>. Zunächst sollte der Schwerpunkt jedoch auch präventive Maßnahmen wie die Einhaltung des zirkadianen Rhythmus, Stabilität des familiären Umfeldes, Verzicht auf nicht notwendige Medikamente und die Behandlung von Begleiterkrankungen gelegt werden<sup>1</sup>. Auch sollte die Anpassung bzw. Reduktion der Parkinson-Medikamente vor allem bei einer Kombinationstherapie und bei der Therapie mit Amantadin, MAO-B-Hemmern, Dopaminagonisten und COMT-Hemmern erfolgen<sup>1</sup>.

Gegen Sialorrhö kann die Injektion von Botulinumtoxin angewendet werden<sup>132</sup>. Bei Obstipationen sollten zunächst sekundäre Gründe für die Beschwerden ausgeschlossen werden und eine Anpassung des Lebensstils erfolgen<sup>131</sup>. Eine erhöhte Wasserzufuhr und der Verzehr von faserreicher Nahrung können zur Linderung der Beschwerden führen<sup>131,133</sup>. Auch der Einsatz hyperosmotischer Laxantien kann erwogen werden. Empfehlenswert ist der Einsatz von Macrogol<sup>1,132</sup>.

Miktionsstörungen können durch die Parkinsonerkrankung selbst verursacht sein oder durch Fluktuationen ausgelöst werden. Daher sollte bei der Behandlung zunächst eine Optimierung der dopaminergen Therapie durchgeführt werden<sup>131</sup>. Auch sollte eine urologische Abklärung hinsichtlich anderer körperlicher Auslöser erfolgen<sup>134</sup>. Zunächst sollte die nicht-medikamentöse Therapie mit einem Blasentraining, der tageszeitlichen Anpassung der Flüssigkeitsaufnahme und der Vermeidung von Koffein, Alkohol und kohlesäurehaltigen Getränken empfohlen werden<sup>1</sup>. Zur medikamentösen Therapie können Antimuskarinika bei einer Blasendetrusorüberaktivität oder B3-Rezeptor-Agonisten (z.B. Mirabegron) eingesetzt werden<sup>1,134</sup>. Intravesikale Botulinumtoxin-Injektionen stellen eine effektive Therapieform bei einer Detrusorüberaktivität dar, die durch eine orale medikamentöse Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann<sup>1,135</sup>. Blasenentleerungsstörungen können durch den Einsatz von selektiven  $\alpha$ -1 Blockern therapiert werden<sup>132</sup>. Jedoch sollte bei der Anwendung beachtet werden, dass durch den Einsatz die orthostatische Regulation beeinträchtigt werden kann<sup>134</sup>.

Erektile Dysfunktion kann bei Parkinson-Patienten mit einem geringen kardiovaskulären Risiko mit dem PDE-5-Hemmer Sildenafil behandelt werden<sup>1</sup>.

Orthostatische Hypotension sollte zunächst mit nicht-medikamentösen Gegenmaßnahmen, wie einer erhöhten Wasserzufuhr von 1-2 Litern pro Tag und einer erhöhten Zufuhr von Salz, aber auch durch eine natriumreiche und kohlenhydratarme Ernährung, das Tragen von Kompressionsstrümpfen und physikalische Gegenmaßnahmen behandelt werden<sup>132,136</sup>. Medikamentös können in Deutschland Fludrocortison, Midodrin und Droxidopa eingesetzt werden<sup>1</sup>.

Die nicht-medikamentöse Therapie bei Schlafstörungen umfasst die Verbesserung der Schlafhygiene<sup>131</sup>, eine multidisziplinäre RehaMaßnahme<sup>137</sup> und Lichttherapie<sup>129</sup>. Eine kontinuierliche Wirkstoffzufuhr durch die Anwendung von retardiertem Levodopa, Rotigotinpflaster, MAO-B- oder COMT-Hemmer kann nächtliche motorische Fluktuationen lindern und somit Unterbrechungen des Nachtschlafes reduzieren<sup>131,138</sup>. Weiterhin ist zu beachten, dass Dopaminagonisten zu exzessiver Tagesmüdigkeit führen können<sup>77</sup>. Daher ist die Prüfung der dopaminergen Therapie und die individuelle medikamentöse Einstellung der Patient\*innen wichtig. Eine Therapiemöglichkeit bei exzessiver Tagesmüdigkeit stellt die morgendliche Einnahme von Modafinil dar<sup>139</sup>. Außerdem können Methylphenidate einen positiven Effekt haben, jedoch erfolgt ihre Gabe noch probatorisch und in Einzelfällen<sup>1,140,141</sup>. Melatonin oder Clonazepam können einen positiven Effekt auf Schlafverhaltensstörungen bei Parkinsonpatient\*innen haben<sup>142</sup>. Der Acetylcholinesterasehemmer Rivastigmin kann zur Behandlung von REM-Schlafverhaltensstörungen eingesetzt werden<sup>143</sup>.

## **Geschlechterunterschiede**

Bei der pharmakologischen Therapie existieren Geschlechterunterschiede hinsichtlich der dopaminergen Therapie mit Levodopa. Viele Studien berichten, dass Männer eine höhere tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis (levodopa equivalent daily dose - LEDD) benötigen als Frauen<sup>64,144,145</sup>. Das liegt daran, dass Frauen eine größere Bioverfügbarkeit von Levodopa haben, da ihr Körpergewicht durchschnittlich niedriger ist<sup>146</sup> und die Ausscheidungsrate (Clearance) bei Frauen geringer ist<sup>147</sup>. Diese Tatsache könnte auch eine Erklärung für die höhere Rate von Dyskinesien und Fluktuationen bei Parkinsonpatientinnen sein, da diese Komplikationen bei einer höheren L-Dopa-Dosis auftreten<sup>148</sup>. Darüber hinaus deuten aktuelle Studien auf einen Geschlechterdimorphismus bei Genen hin, die am Dopamin-Stoffwechsel beteiligt sind, was den Bedarf an höheren Levodopa-Dosen bei Männern erklären könnte, die das G-Allel des Gens für die MAO-B tragen<sup>149</sup>. Aktuell liegen keine Daten über geschlechtsspezifische Unterschiede im Ansprechen auf andere Medikamentenklassen wie Anticholinergika, COMT-Hemmer und MAO-B-Hemmer vor<sup>21</sup>. Außerdem gibt es keine

Empfehlungen hinsichtlich geschlechtsspezifischer medikamentöser Behandlung bei Parkinson<sup>21,132</sup>.

Abschließend lässt sich festhalten, dass sich die motorischen und nicht-motorischen Symptome im frühen Krankheitsstadium durch nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapiemaßnahmen gut behandeln lassen. Jedoch kommt es im Verlauf immer öfter zu Fluktuationen und Off-Perioden, in denen es zu funktionellen Ausfällen kommt. Auch berichten etwa 40% der Parkinsonpatient\*innen nach vier bis sechs Jahren L-Dopa-Therapie von Dyskinesien<sup>150</sup>. Die Wirkfluktuationen und Nebenwirkungen können häufig oral medikamentös nicht mehr kontrolliert werden, sodass eine kontinuierliche subkutane Apomorphingabe, kontinuierliche intrajeunale Levodopagabe über eine Medikamentenpumpe oder die Tiefe Hirnstimulation eine Therapieoption darstellen<sup>151</sup>.

### **2.7.2. Tiefe Hirnstimulation**

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) beim IPS ist die stereotaktische Implantation von stimulierenden Elektroden in subkortikale Hirnareale. Meist werden die Elektroden bilateral in den Nucleus subthalamicus (STN) eingesetzt. Durch elektrische Impulse werden die Areale dann stimuliert. Die S2k-Leitlinie der DGN von 2023<sup>1</sup> empfiehlt die bilaterale STN-THS bei folgenden Patient\*innen:

- Patient\*innen mit medikamentös nicht behandelbaren motorischen Fluktuationen mit und ohne Dyskinesien, deren Symptome auf Levodopa ansprechen (mindestens eine Verbesserung von 33% der motorischen Symptome im UPDRS III beim standardisierten Levodopa-Test) und die keine Kontraindikationen haben;
- Patient\*innen, die einen schweren, medikamentös nicht kontrollierbaren Tremor haben und keine Kontraindikationen haben;
- Patient\*innen  $\leq$  60 Jahren mit einer PK und einer mindestens 4-jährigen Krankheitsdauer, nach Beginn von Fluktuationen mit und ohne Dyskinesien, die seit weniger als 3 Jahren bestehen, wenn deren Symptome auf Levodopa ansprechen (mindestens 50%ige Besserung der motorischen Symptome im UPDRS III beim standardisierten Levodopa-Test).

Meist wird die Indikation der THS in einem multidisziplinären Team aus spezialisierten Neurolog\*innen, Neuropsycholog\*innen, stereotaktischen Neurochirurg\*innen, Psychiater\*innen, Sprach- und Physiotherapeut\*innen geprüft.

Als Alternative zur STN-Stimulation kann Patient\*innen mit therapie-refraktären motorischen Komplikationen die bilaterale elektrische Stimulation des Globus pallidus internus (GPI) angeboten werden<sup>152</sup>. Außerdem kann bei einem tremordominanten Subtyp die Stimulation

des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM) erwogen werden<sup>9,152</sup>. Im folgenden Text wird jedoch ausschließlich die STN-THS näher betrachtet.

### ***Stereotaktische Implantation***

Zur Implantation der Elektroden wird zunächst ein stereotaktischer Ring am Schädelknochen der Patient\*innen angebracht<sup>153</sup>. Im Anschluss erfolgt eine Computertomographie (CT) zur Darstellung der arteriellen Gefäße, die in Übereinstimmung mit dem vor dem Operationstag angefertigten CT oder Kernspintomografiebildern gebracht wird<sup>153</sup>. Mit Hilfe einer Stereotaxie-Planungssoftware können die Chirurg\*innen die Zielpunkte der Stimulation festlegen<sup>153</sup>. Dann erfolgt die Implantation von bis zu fünf Mikroelektroden in das Gehirn. Über sie kann eine elektrische Ableitung erfolgen und eine Teststimulation durchgeführt werden, um mit den wachen Patient\*innen den optimalen Stimulationort zu finden<sup>153</sup>. Im Anschluss wird dort die endgültige Stimulationselektrode eingesetzt<sup>153</sup>. Es erfolgt die Implantation und der Anschluss der subkutanen Kabel mit dem subkutanen, pektoralen Generator<sup>153</sup>. Der Impulsgeber wird erst einige Tage nach der Operation erstmals eingeschaltet und die Anpassung der individuellen Stimulationsparameter erfolgt über mehrere Wochen.

### ***Wirkmechanismus***

Die Stimulation erfolgt über Elektroden mit vier bis acht Kontakten, die einzeln oder in Gruppen aktiviert werden. Sie geben regelmäßige Impulse in bestimmten Frequenzen mit festgelegter zeitlicher Dauer und Amplitude ab. Durch diese Impulse wird die krankhafte Aktivität im STN und die Überaktivierung des Globus pallidus unterdrückt. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht abschließend geklärt, aber laut einer Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft<sup>154</sup> zeigten Studien die folgenden Untersuchungsergebnisse:

Die THS induziert eine lokale Inhibition der Nervenzellen in unmittelbarer Nähe der Stimulationselektrode durch einen Depolarisationsblock. Neben diesem Mechanismus werden elektrodennahe Projektionsneurone aktiviert und so werden die Oszillationen im neuronalen Netzwerk modelliert. Es werden selektiv die pathologischen, niederfrequenten Schwingungen blockiert und gleichzeitig bleiben andere Funktionen der Basalganglien-Schleife erhalten<sup>155</sup>. Der STN ist anatomisch und funktionell in sensomotorische, assoziative und limbische Bereiche unterteilt, weshalb durch die gezielte Stimulation der Areale die motorischen, okulomotorischen, kognitiven und limbischen Funktionen moduliert werden können<sup>156</sup>.

### ***Klinische Wirkung und Nebenwirkungen***

Mehrere große randomisierte Studien belegen die Wirksamkeit der STN-THS im Vergleich zur medikamentösen Therapie<sup>157-160</sup>. Besonders die motorischen Symptome der Patient\*innen

können verbessert werden<sup>161,162</sup> und dieser Effekt kann bis zu zehn Jahre nach der Operation nachgewiesen werden<sup>163</sup>. Tremor, Bradykinesie, Dyskinesien und motorische Fluktuationen konnten durch die THS langfristig reduziert werden, wohingegen sich die posturale Stabilität und der Gang verschlechtern können<sup>163,164</sup>.

Die Lebensqualität und die Aktivität des täglichen Lebens können durch die THS im Vergleich zur medikamentösen Therapie signifikant verbessert werden<sup>159,165</sup>. Auch die LEDD und die L-Dopa induzierten Komplikationen können durch den Einsatz der THS stark reduziert werden<sup>163,166-168</sup>. Hinsichtlich der NMS zeigen Studien Verbesserungen in den Bereichen Schlaf, Schmerzen und autonomen Störungen, während die Wirkung auf neuropsychiatrische Symptome umstritten ist<sup>167,169,170</sup>. Es werden in Zukunft weitere prospektive, kontrollierte Studien mit NMS als primärem Endpunkt benötigt. Die Lage des aktiven Kontaktes ist dabei bedeutend für den Einfluss der THS auf nicht-motorische Symptome<sup>171</sup>.

Nebenwirkungen der THS können in mehrere Kategorien aufgeteilt werden: Sie können operationsbedingt oder technischen Ursprungs sein, oder auch stimulations- beziehungsweise medikationsbedingt auftreten.

Schwerwiegende Komplikationen stellen intrakranielle Blutungen dar, die nach der Operation bei 3,9% der Patient\*innen auftreten<sup>172,173</sup>. Klinisch symptomatische Blutungen treten jedoch nur bei 1,6% bis 5 % der Behandelten in Erscheinung<sup>9,174,175</sup>. Eine weitere Komplikation ist die Infektion des Stimulatorsystems, die bei 4,5% bis 15% der Operierten über 5 Jahre auftritt und meist durch grampositive Staphylokokken hervorgerufen wird<sup>9,176</sup>. Weitere operations- bzw. technisch-bedingte Komplikationen sind die Malposition, der Bruch oder die Dislokation einer Elektrode, was jedoch durch die genaue stereotaktische Planung und durch den Einsatz neuer zuverlässiger Verankerungsvorrichtungen an den Geräten vermieden werden kann<sup>177</sup>. Die Mortalitätsrate der THS-Operation liegt laut einer Meta-Analyse bei 0,12%<sup>175</sup>.

Durch die postoperative Medikamentenreduktion kann es zu anderen Nebenwirkungen kommen. So treten bei 3-50% der operierten Patient\*innen Apathie und Depressionen auf<sup>178</sup>. Nach der THS-OP sind höhere Suizidraten als die weltweiten Selbstmordraten der WHO beobachtet worden<sup>179</sup>, jedoch unterscheidet sich die Häufigkeit zwischen stimulierten Parkinsonpatient\*innen und der medikamentösen Kontrollgruppe nicht<sup>159</sup>. Postoperative Euphorie und/oder hypomanische Zustände wurden bei bis zu 15% der Operierten beschrieben, während manische Episoden lediglich bei 0,9-1,7% vorkamen<sup>180</sup>. Manien und Euphorie werden durch eine postoperative dopaminerge Überstimulation ausgelöst<sup>180</sup>. Außerdem wird von einer postoperativen Einschränkung des Arbeitsgedächtnisses und der Wortflüssigkeit berichtet, wobei sich diese nicht auf die Lebensqualität der Patient\*innen

auswirkten<sup>181</sup>. Auch kann es zu einer Gewichtszunahme nach der Operation kommen, die jedoch nach zwei Jahren reversibel ist<sup>9,182</sup>.

Stimulationsbedingte Nebenwirkungen treten durch die Stimulation benachbarter Bereiche oder aufgrund des Verlaufs der Elektrode auf und können vielfältig sein. Meist sind diese Komplikationen jedoch reversibel und einstellbar<sup>177</sup>.

## 2.8. Fragestellung und Ziel der Studie

Zusammenfassend ist die STN-THS eine sichere und effektive Methode, um die motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie die Lebensqualität von Patient\*innen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu verbessern. In Studien konnte gezeigt werden, dass beide Geschlechter von der THS profitieren<sup>183,184</sup>. Obwohl Frauen häufiger einen Phänotyp mit motorischen Fluktuationen und Dyskinesien entwickeln, haben sie jedoch weniger Zugang zur THS<sup>185-187</sup>. Über die Gründe für diese Unterrepräsentation ist bislang nicht ausreichend berichtet worden. In einigen Studien wurden zwar die geschlechtlichen Unterschiede hinsichtlich des Outcomes der THS<sup>183,184</sup> und die Gründe für die Ablehnung der THS untersucht<sup>183,188,189</sup>, jedoch wurde bisher in keiner Studie der gesamte Prozess von der Indikationsprüfung bis sechs Monate nach OP betrachtet. Zur Erforschung der Auswirkung der STN-THS auf die nicht-motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung wurde 2012 unter Federführung unserer Arbeitsgruppe und der Non-Motor Symptoms Parkinson's Disease Study Group der Movement Disorders Society eine internationale, multizentrische, prospektive Registerstudie für Parkinson-Patient\*innen mit einer invasiven Therapie ins Leben gerufen („Registry for Apomorphine-, L-Dopa-Infusionstherapie und Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease“, Studiennr.: 12-145). Das Ziel der vorliegenden Studie war es, mögliche geschlechtsspezifische Verzerrungen bei der Indikationsprüfung und Durchführung der THS-OP am Universitätsklinikum Köln zu erforschen und Geschlechterunterschiede im Hinblick auf die Lebensqualität, motorische und nicht-motorische Symptome in einer multizentrischen longitudinalen Kohorte zu untersuchen. Hierfür stellen wir folgende Hypothesen auf:

H0-Hypothesen: 1. Parkinsonpatientinnen sind bei der Indikationsprüfung und der Durchführung der THS-OP nicht unterrepräsentiert.  
2. Es gibt Geschlechterunterschiede nach der STN-THS.

H1-Hypothesen: 1. Parkinsonpatientinnen sind bei der Indikationsprüfung und der Durchführung der THS-OP unterrepräsentiert.  
2. Beide Geschlechter profitieren gleichermaßen von der STN-THS.

In die Untersuchung dieser Fragestellung konnten insgesamt 505 Parkinsonpatient\*innen eingeschlossen werden. Die Kohorte teilt sich wie folgt auf:

1) In einer Querschnittskohorte mit 316 Patient\*innen der Uniklinik Köln untersuchten wir retrospektiv für den Zeitraum von Januar 2015 bis September 2020 die Geschlechterproportionen bei der Überweisung, der Indikationsprüfung und der THS-Operation.

2) Anhand einer longitudinalen Kohorte, die 189 Patient\*innen aus 4 verschiedenen Zentren umfasst (Köln: 152 Patient\*innen, London: 6 Patient\*innen, Manchester: 12 Patient\*innen und Marburg: 19 Patient\*innen), wurden mögliche Geschlechterunterschiede bei der präoperativen Ausgangssituation und sechs Monate nach der Operation untersucht. Unter Verwendung etablierter Skalen erfassten wir vor Operation (Baseline) und sechs Monate nach Operation (Follow-Up) die Lebensqualität (8-Item PD Questionnaire<sup>190</sup>) und die nicht-motorischen Symptome (NMSScale<sup>191</sup>). Weiterhin wurden motorische Symptome, die Aktivitäten des täglichen Lebens und motorische Komplikationen untersucht (Scales for Outcomes in Parkinson's disease<sup>192</sup>) und die tagesäquivalente Levodopadosis nach der Methode von Tomlinson<sup>193</sup> berechnet.

### **3. Publikation**

## ARTICLE OPEN



## Gender gap in deep brain stimulation for Parkinson's disease

Stefanie T. Jost<sup>1,16</sup>, Lena Strobel<sup>1,16</sup>, Alexandra Rizos<sup>2</sup>, Philipp A. Loehrer<sup>3</sup>, Keyoumars Ashkan<sup>2</sup>, Julian Evans<sup>4</sup>, Franz Rosenkranz<sup>1</sup>, Michael T. Barbe<sup>1</sup>, Gereon R. Fink<sup>1,5</sup>, Jeremy Franklin<sup>6</sup>, Anna Sauerbier<sup>1</sup>, Christopher Nimsky<sup>7</sup>, Afsar Sattari<sup>8,9</sup>, K. Ray Chaudhuri<sup>2,10,11</sup>, Angelo Antonini<sup>12</sup>, Lars Timmermann<sup>3</sup>, Pablo Martinez-Martin<sup>13</sup>, Monty Silverdale<sup>4</sup>, Elke Kalbe<sup>14</sup>, Veerle Visser-Vandewalle<sup>15</sup>, Haidar S. Dafsari<sup>16</sup> and EUROPAR and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group

Previous studies have shown less access to deep brain stimulation (DBS) for Parkinson's disease (PD) in women compared to men raising concerns about a potential gender gap resulting from nonclinical factors or gender differences in clinical efficacy for postoperative quality of life (QoL), motor, and nonmotor symptoms (NMS) outcomes. This was a cross-sectional and a longitudinal, prospective, observational, controlled, quasi-experimental, international multicenter study. A total sample size of 505 consisted of 316 consecutively referred patients for DBS indication evaluation at the University Hospital Cologne (01/2015–09/2020) and 189 consecutively treated patients at DBS centers in the University Hospitals Cologne and Marburg, Salford's Royal Hospital Manchester, and King's College Hospital London. In the cross-sectional cohort, we examined gender proportions at referral, indication evaluations, and DBS surgery. In the longitudinal cohort, clinical assessments at preoperative baseline and 6-month follow-up after surgery included the PD Questionnaire-8, NMSScale, Scales for Outcomes in PD-motor scale, and levodopa-equivalent daily dose. Propensity score matching resulted in a pseudo-randomized sub-cohort balancing baseline demographic and clinical characteristics between women with PD and male controls. 316 patients were referred for DBS. 219 indication evaluations were positive (women  $n = 102$ , respectively  $n = 82$ ). Women with PD were disproportionately underrepresented in referrals compared to the general PD population (relative risk [RR], 0.72; 95%CI, 0.56–0.91;  $P = 0.002$ ), but more likely to be approved for DBS than men (RR, 1.17; 95%CI, 1.03–1.34;  $P = 0.029$ ). Nonetheless, their total relative risk of undergoing DBS treatment was 0.74 (95%CI, 0.48–1.12) compared to men with PD. At baseline, women had longer disease duration and worse dyskinesia. Exploring QoL domains, women reported worse mobility and bodily discomfort. At follow-up, all main outcomes improved equally in both genders. Our study provides evidence of a gender gap in DBS for PD. Women and men with PD have distinct preoperative nonmotor and motor profiles. We advocate that more focus should be directed toward the implementation of gender equity as both genders benefit from DBS with equal clinical efficacy. This study provides Class II evidence of beneficial effects of DBS in women with PD compared to male controls.

npj Parkinson's Disease (2022)8:47; <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00305-y>

## INTRODUCTION

Deep brain stimulation (DBS) is an effective treatment in advanced Parkinson's disease (PD) improving quality of life (QoL)<sup>1,2</sup>, motor<sup>3</sup>, and nonmotor symptoms (NMS)<sup>4–6</sup>. PD affects men more frequently than women with an overall prevalence gender-ratio of 1.48:1 (M:F)<sup>7–9</sup>. In advanced stages of PD, women are at higher risk than men to develop motor complications, such as dyskinesia or motor fluctuations and manifest different nonmotor profiles than men<sup>10,11</sup>. Previous studies have shown disparities in access to DBS between men and women as women are less likely to undergo DBS<sup>10,12,13</sup>, which is out of proportion to prevalence data<sup>8</sup>. However, it is unclear, at which key steps from referral through indication evaluation until surgical procedures the

disadvantages arise for women with PD. Furthermore, little is known about gender-related differences in postsurgical outcomes or distinct nonmotor and motor profiles that could explain this 'gender gap'. In particular, gender differences in nonmotor outcomes following DBS have not been systematically investigated yet. Therefore, this study examined (1) gender proportions at key steps from referral for indication evaluations until DBS surgery and (2) gender differences at preoperative baseline and in postoperative outcomes at 6-month follow-up with respect to QoL, nonmotor, and motor symptoms. We hypothesized that (1) the gender gap at these key steps cumulates to an overall disadvantage for women with PD and (2) that there are distinct nonmotor and motor profiles in men and women undergoing DBS

<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany. <sup>2</sup>Parkinson Foundation International Centre of Excellence, King's College Hospital, London, UK. <sup>3</sup>Department of Neurology, University Hospital Giessen and Marburg, Campus Marburg, Marburg, Germany. <sup>4</sup>Department of Neurology and Neurosurgery, Salford Royal NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Greater Manchester, UK. <sup>5</sup>Cognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Centre Jülich, Jülich, Germany. <sup>6</sup>Institute of Medical Statistics and Computational Biology (IMSB), University of Cologne, Cologne, Germany. <sup>7</sup>Department of Neurosurgery, University Marburg, Marburg, Germany. <sup>8</sup>University of Cologne, Faculty of Humanities, Cologne, Germany. <sup>9</sup>German Association of Women Engineers, Cologne, Germany. <sup>10</sup>Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK. <sup>11</sup>NIHR Mental Health Biomedical Research Centre and Dementia Biomedical Research Unit, South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK. <sup>12</sup>Parkinson and Movement Disorders Unit, Department of Neurosciences (DNS), University of Padua, Padua, Italy. <sup>13</sup>Center for Networked Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain. <sup>14</sup>University of Cologne, Faculty of Medicine, Medical Psychology, Neuropsychology and Gender Studies & Center for Neuropsychological Diagnostics and Interventions (CeNDI), Cologne, Germany. <sup>15</sup>Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany. <sup>16</sup>These authors contributed equally: Stefanie T. Jost, Lena Strobel. A list of members and their affiliations appears in the Supplementary Information. ✉email: [stefanie.jost@uk-koeln.de](mailto:stefanie.jost@uk-koeln.de); [haidar.dafsari@uk-koeln.de](mailto:haidar.dafsari@uk-koeln.de)

and that nonetheless both genders postoperatively experience beneficial QoL, motor, and nonmotor effects.

## RESULTS

### Gender ratio in Parkinson's disease: from indication evaluation to deep brain stimulation surgery

In the cross-sectional cohort, 316 patients were referred for DBS indication evaluations at the University Hospital Cologne during the time period of January 2015 until September 2020 (see Table 1 and Fig. 1, women:  $n = 102$ ). The gender ratio men:women was 2.1:1 (32% women). The proportion of women with PD referred for DBS indication evaluations was significantly lower than in the known general PD population of 1.48:1<sup>7</sup> (40% women; one-sample binomial test,  $P = 0.002$ ), resulting in a 0.72 relative risk (RR, 0.72; 95%CI, 0.56–0.91) of referral for women compared to men with PD.

229 patients were approved for DBS in the multidisciplinary indication evaluations with a gender ratio of 1.8:1 (women  $n = 82$ ). Of these, 190 patients underwent DBS surgery with a gender ratio of 2.0:1 (women  $n = 63$ ). Female gender was associated with an approval decision for DBS,  $P = 0.029$ , the probability of approval was 17% higher in women with PD (RR, 1.17; 95%CI, 1.03–1.34).

Indication evaluations were negative in 20 women with PD and 67 men with PD (22% women). The main reasons for negative indication assessments were: clinically relevant neuropsychological impairment ( $n = 17$ , women:  $n = 2$ ) and neuropsychiatric symptoms, such as depression ( $n = 27$ , women:  $n = 10$ ), impulse control disorders not depending on dopaminergic medication ( $n = 25$ , women:  $n = 5$ ), and hallucinations ( $n = 9$ , women:  $n = 0$ ). Other reasons were an insufficient levodopa responsiveness ( $n = 19$ , women:  $n = 5$ ) or a need for further medical optimization ( $n = 27$ , women:  $n = 6$ ). Less frequent reasons for negative indications assessments were abuse disorders, mania, diagnosis of atypical PD, and a high risk for intraoperative bleedings because of previous illnesses. The proportion of rejections due to clinically relevant depression was higher for women with PD ( $P = 0.037$ ). No gender differences were observed for other rejection reasons (all  $P > 0.05$ ).

Among patients approved for DBS, the proportion of women who eventually underwent DBS surgery was smaller on trend level (RR, 0.89, m; 95%CI, 1.03–1.34;  $P = 0.065$ ). The probability of undergoing DBS after positive indication evaluations was 11% lower in women with PD. The total relative risk of undergoing DBS treatment for women compared to men with PD was 0.73 (95%CI, 0.48–1.12, see Table 1). The reasons for not undergoing DBS surgery despite positive indication evaluations were: patient wish for an additional period of reflection ( $n = 10$ , women:  $n = 3$ ), patient preference of further medical optimization ( $n = 8$ , women:  $n = 3$ ), newly developed or worsened preexisting comorbid diseases ( $n = 9$ , women:  $n = 8$ ), language barrier ( $n = 1$ , women:

$n = 1$ ), and personal reasons undisclosed by patients ( $n = 11$ , women:  $n = 4$ ). Chi-squared statistics showed no significant association between gender and these reasons.

DBS targeted the subthalamic nucleus in 157 patients (55 women), the internal segment of the globus pallidus in 18 patients (3 women), and the ventral intermediate nucleus of the thalamus in 15 patients (5 women). We observed no significant relationship between gender and DBS target ( $P > 0.05$ ).

### Clinical differences of men and women with Parkinson's disease undergoing deep brain stimulation

Clinical assessments were conducted in a longitudinal multicenter cohort of 189 patients (women:  $n = 68$ , 36%). The mean age at preoperative baseline was 62.3 years  $\pm 8.5$  and the mean time to follow-up was  $0.5 \pm 0.2$  years.

### Baseline characteristics of the original cohort

Women with PD had a longer disease duration ( $\Delta 2.5$  years; 95%CI, 1.0–4.0;  $P = 0.001$ ; see Table 2) and more severe dyskinesia ( $\Delta 13.1$ ; 95%CI, 4.2–22.0;  $P = 0.001$ ). No significant gender differences were observed for the PDQ-8 SI, NMSS total score, and LEDD. Exploring PDQ-8 and NMSS domains (see Fig. 2), we observed that women with PD experienced worse PDQ 'mobility' ( $\Delta 0.3$ ; 95%CI, 0.0–0.7;  $P = 0.044$ ) and 'bodily discomfort' ( $\Delta 0.6$ ; 95%CI 0.2–0.9;  $P = 0.002$ ), whereas men with PD experienced worse NMSS 'sexual functions' (women: median 0.0, IQR [interquartile range], 0.0–0.0; men: median 0.0, IQR 0.0–6.0;  $P = 0.001$ ).

### Clinical outcomes of the original cohort

Women and men with PD experienced improvements of the PDQ-8 SI, NMSS total score, and SCOPA-M total score (see Tables 3 and 4) and LEDD reductions. We observed no gender differences in these outcomes at 6-month follow-up in the between-group comparison (all  $P > 0.05$ ). However, post-hoc exploratory analyses of domains of these scores revealed following differences: For the NMSS, beneficial effects were observed in both genders in the 'sleep/fatigue', 'urinary', and 'miscellaneous' domains. Only men with PD significantly improved in 'mood/apathy' and 'perceptual problems/hallucinations', whereas only women with PD experienced an improvement in 'attention/memory'. In SCOPA-M subscores, we observed an improvement in both genders for 'tremor', 'dyskinesia', and 'motor fluctuations', whereas 'bradykinesia' improved only in men with PD. For the PDQ-8, we observed an improvement in both genders in the 'mobility', 'activities of daily living', 'cognition', 'bodily discomfort', and 'stigma' domains, whereas 'emotional well-being' improved only in men with PD.

The strength of clinical responses for women and men with PD and number needed to treat results are presented in

**Table 1.** Gender ratios at indication evaluations, approval for deep brain stimulation and surgical procedures in the cross-sectional cohort.

Steps to DBS surgery	Women	Men	Total	<i>P</i>	Relative risk [95% CI]
Referred for DBS indication evaluation	102	214	316	<b>0.002<sup>c</sup></b>	0.72 [0.56; 0.91]
Positive indication evaluation	82 (80.4%) <sup>a</sup>	147 (68.7%) <sup>a</sup>	229 (72.5%) <sup>a</sup>	<b>0.029<sup>d</sup></b>	1.17 [1.03; 1.34]
DBS surgery	63 (76.8%) <sup>b</sup>	127 (86.4%) <sup>b</sup>	190 (83.0%) <sup>b</sup>	0.065 <sup>e</sup>	0.89 [0.78; 1.02]

Significant results are highlighted in bold font. The total relative risk of DBS treatment for women with Parkinson's disease compared to men was 0.73 (95%CI, 0.48; 1.12).

CI confidence interval, DBS deep brain stimulation.

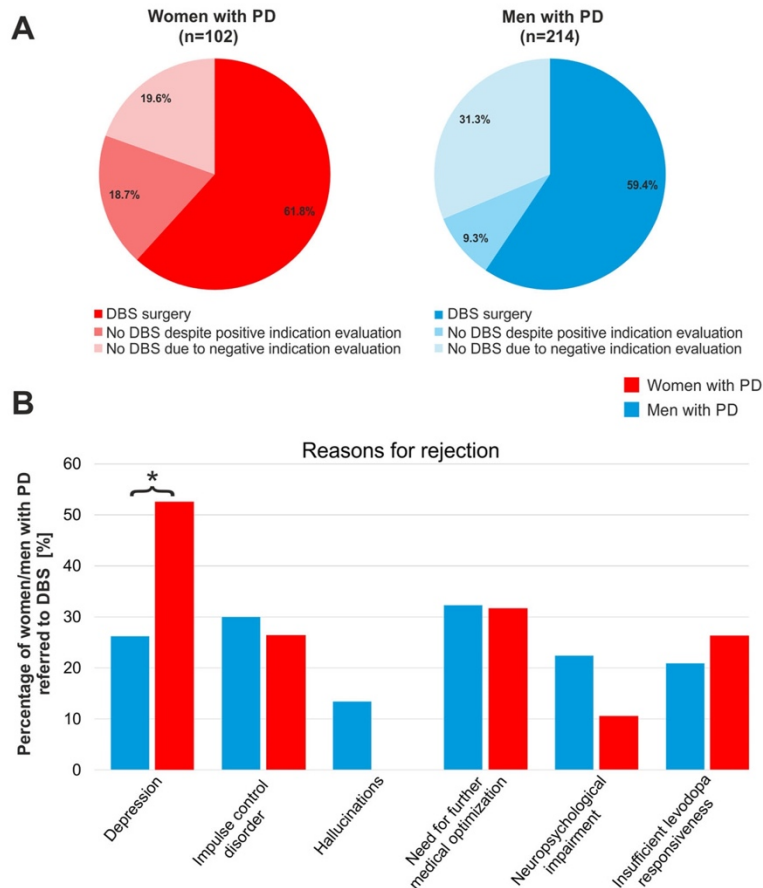
<sup>a</sup>Percentage of patients referred for DBS indication evaluation.

<sup>b</sup>Percentage of patients with positive indication evaluation.

<sup>c</sup>Binomial test comparison of gender ratios of prevalence data and patients referred for DBS indication evaluation.

<sup>d</sup>Chi<sup>2</sup> test for gender ratio in patients with positive indication evaluation compared to patients referred for DBS indication evaluation.

<sup>e</sup>Chi<sup>2</sup> test for gender ratio in DBS surgery compared to positive indication evaluation.



**Fig. 1 Gender ratio and reasons for not receiving deep brain stimulation in the cross-sectional cohort.** In (A), pie charts illustrate ratios of women (left) and men (right) with Parkinson's disease who underwent DBS surgery, or did not undergo DBS surgery either despite positive indication evaluation or due to negative indication evaluation. In (B), bar charts illustrate the percentage of women and men with PD rejected for different reasons in DBS indication evaluations. 53 patients had one reason for rejection, 29 patients had at least two reasons for rejection, 5 patients had other reasons for rejection (mania, pre-existing orthopedic or cardiovascular conditions). The black star represents significantly more rejections due to depression in women than in men with PD. DBS Deep brain stimulation, PD Parkinson's disease.

Supplementary Tables 1 and 2. In summary, differences in effect sizes were small and favorable for men in emotional well-being, SCOPA-M total, bradykinesia, motor fluctuations, and LEDD and for women in attention/memory.

#### The matched sub-cohort: baseline characteristics and clinical outcomes

Propensity score matching resulted in a sub-cohort of 116 patients (58 women and 58 men). Balance diagnostics indicated a good matching between the two groups with no significant differences for all main demographic and clinical outcome parameters. Baseline characteristics of the matched sub-cohort are reported in Supplementary Table 3 and clinical outcomes in Supplementary Tables 4 and 5. No significant gender differences were observed for all main outcomes at 6-month follow-up. The clinical outcomes of the matched sub-cohort did not differ from the original cohort.

#### DISCUSSION

Our study provides evidence of a gender gap in DBS for PD: (1) Disproportionally fewer women underwent DBS indication assessments than to be expected from the gender ratio of the general

PD population, (2) preoperatively, mean PD duration was longer and dyskinesia more severe in women with PD, and, (3) nonetheless, DBS was equally clinically efficacious on total QoL, nonmotor, and motor symptoms burden in women and men with PD (Class II evidence).

In our cross-sectional cohort, disproportionately fewer women were referred for DBS indication evaluations as the gender ratio was (men:women) 2.1:1 as compared to the gender proportion in the known PD population 1.48:1<sup>7,14</sup>. In women, 80% of referred patients were approved for DBS, which was significantly higher than the 69% approval rate in men.

The observation that indication evaluations were negative in only 20% of women compared to 31% in men, however does not indicate that the gender effect is beneficial for women with PD as women experienced more severe preoperative motor complications<sup>10</sup>. This bias represents not a local, but a systematic effect and has also been observed in other cohorts in the USA (Miami<sup>8</sup> and Medicare Services<sup>12</sup>) and Europe (Düsseldorf<sup>15</sup> and Umeå<sup>16</sup>). Previous studies indicate that the gender gap in assessments of eligibility for DBS may result from nonclinical factors<sup>15,17</sup> and possible explanations include gender referral biases to specialty care<sup>18,19</sup>, patient preferences regarding medical care<sup>8</sup> including

**Table 2.** Baseline characteristics of women and men with Parkinson's disease in the original longitudinal cohort.

	Women			Men			Women vs. Men	
	<i>n</i>	Mean	SD	<i>n</i>	Mean	SD	<i>P</i>	$\Delta$ [95% CI]
<i>Age</i>	68	62.7	8.5	121	62.0	8.4	0.624	−0.6 [−3.2; 1.9]
<i>Disease duration</i>	68	11.9	5.2	120	9.4	4.2	<b>0.001</b>	−2.5 [−4.0; −1.0]
<i>PDQ-8 SI</i>	68	34.3	15.6	115	30.5	16.5	0.129	−3.8 [−8.6; 1.1]
<i>Mobility</i>	68	1.9	1.0	115	1.5	1.2	<b>0.044</b>	−0.3 [−0.7; 0.0]
<i>Activities of daily living</i>	68	1.5	1.3	115	1.5	1.2	0.970	0.0 [−0.4; 0.4]
<i>Emotional well-being</i>	68	1.1	0.9	115	1.0	0.9	0.240	−0.2 [−0.4; 0.1]
<i>Social support</i>	68	0.9	1.0	115	0.9	0.9	0.535	−0.1 [−0.4; 0.2]
<i>Cognition</i>	68	1.3	1.0	115	1.4	1.0	0.733	0.1 [−0.3; 0.4]
<i>Communication</i>	68	1.0	1.0	115	1.2	1.1	0.288	0.2 [−0.1; 0.5]
<i>Bodily discomfort</i>	68	1.9	1.2	115	1.4	1.2	<b>0.002</b>	−0.6 [−0.9; −0.2]
<i>Stigma</i>	68	1.2	1.3	115	0.9	1.2	0.090	−0.3 [−0.7; 0.0]
<i>NMSS total (median) [IQR]</i>	68	(57.5)	[37.5; 75.5]	120	(48.5)	[29.5; 86.8]	0.393	−1.3 [−13.0; 5.0]
<i>Cardiovascular</i>	68	(0.0)	[0.0; 2.0]	120	(0.0)	[0.0; 2.0]	0.887	0.0 [0.0; 0.0]
<i>Sleep/fatigue</i>	68	(14.5)	[8.0; 23.5]	120	(15.0)	[8.3; 24.0]	0.989	15.0 [−3.0; 3.0]
<i>Mood/apathy</i>	68	(4.0)	[1.0; 8.0]	120	(2.5)	[0.0; 10.0]	0.369	3.0 [−2.0; 0.0]
<i>Perceptual problems/hallucinations</i>	68	(0.0)	[0.0; 0.8]	120	(0.0)	[0.0; 1.0]	0.983	0.0 [0.0; 0.0]
<i>Attention/memory</i>	68	(3.0)	[0.3; 8.0]	120	(3.0)	[0.0; 7.8]	0.923	3.0 [−1.0; 1.0]
<i>Gastrointestinal</i>	68	(4.0)	[0.0; 8.0]	120	(4.0)	[0.0; 8.0]	0.894	4.0 [−1.0; 1.0]
<i>Urinary</i>	68	(8.0)	[0.4; 17.0]	120	(6.0)	[2.0; 14.0]	0.294	6.0 [−4.0; 1.0]
<i>Sexual function</i>	68	(0.0)	[0.0; 0.0]	120	(0.0)	[0.0; 6.0]	<b>0.001</b>	0.0 [0.0; 0.0]
<i>Miscellaneous</i>	68	(10.0)	[4.3; 17.8]	120	(8.0)	[4.0; 16.0]	0.058	8.0 [−4.0; 0.0]
<i>SCOPA-M total</i>	66	23.3	9.1	117	23.0	7.7	0.827	−0.3 [−2.8; 2.2]
<i>Tremor</i>	67	13.2	15.8	118	18.4	21.2	0.079	5.2 [−0.6; 11.1]
<i>Bradykinesia</i>	67	35.3	20.7	118	39.0	21.0	0.254	3.7 [−2.6; 10.0]
<i>Axial symptoms</i>	67	32.3	18.8	114	28.5	16.2	0.177	−3.7 [−9.2; 1.7]
<i>Dysphagia and dysarthria</i>	67	22.9	16.6	114	23.0	16.2	0.963	0.1 [−4.9; 5.1]
<i>Dyskinesia</i>	66	46.7	29.8	115	33.6	28.8	<b>0.004</b>	−13.1 [−22.0; −4.2]
<i>Motor fluctuations</i>	66	47.7	24.1	115	42.8	25.9	0.204	−5.0 [−12.7; 2.7]
<i>LEDD</i>	68	1039.0	451.7	121	1146.0	536.1	0.166	107.0 [−44.8; 258.7]

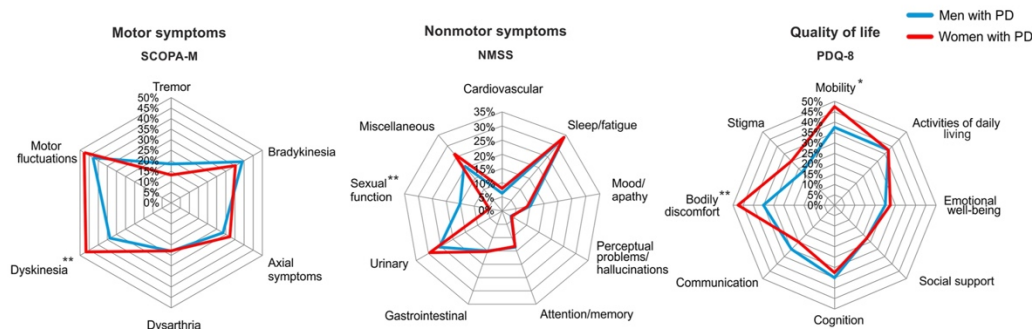
Significant results are highlighted in bold font.  
*CI* confidence interval, *IQR* interquartile range, *LEDD* levodopa equivalent daily dose, *n* number, *NMSS* Non-motor Symptom Scale, *PDQ-8 SI* Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index, *SCOPA-M* Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-motor scale.  
 The *PDQ-8 SI* ranges from 0 (no impairment) to 100 (maximum impairment). The *NMSS* total score ranges from 0 (no NMS impairment) to 360 (maximum NMS impairment). *SCOPA-M* subscores are presented as percentage of maximum domain score. Tremor subscore was based on items 1 and 2; axial subscore on items 5, 6, 7, 9, 15, and 16; bradykinesia subscore on items 3 and 4; dysphagia and dysarthria subscore on items 8, 10, and 11; dyskinesia subscore on items 18 and 19; and ON/OFF fluctuations subscore on items 20 and 21.

greater fear of surgery among women<sup>20</sup>, and unmeasured clinical characteristics, such as socioeconomic status<sup>18</sup>. The proportion of rejections due to clinically relevant depression was higher for women with PD. Rejections were based on assessments in multi-disciplinary team meetings in which patients also participated. In these meetings, patients' history of affective and neurological symptoms, evaluations of expert psychiatrists experienced in DBS indication evaluations for PD, and neuropsychological depression test scores were taken into consideration. As previous studies show that <30% of PD patients consent to referral for DBS evaluations, further research is needed regarding the referral processes of general practitioners and neurologists<sup>21</sup>. Gender ratios in DBS cohorts seem to align better with the PD prevalence when patients receive specially developed educational material and referring medical professionals use DBS screening tools<sup>8,15</sup>. In our study, the odds of undergoing DBS surgery after being evaluated as a good candidate for DBS was ~27% lower in women than in men with PD. To our knowledge, our study is the first to report gender ratios at key steps from referral through indication

evaluations until DBS surgery. Further studies are needed to investigate why women with PD approved for DBS treatment do not undergo DBS surgery eventually.

Looking beyond DBS cohorts, women are also underrepresented for invasive treatments in other diseases, such as cardiac<sup>22,23</sup> or gastrointestinal conditions<sup>24</sup>. Future studies in gender medicine are needed to investigate the deliberation process of patients and the clinical reasoning of referring medical professionals and of hospital staff in which patients undergo invasive treatments. These studies should focus on the decisional process rather than the decision's end results, which may help to develop new approaches to understand and influence these gender disparities.

In our longitudinal original cohort, in line with previous DBS studies for PD, disease duration was longer in women with PD<sup>8</sup>. This might be explained by the fact that women appear to have slower disease progression<sup>25</sup>. Confirming results of previous studies, women reported more severe motor complications than men before undergoing DBS surgery, which mainly resulted from



**Fig. 2 Preoperative gender differences in the original longitudinal cohort.** Figure 2 illustrates motor (left), nonmotor (middle), and quality of life (right) domains in women and men with Parkinson's disease undergoing bilateral deep brain stimulation. NMSS Non-motor Symptom Scale, PD Parkinson's disease, PDQ-8 Parkinson's Disease Questionnaire-8, SCOPA-M Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-motor scale. Significant differences between women and men at preoperative baseline highlighted with: \* for  $P < 0.05$ . \*\* for  $P < 0.01$ .

dyskinesia<sup>16,26</sup>. In line with a study by Hariz et al., we did not observe significant gender differences in total preoperative QoL and women specifically reported worse bodily discomfort and mobility<sup>16</sup>. We observed no preoperative gender differences in overall NMS burden. Confirming previous studies<sup>27</sup>, we observed no gender differences in mood/apathy and attention/memory. Men reported worse preoperative sexual functions than women which is in line with previous research<sup>28</sup>.

In line with previous studies, we observed similar improvements of total QoL and motor outcomes in women and men with PD undergoing DBS in our original cohort<sup>16,29,30</sup>. Our study expanded on the existing literature by systematically comparing gender differences in nonmotor effects of DBS for PD. We observed similar beneficial effects in both genders on total NMS burden. However, we found distinct DBS effect profiles for specific NMS in women and men with PD: Only women experienced an improvement in 'attention/memory', whereas only men experienced beneficial effects in the 'mood/apathy' and 'perceptual problems/hallucinations' domains. Further studies are needed to investigate possible reasons for differential effects on specific NMS in women and men with PD, in particular, considering gender differences in brain structure and function in PD<sup>31</sup>.

In summary, our study presents evidence that different stakeholders may contribute to the gender gap observed in DBS: (1) *general practitioners and neurologists* refer disproportionately fewer women than men for DBS indication evaluations, (2) *women with PD* with positive indication evaluations undergo DBS surgery less likely than men with PD, to which (3) *hospital medical staff* may contribute as all indication assessments are conducted in the setting of in-patient care which provides ample time to convey the rationale and clinical reasoning for a treatment with DBS when indication evaluations are positive. Monitoring gender ratios in DBS is informative, but this does not address the underlying reasons for gender disparities outlined here. Closely connected to this point, the gender gap is still evident despite the implementation of 'gender mainstreaming strategies' in health-care systems around the globe<sup>32</sup>. Therefore, we advocate that more focus should be directed toward the decisional processes and the responsibilities of stakeholders in the implementation of gender equity in the context of DBS treatment. A pioneer interview study included 11 women with PD but lacked clinical data to investigate how patients' nonmotor or motor symptom profiles influence decision-making processes<sup>33</sup>.

The present work has limitations. In the cross-sectional cohort, the reasons why patients did not receive DBS were analyzed retrospectively and the reasons of DBS referrals were not assessed systematically. Therefore, this study does not consider the number

of patients who declined referral for DBS evaluations. Further studies including surveys in referring general practitioners and neurologists are needed. In the longitudinal cohort, although the cohort size of 189 patients was one of the biggest in studies of its kind, especially the group of women with PD ( $n = 68$ ) was relatively small. As this was a "real-world study" we did not examine motor OFF states and all assessments were conducted in clinical ON states. However, NMS and QoL were surveyed over the previous 4 weeks and, therefore, reflect ON and OFF states. Clinical ratings were performed by unblinded raters. However, raters were unaware of the research question regarding gender difference analyses, so a bias resulting from a lack of blinding is improbable. As this was a "real-world study", we used abbreviated QoL and motor scales (PDQ-8 and SCOPA-motor scale) which highly correlate with the scales from which they were derived (PDQ-39 and UPDRS-III). However, the use of the latter scales may have revealed small differences amongst women and men with PD better due to their finer gradation. Furthermore, minimal clinically important changes have not been published for the NMSS yet. Therefore, the clinical relevance of our results was assessed based on Cohen's  $d$  effect sizes<sup>34</sup>. In our cohort, baseline disease duration was longer and dyskinesia more severe in women with PD. Therefore, we used propensity scores to identify a sub-cohort which was precisely matched for these variables and, thereby, establish a quasi-experimental design to confirm results of the original cohort. While propensity score matching has advantages as a method providing a 'pseudo-randomization' in observational studies, it cannot replace a randomized clinical trial. However, in certain scenarios, such as in our database, the real-life presentation of women and men with PD may be of scientific interest. Here, propensity score matching provides an accurate approach to increase causal inference. An inclusion of demographic and clinical parameters in the matching procedure and an implementation of strict comprehensive diagnostic statistics increase the validity of our results. However, this method can only be applied to parameters assessed clinically. Therefore, it should be noted, that there are other contributors to DBS outcomes beyond the factors, which are considered in the propensity score matching, and that this method does not consider potentially relevant parameters, which were not measured, for example impulse control disorders. Acknowledging the possibility of unknown confounders, we used independent samples tests for all further statistical tests for comparisons between women and men with PD<sup>35</sup>. Furthermore, one has to acknowledge that DBS cohorts are highly selected and that dementia and severe depression are considered to be contraindications for DBS. Therefore, our results

**Table 3.** Non-motor and quality of life outcomes at baseline and 6-month follow-up in women and men with Parkinson's disease.

	Women					Men					Women vs. men <sup>b</sup>					
	Baseline		6-MFU		P	Baseline		6-MFU		P	Baseline vs. 6-MFU <sup>a</sup>		P	Δ [95% CI]		
	Mean	SD	n	Mean		SD	n	Mean	SD		n	Mean			SD	
PDQ-8 SI	68	34.3	15.6	67	26.5	15.7	115	30.5	16.5	117	23.4	16.1	<0.001	7.5 [4.5; 10.5]	0.991	-0.4 [-5.2; 4.4]
Mobility	68	1.9	1.0	68	1.5	1.2	115	1.5	1.2	117	1.2	1.1	0.049	0.4 [0.0; 0.7]	0.971	0.0 [-0.4; 0.4]
Activities of daily living	68	1.5	1.3	68	1.2	1.2	115	1.5	1.2	117	1.0	1.1	0.034	0.3 [0.0; 0.7]	0.262	0.2 [-0.2; 0.6]
Emotional well-being	68	1.1	0.9	68	1.1	1.0	115	1.0	0.9	117	0.8	0.9	0.488	0.1 [-0.1; 0.3]	0.437	0.1 [-0.2; 0.4]
Social support	68	0.9	1.0	68	0.8	1.0	115	0.9	0.9	117	0.8	0.9	0.315	0.1 [-0.1; 0.4]	0.624	-0.1 [-0.4; 0.4]
Cognition	68	1.3	1.0	68	1.0	1.0	115	1.4	1.0	117	1.1	1.0	0.010	0.4 [0.1; 0.6]	0.731	-0.1 [-0.4; 0.2]
Communication	68	1.0	1.0	68	0.9	1.1	115	1.2	1.1	117	1.0	1.0	0.336	0.1 [-0.1; 0.4]	0.736	0.1 [-0.3; 0.4]
Bodily discomfort	68	1.9	1.2	67	1.4	1.2	115	1.4	1.2	117	1.0	1.1	0.001	0.6 [0.3; 0.9]	0.294	-0.2 [-0.6; 0.2]
Stigma	68	1.2	1.3	68	0.8	1.0	115	0.9	1.2	117	0.6	1.0	0.012	0.4 [0.1; 0.7]	0.695	-0.1 [-0.4; 0.3]
NMSS total (median) [IQR]	68	(57.5)	[37.5; 75.5]	68	(37.0)	[24.3; 54.8]	120	(48.5)	[29.5; 86.8]	119	(34.0)	[18.0; 54.0]	<0.001	15.0 [-22.0; -11.0]	0.991	1.0 [-9.0; 8.0]
Cardiovascular	68	(0.0)	[0.0; 2.0]	68	(0.0)	[0.0; 2.0]	120	(0.0)	[0.0; 2.0]	119	(0.0)	[0.0; 1.0]	0.435	0.0 [-0.5; 0.0]	0.456	0.0 [0.0; 0.0]
Sleep/fatigue	68	(14.5)	[8.0; 23.5]	68	(8.0)	[4.0; 14.8]	120	(15.0)	[8.3; 24.0]	119	(6.0)	[2.0; 12.0]	<0.001	5.5 [-8.0; -3.5]	0.399	-0.5 [-2.0; 4.0]
Mood/apathy	68	(4.0)	[1.0; 8.0]	68	(2.0)	[0.0; 6.8]	120	(2.5)	[0.0; 10.0]	119	(1.0)	[0.0; 6.0]	0.129	1.0 [-2.5; 0.0]	0.860	1.0 [-1.0; 2.0]
Perceptual problems/hallucinations	68	(0.0)	[0.0; 0.8]	68	(0.0)	[0.0; 0.0]	120	(0.0)	[0.0; 1.0]	119	(0.0)	[0.0; 0.0]	0.176	0.0 [0.0; 0.0]	0.393	0.0 [0.0; 0.0]
Attention/memory	68	(3.0)	[0.3; 8.0]	68	(1.5)	[0.0; 4.0]	120	(3.0)	[0.0; 7.8]	119	(3.0)	[0.0; 6.0]	0.008	1.0 [-3.0; -0.5]	0.077	1.0 [-3.0; 0.0]
Gastrointestinal	68	(4.0)	[0.0; 8.0]	68	(2.0)	[0.0; 8.0]	120	(4.0)	[0.0; 8.0]	119	(2.0)	[0.0; 8.0]	0.211	0.0 [-2.0; 0.0]	0.338	0.0 [-1.0; 0.0]
Urinary	68	(8.0)	[0.4; 17.0]	68	(6.0)	[2.0; 12.8]	120	(6.0)	[2.0; 14.0]	119	(4.0)	[0.0; 11.0]	0.012	1.5 [-4.5; -0.5]	0.006	1.5 [-3.5; -0.5]
Sexual function	68	(0.0)	[0.0; 0.0]	68	(0.0)	[0.0; 1.0]	120	(0.0)	[0.0; 0.0]	119	(0.0)	[0.0; 4.0]	0.525	0.0 [0.0; 0.0]	0.210	0.0 [0.0; 0.0]
Miscellaneous	68	(10.0)	[4.3; 17.8]	68	(6.0)	[2.3; 12.0]	120	(8.0)	[4.0; 16.0]	119	(4.0)	[1.0; 8.0]	<0.001	4.0 [-6.0; -2.0]	0.598	1.0 [-3.0; 2.0]

Outcome parameters at baseline and follow-up for women and men with PD. Multiple comparisons due to multiple outcome parameters were corrected with the Benjamini-Hochberg method. Post-hoc, we explored PDQ-8 and NMSS domain outcomes. Significant results are highlighted in bold font.

<sup>a</sup>6-MFU 6-month follow-up, CI confidence interval, IQR interquartile range, LEDD levodopa equivalent daily dose, n number, NMSS Non-motor Symptom Scale, PDQ-8 SJ Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index.

<sup>b</sup>Dependent sample t-tests were used to analyze within-group changes of outcome parameters between baseline and 6-month follow-up. Independent sample t-tests were used to analyze between-group differences of change scores between women and men with PD.

**Table 4.** Motor outcomes and changes in medication requirements at baseline and 6-month follow-up in women and men with Parkinson's disease.

	Women						Men						Women vs. men <sup>b</sup>										
	Baseline			6-MFU			Baseline vs. 6-MFU <sup>a</sup>			Baseline			6-MFU			Baseline vs. 6-MFU <sup>a</sup>			P		Δ [95% CI]		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	P	Δ
SCOPA-M total	66	23.3	9.1	64	17.9	8.2	<0.001	5.3 [3.3; 7.3]	117	23.0	7.7	110	15.5	7.4	<0.001	7.4 [6.0; 8.8]	0.352	2.1	[-0.3; 4.4]				
Tremor	67	13.2	15.8	64	6.3	12.3	0.002	6.6 [2.5; 10.8]	118	18.4	21.2	112	13.2	16.9	0.005	5.4 [1.7; 9.1]	0.675	-1.2	[-7.0; 4.6]				
Bradykinesia	67	35.3	20.7	64	31.9	22.0	0.155	4.2 [-1.6; 9.9]	118	39.0	21.0	112	26.9	17.9	<0.001	11.8 [7.3; 16.2]	0.040	7.6	[0.4; 14.9]				
Axial symptoms	67	32.3	18.8	64	26.9	17.2	0.013	5.5 [1.2; 9.7]	114	28.5	16.2	109	20.4	15.1	<0.001	7.8 [5.1; 10.6]	0.334	2.4	[-2.4; 7.2]				
Dysphagia and dysarthria	67	22.9	16.6	64	20.7	16.5	0.125	2.6 [-0.7; 5.9]	114	23.0	16.2	109	21.1	16.1	0.241	1.9 [-1.1; 5.0]	0.768	-0.7	[5.4; 4.0]				
Dyskinesia	66	46.7	29.8	67	26.1	25.2	<0.001	20.2 [12.5; 27.9]	115	33.6	28.8	115	16.5	22.9	<0.001	16.5 [10.8; 22.2]	0.440	-3.7	[-13.1; 5.7]				
Motor fluctuations	66	47.7	24.1	67	29.9	26.4	<0.001	17.4 [10.5; 24.3]	115	42.8	25.9	116	20.1	23.2	<0.001	22.3 [17.2; 27.5]	0.257	4.9	[-3.6; 13.4]				
LEDD	68	1039.0	451.7	67	579.4	322.7	<0.001	458.7 [348.9; 568.4]	121	1146.0	536.1	121	583.1	336.9	<0.001	562.9 [463.5; 662.3]	0.376	104.2	[-51.5; 259.9]				

Outcome parameters at baseline and follow-up for women and men with PD. Multiple comparisons due to multiple outcome parameters were corrected with the Benjamini-Hochberg method. Post-hoc, we explored SCOPA-M domain outcomes. Significant results are highlighted in bold font. SCOPA subscores are presented as percentage of maximum domain score. Tremor subscore was based on items 1 and 2; axial subscore on items 5, 6, 7, 9, 15, and 16; bradykinesia subscore on items 3 and 4; dysphagia and dysarthria subscore on items 8, 10, and 11; dyskinesia subscore on items 18 and 19; and ON/OFF fluctuations subscore on items 20 and 21.

<sup>a</sup>6-MFU 6-month follow-up. CI confidence interval, IQR interquartile range, LEDD levodopa equivalent daily dose, n number, SCOPA-M Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-motor scale.

<sup>b</sup>Dependent sample t-tests were used to analyze within-group changes of outcome parameters between baseline and 6-month follow-up.

<sup>c</sup>Independent sample t-tests were used to analyze between-group differences of change scores between women and men with PD.

cannot be generalized to PD patients with severe impairments in these NMS.

Another limitation of this study is the short time period of 6 months for the evaluation of the outcome of DBS in PD patients. However, a similar improvement of both genders was also observed in a study, which analyzed gender differences regarding motor function, dyskinesia, the 36-item Short Form Health Survey, the Mini-Mental State Examination, and the Beck's Depression Inventory 5 years after STN-DBS<sup>27</sup>. In this study, Kim et al. reported favorable long-term effects of DBS in men on QoL preservation. Further studies are needed to investigate gender differences of nonmotor long-term effects of DBS beyond depression and global cognition.

We observed a gender gap in patients undergoing DBS indication evaluations and treatment. The reasons for this gender gap seem to be nonclinical as the proportion of women with PD with positive indication evaluations who eventually underwent DBS was lower than in men with PD even though DBS efficacy was equal regarding total QoL, nonmotor, and motor symptoms. Therefore, to implement gender equity, we propose that more focus should be spent on nonclinical factors, such as deliberation processes of women with PD and clinical reasoning of referring general practitioners and neurologists. The observation of distinct effect profiles in women and men with PD for specific NMS highlights the need of holistic assessments of nonmotor and motor symptoms in patients with PD undergoing DBS. Therefore, in accordance with the concept of personalized medicine, we advocate considering nonclinical parameters and the evaluation of holistic clinical assessments side-by-side to tailor PD treatment to patients' individual needs<sup>36</sup>.

## METHODS

### Study design and ethical approval

We analyzed longitudinal data from the prospective, observational, multicenter international NILS study<sup>37</sup> including centers in Cologne, Marburg, Greater Manchester, and London. All patients gave written informed consent before study procedures. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki (German ClinicalTrials Register DRKS00006735, local ethics committees master votes for Germany: Cologne #12/145, and for UK: NRES South-East London REC3-10/H0808/141 #10084).

In addition, we conducted a retrospective chart review of referrals and indication evaluations for DBS in a cross-sectional cohort of the University Hospital Cologne from January 2015 to September 2020.

### Participants

PD diagnosis was based on the British Brain Bank criteria<sup>38</sup> in women and men. Patients were screened for DBS according to Movement Disorders Society (MDS) guidelines<sup>39</sup>. DBS surgery was considered when levodopa responsiveness was sufficient (>30% improvement in the Unified PD Rating Scale-motor examination, UPDRS-III). Patients were not eligible for DBS treatment if they suffered from clinically relevant psychiatric diseases or neuropsychological impairments<sup>40</sup> as assessed by a multidisciplinary team of specialized neurologists, neuropsychologists, stereotactic neurosurgeons, psychiatrists, speech and physiotherapists. In the longitudinal cohort, all patients received bilateral STN-DBS. In the cross-sectional cohort, patients undergoing DBS were implanted in the STN, globus pallidus internus or ventral intermediate nucleus.

### Clinical assessment

Patients were assessed in the ON-medication state (MedON) at preoperative baseline and in a clinical medication and stimulation ON state (MedON/StimON) at postoperative 6-month follow-up. The following scales were assessed:

QoL was assessed with the PD Questionnaire-8 (PDQ-8) which covers eight QoL domains (mobility, activities of daily living, emotional well-being, social support, cognition, communication, bodily discomfort, and stigma)<sup>41</sup>. It is recommended by the MDS Scales Committee for QoL

assessments<sup>42</sup> and has been used in DBS studies<sup>43–46</sup>. The results are presented as PDQ-8 Summary Index (PDQ-8 SI).

NMS were assessed with the NMSScale (NMSS)<sup>47</sup>. The scale consists of 30 items for nine nonmotor domains of PD (cardiovascular, sleep/fatigue, mood/apathy, perceptual problems/hallucinations, attention/memory, gastrointestinal symptoms, urinary symptoms, sexual function, and miscellaneous symptoms).

Motor disorder was assessed with the Scales for Outcomes in PD-motor scale (SCOPA-M). The SCOPA-M is a modified version of the UPDRS<sup>48</sup>, strongly correlates with the corresponding subscales of the UPDRS, and has been used in DBS studies before<sup>37,49,50</sup>. The SCOPA-M was preferred because its assessment time is four times shorter than the MDS-UPDRS<sup>51</sup>. A study by Rooden et al.<sup>52</sup> combined items from the motor examination and activities of daily living sections of the SCOPA-M and, using a data-driven approach, identified the following motor aspects in an exploratory factor analysis: (1) axial (postural and locomotor) symptoms, (2) axial (general) symptoms, such as speech and swallowing, and ‘freezing during on’, (3) tremor, and (4) bradykinesia and rigidity. As published previously by our group<sup>4</sup>, to better distinguish between these axial symptoms, we included only speech and swallowing in a subscore for ‘dysphagia and dysarthria’ and report subscores for ‘dyskinesia’ and ‘motor fluctuations’.

The levodopa equivalent daily dose (LEDD) was calculated according to the method by Tomlinson et al.<sup>53</sup>.

### Statistical analysis

In the cross-sectional cohort, to analyze clinical practice of referrals and DBS indication assessments for women and men with PD, we conducted a systematic chart review for consecutive patients at the University Hospital Cologne between January 2015 and September 2020. We recorded the total number of referrals and positive and negative indication assessments in women and men with PD. A one-sample binomial test was employed to compare the ratio of women with PD referred for DBS indication to the ratio of women in the general PD population. Further, we analyzed differences in gender proportions using Chi-square tests or Fisher’s exact test, when sample size was low (expected values in any of the cells of a contingency table below 5) at the following key steps: (1) referrals for DBS indication evaluation, (2) positive and negative decisions of indication evaluations, (3) reasons for negative DBS evaluations, and (4) DBS surgery. We calculated relative risk statistics for women compared to men with PD at these steps. The term ‘relative risk’ is used in the statistical sense for the ratio of the probabilities of a certain outcome in two groups, whether the outcome is medically favorable (e.g., treatment with DBS) or unfavorable (e.g., development of complications). To compare the total relative risk for DBS treatment of women compared to men with PD, we multiplied the relative risks of referral with those of following steps (positive indication evaluations and DBS surgery).

In the longitudinal cohort, we analyzed clinical outcomes of women and men with PD. Normal distribution was tested with the Shapiro–Wilk test. Preoperative gender differences were analyzed using Mann–Whitney *U* tests or unpaired *t*-tests when parametric test criteria were fulfilled. Within-group changes at 6-month follow-up were analyzed with Wilcoxon signed-rank or paired samples *t*-tests, when parametric test criteria were fulfilled. Change scores ( $\text{test}_{\text{baseline}} - \text{test}_{\text{follow-up}}$ ) were calculated to compare differences between men and women using Mann–Whitney *U* or unpaired *t*-tests. In addition, we computed relative changes  $(\text{test}_{\text{baseline}} - \text{test}_{\text{follow-up}}) / \text{test}_{\text{baseline}}$  and Cohen’s effect sizes including confidence intervals based on non-central *t* distribution according to a method by Smithson<sup>54</sup>. Furthermore, we calculated number needed to treat (1/% of patients improving  $> \frac{1}{2}$  SD  $\text{test}_{\text{baseline}}$  pooled). Multiple comparisons due to multiple outcome parameters were corrected with the Benjamini–Hochberg method. All *P* values presented are adjusted to the  $P < 0.05$  significance threshold. Post-hoc, we explored PDQ-8, NMSS, and SCOPA-M domain outcomes. In addition, to account for potential baseline differences between women and men with PD, we used Propensity Score Matching for SPSS (version 3.04)<sup>55</sup>. Matching variables were age at intervention, disease duration, and baseline SCOPA-dyskinesia. We implemented nearest-neighbor matching with a 0.25 caliper<sup>56</sup> without replacement employing a 1:1 ratio (women:men). Balance diagnostics were conducted based on Cohen’s effect size  $|d| < 0.25$ <sup>56</sup>. Subsequently, all analyses of clinical changes were also carried out for the thus identified matched sub-cohort.

### Reporting summary

Further information on research design is available in the Nature Research Reporting Summary linked to this article.

### DATA AVAILABILITY

The data used to support the findings of this study are available from the corresponding authors upon reasonable request.

### CODE AVAILABILITY

Statistical analyses were performed using SPSS Statistics 25. SPSS codes are available upon reasonable request to the corresponding authors.

Received: 17 September 2021; Accepted: 10 March 2022;

Published online: 20 April 2022

### REFERENCES

- Schuepbach, W. M. et al. Neurostimulation for Parkinson’s disease with early motor complications. *N. Engl. J. Med.* **368**, 610–622 (2013).
- Jost, S. T. et al. Non-motor predictors of 36-month quality of life after subthalamic stimulation in Parkinson disease. *NPJ Parkinsons Dis.* **7**, 48 (2021).
- Deuschl, G. et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. *N. Engl. J. Med.* **355**, 896–908 (2006).
- Jost, S. T. et al. A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson’s disease: results at the 36-month follow-up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **91**, 687–694 (2020).
- Dafsari, H. S. et al. Beneficial effect of 24-month bilateral subthalamic stimulation on quality of sleep in Parkinson’s disease. *J. Neurol.* **267**, 1830–1841 (2020).
- Anna, S. P. et al. The New Satisfaction with Life and Treatment Scale (SLTS-7) in Patients with Parkinson’s Disease. *J. Parkinson Dis.* **12**, 453–464 (2022).
- Moisan, F. et al. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **87**, 952–957 (2016).
- Shpiner, D. S. et al. Gender Disparities in Deep Brain Stimulation for Parkinson’s Disease. *Neuromodulation* **22**, 484–488 (2019).
- Katz, M., Kilbane, C., Rosengard, J., Alterman, R. L. & Tagliati, M. Referring patients for deep brain stimulation: an improving practice. *Arch. Neurol.* **68**, 1027–1032 (2011).
- Picillo, M. et al. The relevance of gender in Parkinson’s disease: a review. *J. Neurol.* **264**, 1583–1607 (2017).
- Martinez-Martin, P. et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson’s disease. *J. Neurol.* <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6392-3> (2012).
- Willis, A. W. et al. Disparities in deep brain stimulation surgery among insured elders with Parkinson disease. *Neurology* **82**, 163–171 (2014).
- Hariz, G. M. et al. Gender distribution of patients with Parkinson’s disease treated with subthalamic deep brain stimulation: a review of the 2000–2009 literature. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 146–149 (2011).
- Meoni, S., Macerollo, A. & Moro, E. Sex differences in movement disorders. *Nat. Rev. Neurol.* **16**, 84–96 (2020).
- Dinkelbach, L., Möller, B., Witt, K., Schnitzler, A. & Südmeyer, M. How to improve patient education on deep brain stimulation in Parkinson’s disease: the CARE Monitor study. *BMC Neurol.* **17**, 36 (2017).
- Hariz, G. M. et al. Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson’s disease. *Acta Neurol. Scand.* **128**, 281–285 (2013).
- Morgante, L. et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat. Disord.* **13**, 528–531 (2007).
- Bhave, P. D., Lu, X., Girotra, S., Kamel, H. & Vaughan Sarrazin, M. S. Race- and sex-related differences in care for patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **12**, 1406–1412 (2015).
- Feldman, D. E. et al. Gender and other disparities in referral to specialized heart failure clinics following emergency department visits. *J. Women’s Health (Larchmt.)* **22**, 526–531 (2013).
- Setiawan, M. et al. Referrals for movement disorder surgery: under-representation of females and reasons for refusal. *Can. J. Neurol. Sci.* **33**, 53–57 (2006).
- Wächter, T., Minguez-Castellanos, A., Valldeoriola, F., Herzog, J. & Stoevelaar, H. A tool to improve pre-selection for deep brain stimulation in patients with Parkinson’s disease. *J. Neurol.* **258**, 641–646 (2011).

22. Chibber, T. & Baranchuk, A. Sex-Related Differences in Catheter Ablation for Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front. Cardiovasc. Med.* **7**, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.614031> (2020).
23. Hvelplund, A. et al. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur. Heart J.* **31**, 684–690 (2010).
24. Herold, A. H. et al. Evidence of gender bias in patients undergoing flexible sigmoidoscopy. *Cancer Detect Prev.* **21**, 141–147 (1997).
25. Haaxma, C. A. et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **78**, 819–824 (2007).
26. Accolla, E. et al. Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Mov. Disord.* **22**, 1150–1156 (2007).
27. Kim, R. et al. Sex differences in the short-term and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **68**, 73–78 (2019).
28. Hand, A., Gray, W. K., Chandler, B. J. & Walker, R. W. Sexual and relationship dysfunction in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **16**, 172–176 (2010).
29. Romito, L. M., Contarino, F. M. & Albanese, A. Transient gender-related effects in Parkinson's disease patients with subthalamic stimulation. *J. Neurol.* **257**, 603–608 (2010).
30. Chandran, S. et al. Gender influence on selection and outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Ann. Indian Acad. Neurol.* **17**, 66–70 (2014).
31. Tremblay, C. et al. Sex effects on brain structure in de novo Parkinson's disease: a multimodal neuroimaging study. *Brain* **143**, 3052–3066 (2020).
32. Gupta, G. R. et al. Gender equality and gender norms: framing the opportunities for health. *Lancet* **393**, 2550–2562 (2019).
33. Hamberg, K. & Hariz, G. M. The decision-making process leading to deep brain stimulation in men and women with parkinson's disease - an interview study. *BMC Neurol.* **14**, 89 (2014).
34. Dafsari, H. S. et al. Beneficial nonmotor effects of subthalamic and pallidal neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* **13**, 1697–1705 (2020).
35. Williamson, E., Morley, R., Lucas, A. & Carpenter, J. Propensity scores: from naive enthusiasm to intuitive understanding. *Stat. Methods Med. Res.* **21**, 273–293 (2012).
36. Valentina, L. et al. Personalised Advanced Therapies in Parkinson's Disease: The Role of Non-Motor Symptoms Profile. *J. Pers. Med.* **11**, 773 (2021).
37. Jost, S. T. et al. Subthalamic stimulation improves quality of sleep in parkinson disease: a 36-month controlled study. *J. Parkinsons Dis.* **11**, 323–335 (2021).
38. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. & Lees, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **55**, 181–184 (1992).
39. Lang, A. E. et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov. Disord.* **21**, S171–S196 (2006). **Suppl 14**.
40. Florin, E. et al. Modulation of local field potential power of the subthalamic nucleus during isometric force generation in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience* **240**, 106–116 (2013).
41. 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* **12**, 805–814 (1997).
42. Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., Chaudhuri, K. R. & Group, N. V. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26**, 399–406 (2011).
43. Storch, A. et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* **80**, 800–809 (2013).
44. Salimi, H. et al. Subthalamic Stimulation Improves Quality of Life of Patients Aged 61 Years or Older With Short Duration of Parkinson's Disease. *Neuromodulation Technol. Neural Interface* **21**, 532–540 (2018).
45. Claudia, L.-O. et al. Evaluation of the effect of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation on fatigue in Parkinson's Disease as measured by the non-motor symptoms scale. *Br. J. Neurosurg.* 1–4, <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.1961681> (2021).
46. Anna, S. Predictors of short-term impulsive and compulsive behaviour after subthalamic stimulation in Parkinson disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **92**, 1313–1318 (2021).
47. Chaudhuri, K. R. et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov. Disord.* **22**, 1901–1911 (2007).
48. Marinus, J. et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **75**, 388–395 (2004).
49. Sauerbier, A. et al. Clinical Non-Motor Phenotyping of Black and Asian Minority Ethnic Compared to White Individuals with Parkinson's Disease Living in the United Kingdom. *J. Parkinsons Dis.* <https://doi.org/10.3233/JPD-202218> (2020).
50. Dafsari, H. S. et al. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on alexithymia in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* **26**, 222–e217 (2019).

51. Goetz, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.* **23**, 2129–2170 (2008).
52. van Rooden, S. M., Visser, M., Verbaan, D., Marinus, J. & van Hilten, J. J. Motor patterns in Parkinson's disease: a data-driven approach. *Mov. Disord.* **24**, 1042–1047 (2009).
53. Tomlinson, C. L. et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **25**, 2649–2653 (2010).
54. Smithson, M. *Confidence intervals*. (Sage, 2003).
55. Thoemmes, F. Propensity Score Matching in SPSS. *arXiv:1201.6385* (2012).
56. Stuart, E. A. & Rubin, D. B. *Best practices in quasi-experimental designs*. (Sage Publications, 2008)

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank their patients for participating in this study. The London center (KRC, AR, KA) wishes to thank Dr. M. Samuel for attending to patients treated with deep brain stimulation in clinical routine and also the BRC for funding the NILS database. The Marburg center (LT, PAL, CN) wishes to thank Dr. D. Pedrosa for allocating patients to specific studies and attending to patients treated with deep brain stimulation in clinical routine.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

S.T.J.—data acquisition, statistical analyses of longitudinal data, drafting of the paper. L.S.—data acquisition, data analysis, drafting of the paper. A.R.—data acquisition, critical revision of the paper. P.A.L.—data acquisition, critical revision of the paper. K.A.—surgical procedures, critical revision of the paper. J.E.—surgical procedures, critical revision of the paper. F.R.—data acquisition, critical revision of the paper. M.T.B.—critical revision of the paper. G.R.F.—critical revision of the paper. J.F.—statistical analysis of cross-sectional data, critical revision of the paper. A.S.—data acquisition, critical revision of the paper. C.N.—surgical procedures, critical revision of the paper. A.S.—critical revision of the paper. K.R.C.—study concept and design, data acquisition, critical revision of the paper. A.A.—critical revision of the paper. L.T.—study concept and design, critical revision of the paper. P.M.M.—study concept and design, critical revision of the paper. M.S.—data acquisition, critical revision of the paper. E.K.—critical revision of the paper. V.V.V.—surgical procedures, critical revision of the paper. H.S.D.—study concept and design, data acquisition, data analysis, drafting of the paper, critical revision of the paper. S.T.J. and L.S. contributed equally to this paper and are considered co-first authors.

## FUNDING

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## COMPETING INTERESTS

S.T.J. was funded by the Prof. Klaus Thiemann Foundation. L.S. reports no financial disclosures. A.R. has received honorarium from UCB and was supported by a grant from Medtronic. P.A.L. was funded by the SUCCESS-Program of the University of Marburg, the Parkinson's Foundation, and the Stiftung zur Förderung junger Neurowissenschaftler. K.A. has received honoraria for educational meetings, travel and consultancy from Medtronic, St. Jude Medical and Boston Scientific. J.E. reports no financial disclosures. F.R. reports no financial disclosures. M.T.B. received speaker's honoraria from Medtronic, Boston Scientific, Abbott (formerly St. Jude), GE Medical, UCB, Apothekerverband Köln e.V. and Bial as well as research funding from the Felgenhauer-Stiftung, Forschungspool Klinische Studien (University of Cologne), Horizon 2020 (Gondola), Medtronic (ODIS), and Boston Scientific and advisory honoraria for the IQWiG. G.R.F. was funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation)—Project-ID 431549029—SFB 1451. G.R.F. serves as an editorial board member of *Cortex*, *Neurological Research and Practice*, *NeuroImage: Clinical*, *Zeitschrift für Neuropsychologie*, and *DGNeurologie*; receives royalties from the publication of the books *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, *Neurologische Differentialdiagnose*, and *SOP Neurologie*; receives royalties from the publication of the neuropsychological tests *KAS* and *Köpps*; received honoraria for speaking engagements from Bayer, Desitin, DGN, Ergo DKV, Forum für medizinische Fortbildung FomF GmbH, GSK, Medica Academy Messe Düsseldorf, Medbrain Healthcare, Novartis, Pfizer, and Sportärztebund NRW. Jeremy Franklin reports no financial disclosures. A.S. is funded by the Gusy program and the Advanced Cologne Clinician Scientist program of the Medical Faculty of the University of Cologne and has received funding from the Prof. Klaus Thiemann Foundation. C.N. is consultant for Brainlab and received speaker's honoraria. A.S. reports no financial disclosures. K.R.C. 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. A.A. reports personal consultancy fees from Zambon, AbbVie, Boehringer Ingelheim, GE, Neuroderm, Biogen, Bial, EVER Neuro Pharma, Therevance, Vectura grants from Chiesi Pharmaceuticals, Lundbeck, Horizon 2020 - PD\_Pal Grant 825785, Ministry of Education University and Research (MIUR) Grant ARS01\_01081, owns Patent WO2015110261-A1, owns shares from PD Neurotechnology Limited. L.T. reports grants, personal fees and non-financial support from SAPIENS Steering Brain Stimulation, Medtronic, Boston Scientific and St. Jude Medical. P.M.-M. has received honoraria from National School of Public Health (ISCI), Editorial Viguera and Takeda Pharmaceuticals for lecturing in courses; from Britannia for writing an article in their Parkinson's Disease Medical Journal-Kinetic; and from the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) for management of the Program on Rating Scales. Grants: from the MDS for development and validation of the MDS-NMS. Monty Silverdale has received honoraria from Bial, Britannia and Medtronic. E.K. has received grants from the German Ministry of Education and Research, the German Parkinson- Fonds, the German Parkinson Society; honoraria from: Oticon GmbH, Hamburg, Germany; Lilly Pharma GmbH, Bad Homburg, Germany; Bernafon AG, Bern, Switzerland; Desitin GmbH, Hamburg, Germany. V.V.V. 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. H.S.D. reports funding of his work by the EU Joint Programme—Neurodegenerative Disease Research (JPND), the Prof. Klaus Thiemann Foundation, the Felgenhauer Foundation, and the Koeln Fortune Program, and honoraria by Boston Scientific, Medtronic and Stadapharm. This paper presents independent research funded by the National Institute for Health Research (NIHR) Mental Health Biomedical Research Centre and Dementia Unit at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London. The views expressed are those of the author(s) and not necessarily those of the NHS, the NIHR or the Department of Health.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Supplementary information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00305-y>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to Stefanie T. Jost or Haidar S. Dafsari.

**Reprints and permission information** is available at <http://www.nature.com/reprints>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

**Supplementary Table 1 – Change scores, relative changes and effect sizes for women and men with PD.**

	Change score		Relative Change (%)		Effect size	
	Women	Men	Women	Men	Cohen's <i>d</i> [95% CI]	Classification of difference
<b>PDQ-8 SI</b>	7.8	7.1	22.7	23.3	0.02 [-0.3; 0.3]	No effect
Mobility	0.4	0.3	21.1	20.0	0.01 [-0.2; 0.2]	No effect
Activities of daily living	0.3	0.5	20.0	33.3	0.17 [-0.1; 0.5]	No effect
Emotional well-being	0.0	0.2	0.0	20.0	0.12 [-0.2; 0.4]	Small effect favoring men
Social support	0.1	0.1	11.1	11.1	0.08 [-0.2; 0.4]	No effect
Cognition	0.3	0.3	23.1	21.4	0.05 [-0.2; 0.4]	No effect
Communication	0.1	0.2	10.0	16.7	-0.05 [-0.2; 0.4]	No effect
Bodily discomfort	0.5	0.4	26.3	28.6	0.16 [-0.1; 0.5]	No effect
Stigma	0.4	0.3	33.3	33.3	0.06 [-0.2; 0.4]	No effect
<b>NMSS total</b>	19.4	19.2	32.0	32.4	0.00 [-0.1; 0.1]	No effect
Cardiovascular	0.7	0.5	36.8	33.3	0.03 [-0.3; 0.3]	No effect
Sleep/fatigue	6.6	8.0	40.5	49.1	0.13 [-0.2; 0.4]	No effect
Mood/apathy	1.7	2.3	26.2	31.5	0.05 [-0.2; 0.4]	No effect
Perceptual problems/hallucinations	0.4	0.8	28.6	61.5	0.13 [-0.2; 0.4]	No effect
Attention/memory	1.6	0.2	33.3	4.1	0.24 [-0.1; 0.5]	Small effect favoring women
Gastrointestinal	1.1	0.7	20.0	13.0	0.07 [-0.2; 0.4]	No effect
Urinary	3.1	2.5	29.2	27.2	0.07 [-0.2; 0.4]	No effect
Sexual function	-0.3	0.6	-27.3	16.7	0.21 [-0.1; 0.5]	No effect
Miscellaneous	4.6	3.8	36.2	38.0	0.08 [-0.2; 0.4]	No effect
<b>SCOPA-M total</b>	5.4	7.5	23.2	32.6	0.27 [0.0; 0.6]	Small effect favoring men
Tremor	6.9	5.2	52.3	28.3	0.07 [-0.2; 0.4]	No Effect
Bradykinesia	3.4	12.1	9.6	31.0	0.32 [0.0; 0.6]	Small effect favoring men
Axial symptoms	5.4	8.1	16.7	28.4	0.15 [-0.2; 0.5]	No effect
Dysphagia and dysarthria	2.2	1.9	9.6	8.3	0.05 [-0.3; 0.4]	No effect
Dyskinesia	20.6	17.1	44.1	50.9	0.12 [-0.2; 0.4]	No effect
Motor fluctuations	17.8	22.7	37.3	53.0	0.18 [-0.1; 0.5]	No effect
<b>LEDD</b>	459.6	562.9	44.2	49.1	0.20 [-0.1; 0.5]	Small effect favoring men

**Legend:** Effect size: small 0.20-0.49, moderate 0.50-0.79, and large >0.80

Change score = (mean test<sub>baseline</sub> – mean test<sub>follow-up</sub>)

Relative change = (mean test<sub>baseline</sub> – mean test<sub>follow-up</sub>) / mean test<sub>baseline</sub> x 100.

Cohen's *d* calculated according to a method by Smithson<sup>28</sup>

**Abbreviations:** CI = confidence interval; **NMSS** = Non-motor Symptom Scale; **PD** = Parkinson's disease; **PDQ-8 SI** = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index; **SCOPA-M** = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-motor scale

**Supplementary Table 2 – Number needed to treat.**

	Number needed to treat	
	Women	Men
<b>PDQ-8 SI</b>	1.9	2.1
Mobility	2.3	2.5
Activities of daily living	2.3	2.2
Emotional well-being	4.3	2.9
Social support	3.8	3.5
Cognition	2.6	2.2
Communication	3.2	3.3
Bodily discomfort	1.9	2.3
Stigma	2.5	3.7
<b>NMSS total</b>	2.1	2.2
Cardiovascular	6.2	4.6
Sleep/fatigue	2.0	1.9
Mood/apathy	4.5	4.2
Perceptual problems/hallucinations	7.6	6.9
Attention/memory	2.6	3.8
Gastrointestinal	4.3	3.8
Urinary	3.1	3.5
Sexual function	9.7	4.7
Miscellaneous	2.3	2.6
<b>SCOPA-M total</b>	1.8	1.5
Tremor	3.4	3.1
Bradykinesia	3.2	2.0
Axial symptoms	2.4	2.0
Dysphagia and dysarthria	2.6	2.5
Dyskinesia	1.7	2.0
Motor fluctuations	2.1	2.0
<b>LEDD</b>	1.5	1.5

**Legend:**

Number needed to treat =  $(1 / \% \text{ of patients who improved} > \frac{1}{2} \text{SD}_{\text{baseline pooled}}) \times 100$

**Abbreviations:** **LEDD** = levodopa equivalent daily dose; **NMSS** = Non-motor Symptom Scale; **PDQ-8 SI** = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index; **SCOPA-M** = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-motor scale.

**Supplementary Table 3 – Baseline characteristics of women and men with PD in the matched sub-cohort.**

	Women			Men			Women vs. Men	
	<i>n</i>	<i>mean</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>mean</i>	<i>SD</i>	<i>P</i>	$\Delta$ [95% <i>CI</i> ]
<b>Age</b>	58	62.3	8.5	58	62.2	8.5	0.929	0.1 [-3.0; 3.3]
<b>Disease duration</b>	58	11.3	4.8	58	10.9	4.4	0.651	0.4 [-1.3; 2.1]
<b>PDQ-8 SI</b>	58	34.1	16.3	57	32.3	18.5	0.578	1.8 [-4.6; 8.3]
Mobility	58	1.8	1.1	57	1.5	1.3	0.154	0.3 [-0.1; 0.8]
Activities of daily living	58	1.4	1.2	57	1.5	1.2	0.452	0.3 [-0.6; 0.3]
Emotional well-being	58	1.0	0.9	57	1.0	1.0	0.689	0.1 [-0.3; 0.4]
Social support	58	1.0	1.0	57	0.9	1.0	0.921	0.0 [-0.4; 0.4]
Cognition	58	1.4	1.1	57	1.4	1.1	0.958	0.0 [-0.4; 0.4]
Communication	58	1.0	1.0	57	1.4	1.1	0.081	0.4 [0.0; 0.7]
Bodily discomfort	58	2.0	1.1	57	1.6	1.3	0.051	0.4 [0.0; 0.9]
Stigma	58	1.3	1.3	57	1.0	1.3	0.226	0.3 [-0.2; 0.8]
<b>NMSS total (median) [IQR]</b>	58	(57.0)	[36.5; 74.5]	58	(44.0)	[28.8; 89.3]	0.414	-50.0 [-7.0; 16.0]
Cardiovascular	58	(0.0)	[0.0; 3.3]	58	(0.0)	[0.0; 1.0]	0.183	0.0 [0.0; 0.0]
Sleep/fatigue	58	(14.5)	[8.0; 22.5]	58	(14.5)	[7.8; 24.3]	0.936	-14.5 [-4.0; 4.0]
Mood/apathy	58	(3.0)	[1.0; 8.0]	58	(3.5)	[0.0; 10.5]	0.796	-3.0 [-2.0; 1.0]
Perceptual problems/hallucinations	58	(0.0)	[0.0; 1.0]	58	(0.0)	[0.0; 0.0]	0.539	0.0 [0.0; 0.0]
Attention/memory	58	(3.5)	[0.8; 8.0]	58	(3.0)	[0.0; 7.3]	0.535	-3.0 [-1.0; 2.0]
Gastrointestinal	58	(2.5)	[0.0; 8.0]	58	(3.0)	[0.0; 6.5]	0.555	-3.0 [-1.0; 1.0]
Urinary	58	(6.5)	[3.8; 16.3]	58	(4.0)	[1.0; 12.0]	0.086	-5.5 [0.0; 4.0]
Sexual function	58	(0.0)	[0.0; 0.0]	58	(0.0)	[0.0; 6.5]	<b>0.002</b>	<b>0.0 [-1.0; 0.0]</b>
Miscellaneous	58	(9.0)	[4.0; 17.0]	58	(9.5)	[4.0; 17.0]	0.605	-9.5 [-2.0; 4.0]
<b>SCOPA-M total</b>	58	22.7	8.6	58	24.1	7.9	0.370	-1.4 [-4.4; 1.7]
Tremor	58	12.8	16.1	58	19.0	20.0	0.070	-6.2 [-12.9; 0.5]
Bradykinesia	58	34.6	20.6	58	37.2	21.3	0.507	-2.6 [-10.3; 5.1]
Axial symptoms	58	31.6	19.1	58	30.3	16.1	0.683	1.3 [-5.2; 7.8]
Dysphagia and dysarthria	58	22.6	16.8	58	22.6	17.8	1.0	0.0 [-6.35; 6.35]
Dyskinesia	58	46.0	27.5	58	45.1	28.3	0.868	0.9 [-9.4; 11.1]
Motor fluctuations	58	46.6	23.9	58	49.4	21.4	0.497	-2.9 [-11.2; 5.5]
<b>LEDD</b>	58	1059.2	463.1	58	1155.4	493.5	0.281	-96.2 [-272.3; 79.8]

**Legend:** Significant results are highlighted in bold font. SCOPA-M subscores are presented as percentage of maximum domain score. Tremor subscore was based on items 1 and 2; axial subscore on items 5, 6, 7, 9, 15, and 16; bradykinesia subscore on items 3 and 4; dysphagia and dysarthria subscore on items 8, 10, and 11; dyskinesia subscore on items 18 and 19; and ON/OFF fluctuations subscore on items 20 and 21.

**Abbreviations:** **CI** = confidence interval; **IQR** = interquartile range; **LEDD** = levodopa equivalent daily dose; **n** = number; **NMSS** = Non-motor Symptom Scale; **PD** = Parkinson's disease; **PDQ-8 SI** = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index; **SCOPA-M** = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-motor scale

**Supplementary Table 4 – Non-motor and quality of life outcomes at baseline and 6-month follow-up in women and men with PD in the matched sub-cohort.**

	Women						Men								
	Baseline			Baseline vs 6-MFU*			Baseline			Baseline vs 6-MFU*			Men vs women†		
	n	mean	SD	n	mean	SD	P	Δ [95% CI]	n	mean	SD	P	Δ [95% CI]	P	Δ [95% CI]
<b>PDQ-8 SI</b>	58	34.1	16.3	57	26.9	15.4	<b>&lt;0.001</b>	7.4 [3.5; 11.2]	57	32.3	18.5	<b>0.003</b>	7.6 [2.6; 12.5]	0.948	-0.2 [-6.4; 5.9]
Mobility	58	1.8	1.1	58	1.5	1.2	0.127	0.3 [-0.1; 0.7]	57	1.5	1.3	<b>0.043</b>	0.3 [0.0; 0.6]	0.996	0.0 [-0.5; 0.5]
Activities of daily living	58	1.4	1.2	58	1.1	1.2	0.155	0.2 [-0.1; 0.6]	57	1.5	1.2	0.007	0.5 [0.1; 0.8]	0.362	-0.2 [-0.7; 0.2]
Emotional well-being	58	1.0	0.9	58	1.1	0.9	0.874	0.0 [-0.2; 0.2]	57	1.0	1.0	0.261	0.2 [-0.1; 0.5]	0.318	-0.2 [-0.5; 0.2]
Social support	58	1.0	1.0	58	0.8	0.9	0.192	0.2 [-0.1; 0.4]	57	0.9	1.0	0.478	0.1 [-0.2; 0.4]	0.752	0.1 [-0.3; 0.5]
Cognition	58	1.4	1.1	58	1.0	1.0	<b>0.011</b>	0.4 [0.1; 0.7]	57	1.4	1.1	0.137	0.3 [-0.1; 0.6]	0.556	0.1 [-0.3; 0.6]
Communication	58	1.0	1.0	58	1.0	1.1	0.799	0.0 [-0.2; 0.3]	57	1.4	1.1	0.075	0.3 [0.0; 0.6]	0.239	-0.2 [-0.6; 0.2]
Bodily discomfort	58	2.0	1.1	57	1.5	1.2	<b>0.002</b>	0.6 [0.2; 0.9]	57	1.6	1.3	<b>0.040</b>	0.4 [0.0; 0.7]	0.421	0.2 [-0.3; 0.7]
Stigma	58	1.3	1.3	58	0.9	1.0	<b>0.012</b>	0.4 [0.1; 0.7]	57	1.0	1.3	<b>0.023</b>	0.3 [0.1; 0.6]	0.754	0.1 [-0.4; 0.5]
<b>NMSS total (median) [IQR]</b>	58 (57.0)	[36.5; 74.5]		58	39.0	31.3	<b>&lt;0.001</b>	11.0 [-21.0; -7.0]	58 (44.0)	[28.8; 89.3]		<b>&lt;0.001</b>	17.0 [-24.0; -10.0]	0.483	6.0 [-13.0; 7.0]
Cardiovascular	58	(0.0)	[0.0; 3.3]	58	(0.0)	[0.0; 2.0]	0.372	0.0 [0.0; 0.0]	58	(0.0)	[0.0; 1.0]	0.787	0.0 [0.0; 0.0]	0.917	0.0 [0.0; 0.0]
Sleep/fatigue	58 (14.5)	[8.0; 22.5]		58 (8.5)	[4.0; 15.3]		<b>&lt;0.001</b>	4.0 [-7.5; -3.0]	58 (14.5)	[7.8; 24.3]		<b>&lt;0.001</b>	5.0 [-9.5; -4.0]	0.512	1.0 [-5.0; 2.0]
Mood/apathy	58 (3.0)	[1.0; 8.0]		58 (2.5)	[0.0; 8.0]		0.561	0.0 [-2.0; 1.0]	58 (3.5)	[0.0; 10.5]		<b>0.027</b>	1.0 [-3.5; 0.0]	0.228	1.0 [-3.0; 1.0]
Perceptual problems/hallucinations	58 (0.0)	[0.0; 1.0]		58 (0.0)	[0.0; 0.0]		0.280	0.0 [0.0; 0.0]	58 (0.0)	[0.0; 0.0]		0.099	0.0 [0.0; 0.0]	0.489	0.0 [0.0; 0.0]
Attention/memory	58 (3.5)	[0.8; 8.0]		58 (2.0)	[0.0; 4.0]		<b>0.013</b>	1.0 [-3.5; -0.5]	58 (3.0)	[0.0; 7.3]		0.756	0.0 [-1.5; 1.0]	0.079	-1.0 [0.0; 4.0]
Gastrointestinal	58 (2.5)	[0.0; 8.0]		58 (2.0)	[0.0; 8.0]		0.521	0.0 [-1.5; 0.5]	58 (3.0)	[0.0; 6.5]		0.819	0.0 [-2.0; 1.0]	0.691	0.0 [-1.0; 1.0]
Urinary	58 (6.5)	[3.8; 16.3]		58 (6.0)	[2.0; 12.3]		<b>0.021</b>	1.0 [-4.5; 0.0]	58 (4.0)	[1.0; 12.0]		0.150	0.0 [-3.0; 0.5]	0.506	-1.0 [-2.0; 3.0]
Sexual function	58 (0.0)	[0.0; 0.0]		58 (0.0)	[0.0; 2.0]		0.464	0.0 [0.0; 0.0]	58 (0.0)	[0.0; 4.0]		0.080	0.0 [-2.0; 0.0]	0.087	0.0 [-1.0; 0.0]
Miscellaneous	58 (9.0)	[4.0; 17.0]		58 (6.0)	[2.0; 12.3]		<b>0.012</b>	3.5 [-6.0; -0.5]	58 (9.5)	[4.0; 17.0]		<b>&lt;0.001</b>	3.0 [-7.0; -2.0]	0.579	-0.5 [-4.0; 2.0]

Legend: Outcome parameters at baseline and follow-up for women and men with PD. Multiple comparisons due to multiple outcome parameters were corrected with the Benjamini-Hochberg method. Post-hoc, we explored PDQ-8 and NMSS, domain outcomes. Significant results are highlighted in bold font.

\* Wilcoxon signed-rank or paired samples *t*-tests were used to analyze within-group changes of outcome parameters between baseline and 6-month follow-up.

† Mann-Whitney *U* or unpaired *t*-tests were used to analyze between-group differences of change scores between women and men with PD. Significant results are highlighted in bold font.

**Abbreviations:** **6-MFU** = 6-month follow-up; **CI** = confidence interval; **IQR** = interquartile range; **LEDD** = levodopa equivalent daily dose; **n** = number; **NMSS** = Non-motor Symptom Scale; **PD** = Parkinson's disease; **PDQ-8 SI** = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index.

**Supplementary Table 5 – Motor outcomes and changes in medication requirements at baseline and 6-month follow-up in women and men with PD in the matched sub-cohort.**

	Women						Men															
	Baseline			6-MFU			Baseline vs 6-MFU*			Baseline			6-MFU			Baseline vs 6-MFU*			Men vs women†			
	n	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD	Δ	[95% CI]	n	mean	SD	n	mean	SD	P	Δ	[95% CI]	P	Δ
<b>SCOPA-M total</b>	58	22.7	8.6	55	17.4	7.9	<b>&lt;0.001</b>	5.5	[3.3; 7.6]	58	24.1	7.9	55	16.1	7.6	<b>&lt;0.001</b>	7.8	[5.7; 9.9]	0.127	-2.3	[-5.3; 0.7]	
Tremor	58	12.8	16.1	55	5.3	11.5	<b>0.003</b>	7.1	[2.5; 11.8]	58	19.0	20.0	55	12.3	17.2	<b>0.002</b>	7.1	[2.6; 11.7]	1.0	0.0	[-6.4; 6.4]	
Bradykinesia	58	34.6	20.6	55	32.0	21.6	0.283	3.5	[-3.0; 9.9]	58	37.2	21.3	55	27.3	18.7	<b>0.014</b>	8.8	[1.8; 15.7]	0.265	-5.3	[-14.7; 4.1]	
Axial symptoms	58	31.6	19.1	55	26.0	16.8	<b>0.013</b>	5.8	[1.3; 10.2]	58	30.3	16.1	54	21.4	14.2	<b>&lt;0.001</b>	8.8	[4.7; 13.0]	0.312	-3.1	[-9.1; 2.9]	
Dysphagia and dysarthria	58	22.6	16.8	55	19.4	16.2	<b>0.038</b>	3.6	[0.2; 7.1]	58	22.6	17.8	54	22.4	16.4	0.786	-0.6	[-5.2; 3.9]	0.136	4.3	[-1.4; 9.9]	
Dyskinesia	58	46.0	27.5	58	24.1	25.4	<b>&lt;0.001</b>	21.8	[14.4; 29.2]	58	45.1	28.3	56	19.6	24.8	<b>&lt;0.001</b>	25.3	[16.3; 34.3]	0.552	-3.5	[-14.9; 8.0]	
Motor fluctuations	58	46.6	23.9	58	30.7	25.9	<b>&lt;0.001</b>	15.8	[8.8; 22.8]	58	49.4	21.4	57	25.7	24.2	<b>&lt;0.001</b>	24.3	[17.2; 31.3]	0.091	-8.5	[-18.3; 1.4]	
<b>LEDD</b>	58	1059.2	463.1	58	573.9	313.0	<b>&lt;0.001</b>	485.3	[369.7; 600.8]	58	1155.4	493.5	58	577.1	301.9	<b>&lt;0.001</b>	578.3	[445.7; 710.8]	0.292	-93.0	[-266.9; 80.9]	

Legend: Outcome parameters at baseline and follow-up for women and men with PD. Multiple comparisons due to multiple outcome parameters were corrected with the Benjamini-Hochberg method. Post-hoc, we explored SCOPA domain outcomes. Significant results are highlighted in bold font. SCOPA-M subscores are presented as percentage of maximum domain score. Tremor subscore was based on items 1 and 2; axial subscore on items 5, 6, 7, 9, 15, and 16; bradykinesia subscore on items 3 and 4; dysphagia and dysarthria subscore on items 8, 10, and 11; dyskinesia subscore on items 18 and 19; and ON/OFF fluctuations subscore on items 20 and 21.

\* Wilcoxon signed-rank or paired samples t-tests were used to analyze within-group changes of outcome parameters between baseline and 6-month follow-up.

† Mann-Whitney U or unpaired t-tests were used to analyze between-group differences of change scores between women and men with PD.

Significant results are highlighted in bold font.

**Abbreviations:** **6-MFU** = 6-month follow-up; **CI** = confidence interval; **IQR** = interquartile range; **LEDD** = levodopa equivalent daily dose; **n** = number; **PD** = Parkinson's disease; **SCOPA-M** = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-motor scale.

## Non-Motor Parkinson's Disease Study Group

Members of the MDS Non-Motor Parkinson's Disease Study Group listed here did not contribute to the current study.

Adler, Charles<sup>15</sup>  
Bhidayasiri, Roongroj<sup>16</sup>  
Borghammer, Per<sup>17</sup>  
Barone, Paolo<sup>18</sup>  
Brooks, David J.<sup>19</sup>  
Brown, Richard<sup>20</sup>  
Cantillon, Marc<sup>21</sup>  
Carroll, Camille<sup>22</sup>  
Coelho, Miguel<sup>23</sup>  
Falup-Pecurariu, Cristian<sup>24</sup>  
Henriksen, Tove<sup>25</sup>  
Hu, Michele<sup>26</sup>  
Jenner, Peter<sup>27</sup>  
Jeon, Beomseok<sup>28</sup>  
Kramberger, Milica<sup>29</sup>  
Kumar, Padma<sup>30</sup>  
Kurtis, Mónica<sup>31</sup>  
Leta, Valentina<sup>9</sup>  
Lewis, Simon<sup>32</sup>  
Litvan, Irene<sup>33</sup>  
Lyons, Kelly<sup>34</sup>  
Martino, Davide<sup>35</sup>  
Masellis, Mario<sup>36</sup>  
Mochizuki, Hideki<sup>37</sup>  
Morley, James F.<sup>38</sup>  
Nirenberg, Melissa<sup>39</sup>  
Odin, Per<sup>40</sup>  
Pagonabarraga, Javier<sup>41</sup>  
Panicker, Jalesh<sup>42</sup>  
Pavese, Nicola<sup>43</sup>  
Pekkonen, Eero<sup>44</sup>  
Postuma, Ron<sup>45</sup>  
Rodriguez Violante, Mayela<sup>46</sup>  
Rosales, Raymond<sup>47</sup>  
Schapira, Anthony<sup>48</sup>  
Schrag, Anette<sup>49</sup>  
Simuni, Tanya<sup>50</sup>  
Stocchi, Fabrizio<sup>51</sup>  
Storch, Alexander<sup>52</sup>  
Subramanian, Indu<sup>53</sup>  
Tagliati, Michele<sup>54</sup>  
Tinazzi, Michele<sup>55</sup>  
Toledo, Jon<sup>56</sup>  
Tsuboi, Yoshio<sup>57</sup>  
Walker, Richard<sup>58</sup>  
Weintraub, Daniel<sup>59</sup>

- <sup>15</sup> The Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, Department of Neurology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA
- <sup>16</sup> Chulalongkorn Centre of Excellence for Parkinson's Disease & Related Disorders, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand
- <sup>17</sup> Nuclear Medicine and PET, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark
- <sup>18</sup> Center for Neurodegenerative Diseases (CEMAND), Neuroscience Section, University of Salerno, Salerno, Italy
- <sup>19</sup> Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle, UK; Department of Nuclear Medicine and PET Centre, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark
- <sup>20</sup> King's College London, Department of Psychology, London, UK
- <sup>21</sup> Reviva Pharmaceuticals, Inc., Santa Clara, CA, USA
- <sup>22</sup> Faculty of Medicine and Dentistry, University of Plymouth, Plymouth, UK
- <sup>23</sup> FAS Center for Systems Biology, Harvard University, Cambridge, MA, USA
- <sup>24</sup> Faculty of Medicine, Transilvania University of Braşov, Braşov, Romania
- <sup>25</sup> Movement Disorder Clinic, University Hospital of Bispebjerg, Copenhagen, NV, Denmark
- <sup>26</sup> Oxford Parkinson's Disease Centre, University of Oxford, UK; Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, UK
- <sup>27</sup> Neurodegenerative Diseases Research Group, Institute of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, Newcomen Street, London, UK
- <sup>28</sup> Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea
- <sup>29</sup> Division of Clinical Geriatrics, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Center for Alzheimer Research, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden Department of Neurology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia
- <sup>30</sup> Parkinson's Disease Service for the Older Person, Rankin Park Centre, John Hunter Hospital, HNELHD, Newcastle, NSW, Australia
- <sup>31</sup> Functional Movement Disorders Unit, Movement Disorders Program, Neurology Department, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain
- <sup>32</sup> Brain and Mind Centre, University of Sydney, NSW, Australia
- <sup>33</sup> Department of Neurosciences Movement Disorders Center, University of California, San Diego, USA
- <sup>34</sup> University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA
- <sup>35</sup> Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary & Hotchkiss Brain Institute, Calgary, Canada
- <sup>36</sup> Hurvitz Brain Sciences Program, Sunnybrook Research Institute, Toronto, ON, Canada
- <sup>37</sup> Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan
- <sup>38</sup> Parkinson Disease Research, Education, and Clinical Center, Philadelphia Veteran Affairs Medical Center, Philadelphia, PA, USA; Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA
- <sup>39</sup> Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, NY, USA
- <sup>40</sup> University of Lund, Faculty of Medicine, Lund, Sweden
- <sup>41</sup> Movement Disorders Unit, Sant Pau Hospital and Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain
- <sup>42</sup> Neurology, National Hospital for Neurology & Neurosurgery, London, United Kingdom
- <sup>43</sup> Newcastle Magnetic Resonance Centre & Positron Emission Tomography Centre, Newcastle University, Campus for Ageing & Vitality, Newcastle upon Tyne, United Kingdom
- <sup>44</sup> Department of Neurology, Helsinki University Hospital, and Department of Neurological Sciences (Neurology), University of Helsinki, Helsinki, Finland
- <sup>45</sup> Research Institute of McGill University Health Centre, Montréal, Canada
- <sup>46</sup> Movement Disorders Clinic, National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City, Mexico
- <sup>47</sup> Department of Neurology and Psychiatry, University of Santo Tomas Hospital, Manila 1008, Philippines; International Institute of Neuroscience, Saint Luke's Medical Center, Philippines; Center for Neurodiagnostic and Therapeutic Services, Metropolitan Medical Center, Manila 1000, Philippines
- <sup>48</sup> Department of Clinical Neurosciences, University College London (UCL) Institute of Neurology, Royal Free Campus, Rowland Hill Street, London, UK
- <sup>49</sup> UCL Institute of Neurology, London, United Kingdom
- <sup>50</sup> Department of Neurology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA
- <sup>51</sup> University and Institute for Research and Medical Care, IRCCS San Raffaele, Rome, Italy
- <sup>52</sup> Division of Neurodegenerative Diseases, Department of Neurology, Dresden University of Technology, Dresden, Germany Department of Neurology, Dresden University of Technology, Dresden, Germany German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Research Site Dresden, Dresden, Germany
- <sup>53</sup> UCLA/West LA VA, Los Angeles, CA, United States

<sup>54</sup> Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, United States

<sup>55</sup> Department of Neuroscience, Biomedicine, and Movement, University of Verona, Verona, Italy

<sup>56</sup> Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA;  
Department of Neurology, Houston Methodist Hospital, Houston, TX, USA

<sup>57</sup> Department of Neurology, Fukuoka University, Japan

<sup>58</sup> Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust, North Tyneside General Hospital, Rake Lane, North Shields, Tyne and Wear, United Kingdom

<sup>59</sup> Department of Psychiatry and Department of Neurology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA; Parkinson's Disease and Mental Illness Research, Education and Clinical Centers, Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, PA, USA

## **4. Diskussion**

### **4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse**

#### **4.1.1. Geschlechterverhältnis bei der Indikationsprüfung bis zur THS-OP**

In der Querschnittskohorte wurden 316 Patient\*innen im Zeitraum von Januar 2015 bis September 2020 zur Indikationsprüfung für die THS bei Parkinson überwiesen. Verglichen mit der allgemeinen Prävalenz von Parkinson war der Anteil der überwiesenen weiblichen Patientinnen signifikant niedriger. Auch bei der Zulassung zur OP und bei der Durchführung der OP konnten wir einen höheren Anteil an männlichen Patienten beobachten. Das Geschlechterverhältnis männlich:weiblich lag bei der Indikationsprüfung bei 2,1:1 und bei OP bei 2,0:1, während es in der allgemeinen Parkinson-Population bei 1,48:1 liegt<sup>6</sup>.

Innerhalb der Indikationsprüfungen wurden Patientinnen signifikant häufiger zur OP zugelassen als Patienten, wobei eine Zulassung bei Patientinnen um 17% wahrscheinlicher war als bei männlichen Überwiesenen.

Die Indikationsprüfung von insgesamt 316 Patient\*innen fiel bei 20 weiblichen und 67 männlichen Patient\*innen negativ aus. In unserer Kohorte waren die wichtigsten Gründe für eine negative Evaluation relevante neuropsychologische Beeinträchtigungen, Depressionen, Halluzinationen und Impulskontrollstörungen, die unabhängig von dopaminergen Medikamenten auftreten. Weibliche Erkrankte wurden signifikant häufiger aufgrund klinisch relevanter Depressionen für die THS abgelehnt.

Der Anteil an Frauen, die sich trotz positiver Indikationsprüfung letztlich gegen eine Operation entschieden, war höher als der Anteil der Männer und die Wahrscheinlichkeit sich nach einer positiven Indikationsprüfung der THS zu unterziehen war bei Patientinnen um 11% geringer. Gründe hierfür waren der Wunsch nach zusätzlicher Bedenkzeit oder nach medikamentöser Optimierung, neu aufgetretene Komorbiditäten bzw. die Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung, eine Sprachbarriere oder persönliche Gründe, die nicht weiter erläutert wurden.

#### **4.1.2. Klinische Unterschiede bei Patient\*innen mit STN-THS**

##### **Demografische Daten**

In unserer longitudinalen multizentrischen Kohorte, die 189 Patient\*innen umfasst, lag der Anteil der Frauen bei 36%, das mittlere Alter bei vor OP lag bei 62,3 Jahren  $\pm$ 8.5. Das Follow-up wurde im Mittel nach  $0.5 \pm 0.2$  Jahren durchgeführt.

## **Baseline**

In unserer Kohorte wiesen Patientinnen eine längere Krankheitsdauer auf und litten unter schwereren Dyskinesien. Wir konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beim PDQ-8 SI, NMSS-Gesamtscore und der LEDD beobachten. Dagegen zeigte sich beim Betrachten der einzelnen Testdomänen, dass Frauen größere Probleme in den Bereichen Mobilität und körperliches Unwohlsein angaben, während sexuelle Dysfunktionen bei Männern häufiger auftraten.

## **Klinisches Outcome sechs Monate nach STN-THS**

Sechs Monate nach der STN-THS konnten in unserer Kohorte signifikante Verbesserungen der Lebensqualität, der motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie der LEDD beobachtet werden. Wir konnten keine Geschlechterunterschiede bei den Follow-up-Ergebnissen nach sechs Monaten feststellen. Zur weiteren Analyse wurde ein Intragroup-Vergleich durchgeführt, bei dem die Baseline-Werte der weiblichen und männlichen Patient\*innen mit den Werten des eigenen Geschlechts nach sechs Monaten verglichen wurden. Dabei stellten sich neben der Verbesserung aller Patient\*innen in mehreren Domänen auch geschlechtsspezifische Unterschiede heraus.

Im Bereich der NMS profitierten nur Männer in den NMSS-Domänen Stimmung/Apathie und Wahrnehmungsstörungen/Halluzinationen, während ausschließlich Frauen signifikante Verbesserungen im Bereich Aufmerksamkeit/Gedächtnis zeigten. Alle Patient\*innen profitierten in den Domänen Schlaf/Fatigue, Miktion und ‚Verschiedenes‘, welche das Auftreten von Schmerzen, Schwitzen, Geschmacksveränderungen und Gewichtszunahme umfasst.

Hinsichtlich der motorischen Symptome verbesserten sich alle Patient\*innen in den Bereichen Tremor, Dyskinesie und motorische Fluktuationen. Ausschließlich männliche Patienten zeigten in unserer Analyse Verbesserungen im Bereich Bradykinesie.

Im PDQ-8, der die Lebensqualität untersucht, profitierten alle Operierten in den Domänen Mobilität, Alltagsaktivitäten, Kognition, körperliches Unwohlsein und Stigma, während sich nur Männer in ihrem emotionalen Wohlbefinden verbesserten.

Bei der Berechnung der Effektstärken zeigte sich ein geringer positiver Effekt der klinischen Auswirkungen in den Bereichen emotionales Wohlbefinden, SCOPA-M gesamt, Bradykinesie, motorische Fluktuationen und LEDD bei männlichen Patienten. Ein günstiges klinisches Outcome wurde bei Patientinnen im Bereich Aufmerksamkeit/Gedächtnis festgestellt.

## **Ergebnisse der gematchten Teilkohorte**

Das Propensity-Score-Matching führte zur einer Teilkohorte von 116 Patient\*innen (58 weibliche und 58 männliche Patient\*innen). Es gab keine signifikanten Unterschiede bei allen wichtigen demografischen und klinischen Baseline-Ergebnisparametern zwischen den beiden Gruppen. Weiterhin konnten keine Geschlechterunterschiede beim Follow-up nach sechs Monaten festgestellt werden. Somit unterscheiden sich die klinischen Ergebnisse der Subkohorte nicht von der ursprünglichen Kohorte.

## **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1. Die Relevanz von Geschlechterverzerrungen in der Medizin**

Über geschlechtsspezifische Verlaufsformen von weiteren häufigen Krankheiten und die unterschiedlichen Wirkungen von Arzneimitteln bei Frauen und Männern ist Vieles bekannt, jedoch sind diese Erkenntnisse bis heute zu wenig in die klinische Praxis integriert<sup>194,195</sup>. Im Folgenden Text sollen einige Beispiele genannt werden, um die Relevanz der Geschlechterverzerrung in der Medizin zu unterstreichen.

Bei der Analyse von 6895 Leistenhernien-Operationen wurde die These aufgestellt, dass die chirurgische Technik zur Versorgung von Leistenhernien ein größeres Risiko für Komplikationen bei Frauen darstellt, da sie zur Versorgung von Männern entwickelt wurde<sup>196</sup>. Auch bei der operativen Versorgung von Kiefer-Lippen-Gaumenspalten wird diskutiert, ob die Operationstechniken für beide Geschlechter optimal sind, oder, ob die Etablierung von geschlechtsspezifischen Strategien sinnvoll ist<sup>197</sup>.

Weiterhin konnten bei der medikamentösen Behandlung von Herzinsuffizienz Geschlechterunterschiede festgestellt werden, da Frauen weniger von der leitliniengerechten Therapie mit bestimmten Wirkstoffklassen profitieren als Männer<sup>198</sup> und sogar eine Übersterblichkeit von Frauen bei der Einnahme von Steroidglykosiden besteht<sup>199</sup>. Auch werden Medikamente bei Patientinnen häufiger unterdosiert, was an der Unterrepräsentation von Frauen in den Studien zur Etablierung der Therapieprinzipien bei Herzinsuffizienz liegt<sup>200</sup>. Ein weiterer wichtiger Faktor ist, dass die Medikamentenstudien im kardiovaskulären Bereich meist an jungen, männlichen Mäusen durchgeführt werden, obwohl bei dem Vergleich männlicher und weiblicher Tiere signifikante Unterschiede festgestellt werden konnten<sup>195</sup>.

Generell treten Arzneimittelnebenwirkungen bei Frauen etwa 1,5-mal häufiger auf, was eine Studie mit 500.000 Teilnehmer\*innen in England belegt<sup>201</sup>. Das kann unter anderem daran liegen, dass Frauen auch in klinischen Studien zur Arzneimittelzulassung unterrepräsentiert sind, obwohl Geschlechterunterschiede bei der Bioverfügbarkeit, Verteilung, Metabolisierung und Elimination von Medikamenten bestehen<sup>202</sup>. In Zukunft sollten also geschlechtsspezifische

Dosierungsempfehlungen und die Erfassung von Geschlechterunterschieden im Hinblick auf Unverträglichkeiten sowie Wechsel- und Nebenwirkungen bei der Zulassung von Medikamenten etabliert werden.

Ein weiterer Faktor, der die Geschlechterunterschiede in der Medizin verstärkt, stellt die Verzerrung durch die behandelnden Ärzt\*innen dar. In einer Videostudie konnte gezeigt werden, dass das Geschlecht die Diagnostik bei koronaren Herzerkrankungen beeinflusst<sup>203</sup>. Frauen wurden weniger Fragen gestellt, sie wurden weniger untersucht und zudem wurden weniger diagnostische Tests bei ihnen verordnet. Auch bei der Behandlung vom Reizdarmsyndrom wurden Hinweise auf unterschiedliche Vorurteile und eine Voreingenommenheit gegenüber Patientinnen vorgefunden<sup>204</sup>. Außerdem zeigte die Studie, dass sog. „wissensvermittelte Geschlechterverzerrungen“ bei den behandelnden Ärzt\*innen durch die Kenntnis geschlechtsspezifischer Unterschiede bei Erkrankungen entstehen können. Dieser Effekt konnte auch bei der Behandlung von Nackenschmerzen beobachtet werden<sup>205</sup>. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Ärzt\*innen Symptome bei Männern meist als organisch ansehen, während sie die Beschwerden von Frauen häufiger als psychosomatisch interpretieren<sup>206,207</sup>. Es bleibt jedoch kritisch zu hinterfragen, ob es sich bei diesen Beispielen ausschließlich um eine Verzerrung durch die Ärzt\*innen handelt, da es auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der Kommunikation mit Patient\*innen gibt<sup>208</sup>.

Sowohl bei der Behandlung von pulmonaler Tuberkulose<sup>209</sup>, als auch bei der operativen Behandlung von degenerativer Arthrose konnten signifikante Verzögerungen der Therapie von Frauen beobachtet werden<sup>210</sup>. Unklar bleibt dabei, welche Faktoren maßgeblich zu dieser Verzögerung beigetragen haben. Daher sollte der Prozess der Entscheidungsfindung bezüglich unterschiedlicher Therapien zwischen Männern und Frauen in zukünftigen Studien verglichen werden.

#### **4.2.2. Nicht-klinische Faktoren als Auslöser für Geschlechterunterschieden bei der chirurgischen Behandlung des IPS und darüber hinaus**

In unserer Querschnittskohorte wurden bei einem Geschlechterverhältnis von 2,1:1 unverhältnismäßig weniger Frauen zur Indikationsprüfung überwiesen. Trotzdem wurden 80,4% der weiblichen Untersuchten zur THS zugelassen, während es bei den männlichen Patienten nur 68,7% waren. Obwohl weibliche Patientinnen stärker ausgeprägte präoperative motorische Komplikationen aufweisen, die durch die THS nachweislich verbessert werden können, wurden sie seltener zur Indikationsprüfung überwiesen<sup>185</sup>. Dieser Effekt ist nicht nur lokal am Standpunkt der Uniklinik Köln zu beobachten, sondern zeigte sich auch an anderen Kliniken in den USA<sup>183,187</sup> und Europa<sup>211,212</sup>.

Frühere Studien deuten darauf hin, dass die Unterrepräsentation der Frauen bei Indikationsprüfung in nicht-klinischen Faktoren begründet sein könnte<sup>211,213</sup>. Bei der Analyse möglicher Auslöser von Geschlechterdiskrepanzen bei der invasiven Behandlung von Vorhofflimmern oder akutem Koronarsyndrom waren die geschlechtsspezifische Überweisung von niedergelassenen Ärzt\*innen an Spezialkliniken<sup>214,215</sup> und nicht gemessene klinische Merkmale, wie der sozioökonomische Status<sup>214</sup>, wichtige Faktoren. In THS-Kohorten erhielten Frauen die OP seltener aufgrund eigener Präferenzen hinsichtlich ihrer Behandlung<sup>183</sup> und ihrer größeren Angst vor Operationen<sup>216</sup>. Da frühere Studien gezeigt haben, dass unter 30% der Parkinsonpatient\*innen einer Überweisung zur Indikationsprüfung für eine THS zustimmen, sind weitere Untersuchungen zu den Überweisungsprozessen von Allgemeinärzt\*innen und Neurolog\*innen erforderlich<sup>217</sup>. Ein Schlüsselfaktor zur Angleichung des Geschlechterverhältnisses scheint die Verwendung von THS-Screening-Fragebögen durch die Ärzt\*innen und die Vergabe speziell entwickelten Aufklärungsmaterials an Patient\*innen zu sein<sup>183,211</sup>. In der vorliegenden Studie war der Anteil der Frauen, die sich nach einer positiven Indikationsprüfung operieren ließen, um 27% geringer als bei Männern. In Zukunft werden weitere Interviewstudien benötigt, um die Gründe für diese Beobachtung zu untersuchen.

Die Unterrepräsentation von Frauen bei invasiven Therapieverfahren kann nicht nur in THS-Kohorten, sondern auch bei Herzerkrankungen<sup>213-215,218,219</sup>, Magen-Darm-Erkrankungen<sup>220</sup> oder Augenerkrankungen<sup>221</sup> beobachtet werden. Künftig werden mehr Studien im Bereich der Gender-Medizin benötigt, um das klinische Auswahlverfahren durch die Ärzt\*innen und das Krankenhauspersonal sowie den Entscheidungsprozess der Patient\*innen hinsichtlich invasiver Behandlungen zu evaluieren. Daher sollte der Fokus besonders auf den Prozess der Entscheidungsfindung und weniger auf das Endergebnis gelegt werden, um die geschlechtsspezifischen Unterschiede zu ermitteln.

#### **4.2.3. Geschlechtsspezifische präoperative Unterschiede**

In der longitudinalen Kohorte hatten Frauen eine längere Krankheitsdauer<sup>62</sup>. Diese Beobachtung ist im Einklang mit anderen Studien<sup>183</sup> und könnte durch den in Kapitel 2.4 beschriebenen neuroprotektiven Effekt von Östrogen bedingt sein. Weiterhin berichteten Patientinnen unserer Kohorte präoperativ über schwerere motorische Komplikationen als Patienten, die hauptsächlich auf Dyskinesien zurückzuführen waren. Auch dieses Ergebnis zeigte sich bereits in früheren Studien<sup>184,222,223</sup> und es konnte außerdem gezeigt werden, dass Frauen mit Parkinson nach kürzerer Zeit an Levodopa-induzierten Dyskinesien (LID) leiden<sup>63</sup>. Das könnte an der längeren Erkrankungsdauer von Frauen mit Parkinson liegen, da Patient\*innen mit einem jüngeren Erkrankungsalter eher an LIDs leiden<sup>63,224</sup>.

Im Einklang mit einer Studie von Hariz et al. konnten wir keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede der präoperativen Lebensqualität anhand des PDQ8-SI feststellen<sup>212</sup>. Jedoch berichteten Frauen mehr körperliches Unwohlsein und litten unter einer schlechteren Mobilität, was wiederum an den motorischen Komplikationen liegen könnte.

Bei den NMS konnten wir in unserer THS-Kohorte keine Geschlechterunterschiede hinsichtlich der Gesamtbelastung, der Stimmung und der Kognition feststellen, was in Übereinstimmung mit früheren Studien steht<sup>225</sup>. Außerdem berichteten in unserer Studie Männer präoperativ häufiger von sexuellen Dysfunktionen, was ebenfalls in anderen THS-Kohorten beobachtet werden konnte<sup>226</sup>. Dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede, die in Kapitel 2.6.5 berichtet wurden, in unserer Studie nicht beobachtet wurden, lässt sich eventuell durch die Auswahl der Patient\*innen anhand der Indikationsprüfung erklären. Klinische-relevante Depressionen und kognitive Einschränkungen stellen Kontraindikationen gegen die THS-OP dar und traten deshalb in unserer Kohorte nur im geringen Ausmaß auf.

#### **4.2.4. Geschlechtsspezifische Unterschiede sechs Monate nach OP**

Bei der Lebensqualität und den motorischen Symptomen konnten wir sechs Monate nach der OP ähnliche Verbesserungen bei weiblichen und männlichen Patient\*innen beobachten, was im Einklang mit früheren Studien steht<sup>212,227,228</sup>. Außerdem konnten wir bei beiden Geschlechtern eine positive Auswirkung der STN-THS auf die Gesamtbelastung durch NMS feststellen. Bei unseren Analysen einzelner NMS fanden wir jedoch geschlechtsspezifische Unterschiede. Nur weibliche Operierte zeigten eine Verbesserung im Bereich Aufmerksamkeit/Gedächtnis, während sich ausschließlich männliche Patienten in den Bereichen Stimmung/Apathie und Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen verbesserten. In Zukunft werden weitere Studien benötigt, um die Gründe für die unterschiedlichen Auswirkungen auf spezifische NMS bei Männern und Frauen zu untersuchen. Dabei sollten auch die Geschlechterunterschiede der Hirnstruktur und -funktion beachtet werden<sup>229</sup>.

#### **4.2.5. Strategien zur Geschlechtergleichstellung bei der THS**

Zusammenfassend zeigt sich, dass verschiedene Beteiligte zu der geschlechtsspezifischen Diskrepanz bei THS beitragen können:

- 1) Allgemeinmediziner\*innen und Neurolog\*innen überweisen unverhältnismäßig weniger Frauen als Männer zur Indikationsprüfung für die THS.
- 2) Das medizinische Personal des Krankenhauses kann dazu beitragen, dass sich mehr Frauen mit positiver Indikationsstellung operieren lassen, da die Indikationsprüfung im stationären Rahmen stattfindet und ausreichend Zeit bietet, um Bedenken oder Fragen der Patientinnen zu klären und ihnen die Gründe und klinischen Argumente für die THS darzulegen.

In einer Interviewstudie zu den Gründen für die Ablehnung der THS konnte gezeigt werden, dass sich zögernde Patient\*innen letztendlich aufgrund größeren Vertrauens in die Entscheidung des Arztes/der Ärztin und die Ermutigung durch Familienangehörige doch für die Operation entschieden<sup>188</sup>. Das unterstreicht die Bedeutung eines guten Arzt-Patienten-Verhältnisses und zeigt, dass durch ausführliche Information der Patient\*innen und der Angehörigen eine spätere Zustimmung erzielt werden kann. Ein weiterer Faktor, der zu der Unterrepräsentation von Frauen bei der THS führt, ist das aktuelle globale Geschlechtergefälle trotz Umsetzung von ‚Gender Mainstreaming‘-Strategien zur langfristigen Gleichstellung von Frauen und Männern in den Gesundheitssystemen<sup>230</sup>. Wie bereits im Kapitel 4.2.2 erläutert, ist die klinische Integration der Ergebnisse von Gender-Forschungen bis heute in vielen Bereichen der Medizin unzureichend erfolgt und daher sollte eine geschlechtsspezifische Gesundheitsversorgung weiter bestärkt werden. Die Entwicklung und Anwendung von THS-Screening-Fragebögen scheint eine weitere Möglichkeit zu sein, um das Geschlechterverhältnis bei den Überweisungen zur Indikationsprüfung anzugleichen und sollte daher in Zukunft von mehr niedergelassenen Ärzt\*innen berücksichtigt werden.

Bei der THS-Behandlung sollte der Fokus auf die Entscheidungsprozesse und die Verantwortlichkeit der Beteiligten zur Umsetzung der Geschlechtergleichstellung gelegt werden. Eine Interviewstudie untersuchte den Entscheidungsprozess von 52 Patient\*innen, wovon 11 weiblich waren, jedoch wurden keine klinischen Daten erhoben, ob die motorischen oder nicht-motorischen Symptome dadurch beeinflusst werden<sup>189</sup>.

### **4.3. Diskussion des Studiendesigns**

Das Studiendesign dieser Arbeit weist einige Limitationen auf. Die Analyse der Querschnittskohorte erfolgte retrospektiv, daher wurden die Gründe, weshalb Patient\*innen keine THS erhielten, nachträglich aus den Akten entnommen und die Überweisungen zur Indikationsprüfung nicht systematisch bewertet. Daher wurde die Anzahl der Patient\*innen, welche die Indikationsprüfung ablehnten, nicht berücksichtigt. Wichtig wäre es, in zukünftigen Studien die überweisenden Hausärzt\*innen und Neurolog\*innen einzubeziehen.

Die longitudinale multizentrische Kohorte ist zwar mit 189 Patient\*innen eine der größten Studien dieser Art, jedoch war die Stichprobe der weiblichen Patientinnen (n=68) relativ klein.

Darüber hinaus wurden die Untersuchungen ausschließlich im klinischen ON-Status durchgeführt, sodass keine motorischen OFF-Zustände erfasst wurden. Die NMS und die Lebensqualität wurden jedoch über einen Zeitraum von vier Wochen vor OP erfasst und spiegeln daher ON- und OFF-Status wider.

Die klinische Untersuchung wurde von unverblindeten Personen durchgeführt, die jedoch nicht über die Forschungsfrage bzgl. Geschlechterunterschieden informiert wurden. Deshalb ist eine Verzerrung aufgrund fehlender Verblindung unwahrscheinlich.

Bei den verwendeten Skalen muss eine kritische Betrachtung erfolgen. Bei einigen Domänen des NMSS kann es zu einem „Überlappungseffekt“ kommen, da sich die Verbesserung einer Domäne positiv auf andere Domänen auswirken kann. Beispielsweise wird die Domäne Schlaf positiv beeinflusst, falls ein Patient oder eine Patientin nicht mehr unter Nykturie leidet und eine Verbesserung in der Domäne Miktion aufweist. Außerdem nutzten wir gekürzte Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität und der motorischen Symptome (PDQ-8 und SCOPA-motor scale), die jedoch stark mit den Skalen korrelieren, von denen sie abgeleitet wurden (PDQ-39 und UPDRS-III). Durch die Verwendung längerer Fragebögen mit feineren Abstufungen könnten jedoch kleinere Geschlechterunterschiede aufgedeckt werden.

Unsere Ergebnisse wurden, wie in anderen Arbeiten unserer Arbeitsgruppe, hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz auf der Grundlage von Cohen's d-Effektstärken bewertet, da bis jetzt keine Daten zu minimalen klinisch relevanten Unterschieden für den NMSS veröffentlicht wurden<sup>231</sup>. Da in unserer Kohorte Frauen eine längere Krankheitsdauer hatten und stärker ausgeprägte Dyskinesien aufwiesen, wendeten wir ein Propensity Score Matching an. Das Ziel war es, eine Unterkohorte zu bilden, die sich nicht in diesen beiden Variablen unterscheidet, um somit auszuschließen, dass die präoperativen Geschlechterunterschiede verantwortlich für die gefundenen Ergebnisse sind. Obwohl diese „Pseudorandomisierung“ eine randomisierte klinische Studie nicht ersetzen kann, ist sie dennoch ein gutes Mittel, um die Aussagekraft von nicht-randomisierten Untersuchungen zu erhöhen. Durch die Einbeziehung demografischer und klinischer Daten in das Propensity Score Matching konnte somit die Kausalität unserer Ergebnisse erhöht werden. Ein weiterer Kritikpunkt in diesem Kontext ist, dass nur klinisch erhobene Parameter in das Matching einbezogen werden können, während mögliche relevante Symptome wie Impulskontrollstörungen nicht untersucht wurden.

Weiterhin sind THS-Kohorten sehr selektiv: Da Demenzen und schwere Depressionen als Kontraindikationen für die THS gelten, können unsere Ergebnisse somit nicht auf Parkinsonpatient\*innen mit schweren Beeinträchtigungen in diesen Bereichen verallgemeinert werden.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist der kurze Zeitraum von 6 Monaten zur Erhebung der postoperativen Ergebnisse.

#### **4.4. Schlussfolgerung und Ausblick**

Zusammenfassend konnten wir mit unserer Studie zeigen, dass eine Diskrepanz zwischen männlichen und weiblichen Parkinsonpatient\*innen bei der THS in folgenden Punkten besteht:

- 1) Im Verhältnis zur Prävalenz der Parkinson-Krankheit werden unverhältnismäßig weniger Frauen zur Indikationsprüfung für die THS zugewiesen.
- 2) Präoperativ hatten Parkinsonpatientinnen eine längere durchschnittliche Erkrankungsdauer und litten an stärker ausgeprägten Dyskinesien.
- 3) Beide Geschlechter profitieren gleichermaßen von der STN-THS hinsichtlich der Lebensqualität, der motorischen und der nicht-motorischen Symptome.

Die Gründe für die Unterrepräsentation von Frauen scheinen nicht-klinischer Natur zu sein, da der Anteil an Patientinnen mit positiver Indikationsprüfung, die sich der THS-OP unterzogen, geringer war als der Anteil an männlichen Patienten, obwohl die Wirksamkeit der THS bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität, der nicht-motorischen und motorischen Symptome gleich war. In zukünftigen Studien sollte besonders der Prozess der Entscheidungsfindung und das Auswahlverfahren durch Ärzt\*innen untersucht werden, um geschlechtsspezifische Unterschiede zu ermitteln.

Weiterhin konnten wir in unserer Studie beobachten, dass es unterschiedliche Wirkprofile der THS hinsichtlich bestimmter nicht-motorischer Symptome bei Männern und bei Frauen gibt. Um Patient\*innen mit IPS eine personalisierte Behandlung zu ermöglichen, die auf ihre individuellen Bedürfnisse abgestimmt ist, sollte in Zukunft mehr Fokus auf eine ganzheitliche klinische Untersuchung der nicht-motorischen und motorischen Symptome gelegt werden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Höglinger G, TC, et al. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie. 2023. in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 16.12.2023).
2. Gaeta AL, Caldwell KA, Caldwell GA. Found in Translation: The Utility of *C. elegans* Alpha-Synuclein Models of Parkinson's Disease. *Brain Sciences* 2019; **9**(4): 73.
3. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 2005; **15**(4): 473-90.
4. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders* 2014; **29**(13): 1583-90.
5. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology* 2003; **157**(11): 1015-22.
6. Moisan F, Kab S, Mohamed F, et al. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2016; **87**(9): 952-7.
7. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2016; **46**(4): 292-300.
8. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015; **30**(12): 1591-601.
9. Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Oertel, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann. DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom(Kurzversion). 2016. in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online:[https://register.awmf.org/assets/guidelines/030010k\\_S3\\_Parkinson\\_Syndrome\\_Idiopathisch\\_2016-06-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030010k_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06-abgelaufen.pdf) (abgerufen am 16.12.2023).
10. Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005; **76**(3): 343-8.
11. Reijnders JSAM, Ehart U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens AFG. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2009; **15**(5): 379-82.
12. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet* 2015; **386**(9996): 896-912.
13. Qamar MA, Sauerbier A, Politis M, Carr H, Loehrer P, Chaudhuri KR. Presynaptic dopaminergic terminal imaging and non-motor symptoms assessment of Parkinson's disease: evidence for dopaminergic basis? *NPJ Parkinsons Dis* 2017; **3**: 5.
14. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M.  $\alpha$ -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; **388**(6645): 839-40.
15. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 2003; **24**(2): 197-211.
16. Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease—Clinical and pathologic features. *Movement Disorders* 2011; **26**(6): 1015-21.

17. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders* 2015; **30**(3): 350-8.
18. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of Neurology* 2012; **72**(6): 893-901.
19. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Annals of Neurology* 2009; **66**(4): 494-504.
20. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Risk factors for Parkinson's disease may differ in men and women: an exploratory study. *Hormones and Behavior* 2013; **63**(2): 308-14.
21. Meoni S, Macerollo A, Moro E. Sex differences in movement disorders. *Nature Reviews Neurology* 2020; **16**(2): 84-96.
22. Gasser T. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007; **22**(S17): S343-S50.
23. Pouloupoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2012; **27**(7): 831-42.
24. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *The Lancet Neurology* 2012; **11**(11): 986-98.
25. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the  $\alpha$ -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science* 1997; **276**(5321): 2045-7.
26. Corti O, Lesage S, Brice A. What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease. *Physiological Reviews* 2011; **91**(4): 1161-218.
27. Shu L, Zhang Y, Pan H, et al. Clinical Heterogeneity Among LRRK2 Variants in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2018; **10**(283).
28. San Luciano M, Wang C, Ortega RA, et al. Sex differences in LRRK2 G2019S and idiopathic Parkinson's Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2017; **4**(11): 801-10.
29. Hernán MA, Zhang SM, Rueda-DeCastro AM, Colditz GA, Speizer FE, Ascherio A. Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Annals of Neurology* 2001; **50**(6): 780-6.
30. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology* 2016; **15**(12): 1257-72.
31. Morozova N, O'Reilly EJ, Ascherio A. Variations in gender ratios support the connection between smoking and Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2008; **23**(10): 1414-9.
32. Ritz B, Rhodes SL. After half a century of research on smoking and PD, where do we go now? *Neurology* 2010; **74**(11): 870-1.
33. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease. *JAMA* 2000; **283**(20): 2674-9.
34. Liu R, Guo X, Park Y, et al. Caffeine Intake, Smoking, and Risk of Parkinson Disease in Men and Women. *American Journal of Epidemiology* 2012; **175**(11): 1200-7.
35. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Annals of Neurology* 2001; **50**(1): 56-63.
36. Cereda E, Barichella M, Cassani E, Caccialanza R, Pezzoli G. Reproductive factors and clinical features of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2013; **19**(12): 1094-9.
37. Ragonese P, D'Amelio M, Salemi G, et al. Risk of Parkinson disease in women. *Effect of reproductive characteristics* 2004; **62**(11): 2010-4.

38. Sawada H, Shimohama S. Estrogens and parkinson disease. *Endocrine* 2003; **21**(1): 77-9.
39. Litim N, Morissette M, Di Paolo T. Neuroactive gonadal drugs for neuroprotection in male and female models of Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2016; **67**: 79-88.
40. Liu X, Fan X-L, Zhao Y, et al. Estrogen provides neuroprotection against activated microglia-induced dopaminergic neuronal injury through both estrogen receptor- $\alpha$  and estrogen receptor- $\beta$  in microglia. *Journal of Neuroscience Research* 2005; **81**(5): 653-65.
41. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008; **70**(3): 200-9.
42. Wang P, Li J, Qiu S, Wen H, Du J. Hormone replacement therapy and Parkinson's disease risk in women: a meta-analysis of 14 observational studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; **11**: 59-66.
43. Liu R, Baird D, Park Y, et al. Female reproductive factors, menopausal hormone use, and Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2014; **29**(7): 889-96.
44. Dewing P, Chiang CWK, Sinchak K, et al. Direct Regulation of Adult Brain Function by the Male-Specific Factor SRY. *Current Biology* 2006; **16**(4): 415-20.
45. Tao Q, Fan X, Li T, Tang Y, Yang D, Le W. Gender segregation in gene expression and vulnerability to oxidative stress induced injury in ventral mesencephalic cultures of dopamine neurons. *Journal of Neuroscience Research* 2012; **90**(1): 167-78.
46. Wu JB, Chen K, Li Y, Lau Y-FC, Shih JC. Regulation of monoamine oxidase A by the SRY gene on the Y chromosome. *The FASEB Journal* 2009; **23**(11): 4029-38.
47. Lee J, Pinares-Garcia P, Loke H, Ham S, Vilain E, Harley VR. Sex-specific neuroprotection by inhibition of the Y-chromosome gene, &em>SRY&em>, in experimental Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2019; **116**(33): 16577.
48. Lee CS, Schulzer M, Mak E, Hammerstad JP, Calne S, Calne DB. Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: implications for pathogenesis. *Neurology* 1995; **45**(3 Pt 1): 435-9.
49. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders* 2005; **20**(2): 190-9.
50. Braak H, Del Tredici K. Neue Sicht des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises bei M. Parkinson. *Der Nervenarzt* 2008; **79**(12): 1440-5.
51. Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 2000; **62**(1): 63-88.
52. Vingerhoets FJG, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Annals of Neurology* 1997; **41**(1): 58-64.
53. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008; **79**(4): 368-76.
54. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1999; **67**(5): 646-50.
55. Baumann CR. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012; **18**: S90-S2.
56. Dirks MF, Bologna M. The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. *Journal of the Neurological Sciences* 2022; **435**: 120196.

57. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2006; **77**(4): 468-73.
58. Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1992; **94**: 41-5.
59. Palakurthi B, Burugupally SP. Postural Instability in Parkinson's Disease: A Review. *Brain Sciences* 2019; **9**(9).
60. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders* 2004; **19**(8): 871-84.
61. Macht M, Kaussner Y, Möller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: A survey of 6,620 patients. *Movement Disorders* 2007; **22**(7): 953-6.
62. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**(8): 819-24.
63. Hassin-Baer S, Molchadski I, Cohen OS, et al. Gender effect on time to levodopa-induced dyskinesias. *J Neurol* 2011; **258**(11): 2048-53.
64. Lubomski M, Louise Rushworth R, Lee W, Bertram KL, Williams DR. Sex differences in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience* 2014; **21**(9): 1503-6.
65. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009; **24**(11): 1641-9.
66. 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.
67. Nègre-Pagès L, Rezagui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement Disorders* 2008; **23**(10): 1361-9.
68. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology* 2009; **8**(5): 464-74.
69. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2017; **18**(7): 435-50.
70. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Movement Disorders* 2005; **20**(12): 1557-63.
71. Scherder E, Wolters E, Polman C, Sergeant J, Swaab D. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: Its relation to the medial and lateral pain systems. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2005; **29**(7): 1047-56.
72. Xiao Q, Chen S, Le W. Hyposmia: a possible biomarker of Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin* 2014; **30**(1): 134-40.
73. Bohnen NI, Müller ML. In vivo neurochemical imaging of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 2013; **120**(4): 571-6.
74. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *Journal of neural transmission* 2009; **116**(11): 1493.
75. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos L, et al. Morphologic Changes and Functional Retinal Impairment in Patients with Parkinson Disease without Visual Loss. *European Journal of Ophthalmology* 2011; **21**(1): 24-9.

76. Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, et al. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmology* 2012; **12**(1): 54.
77. Baker WL, Silver D, White CM, et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders* 2009; **15**(4): 287-94.
78. Archibald NK, Hutton SB, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual exploration in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Brain* 2013; **136**(3): 739-50.
79. Cong S, Xiang C, Zhang S, Zhang T, Wang H, Cong S. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2022; **141**: 104749.
80. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: A case-control study. *Movement Disorders* 2000; **15**(4): 669-77.
81. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Silburn PA, O'Sullivan JD, Marsh R, Mellick GD. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *Journal of Affective Disorders* 2011; **132**(1): 82-8.
82. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, et al. Subthreshold depression and subjective cognitive complaints in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2014; **21**(3): 541-4.
83. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; **128**(6): 1314-22.
84. Vriend C, Rajmakers P, Veltman DJ, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [<sup>123</sup>I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014; **85**(2): 159.
85. Kostić VS, Agosta F, Petrović I, et al. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology* 2010; **75**(10): 857.
86. Frisina PG, Haroutunian V, Libow LS. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2009; **15**(2): 144-8.
87. Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's Disease (PD) a specific entity? *Journal of Affective Disorders* 2012; **139**(2): 103-12.
88. Storch A, Schneider CB, Wolz M, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease. *Neurology* 2013; **80**(9): 800.
89. Dujardin K, Langlois C, Plomhause L, et al. Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: Relationship with other non-motor symptoms. *Movement Disorders* 2014; **29**(14): 1796-801.
90. Carriere N, Besson P, Dujardin K, et al. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: A magnetic resonance imaging shape analysis. *Movement Disorders* 2014; **29**(7): 897-903.
91. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2002; **17**(2): 366-71.
92. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 2008; **23**(6): 837-44.
93. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegenerative Diseases* 2013; **11**(2): 79-92.

94. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2006; **21**(8): 1123-30.
95. Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 2002; **51**(2): 156-64.
96. Churchyard A, Lees AJ. The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; **49**(6): 1570.
97. Emre M, Ford PJ, Bilgiç B, Uç EY. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: Practical issues and management. *Movement Disorders* 2014; **29**(5): 663-72.
98. Möller JC, Eggert KM, Unger M, Odin P, Chaudhuri KR, Oertel WH. Clinical risk-benefit assessment of dopamine agonists. *European Journal of Neurology* 2008; **15**(s2): 15-23.
99. Birkmayer W, Riederer P. Responsibility of extrastriatal areas for the appearance of psychotic symptoms (clinical and biochemical human post-mortem findings). *Journal of neural transmission* 1975; **37**(2): 175-82.
100. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1996; **40**(3): 399-410.
101. Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations. *Neurology* 2004; **63**(8): 1409.
102. Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, Jean-Gilles L, Mash DC. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism & Related Disorders* 2006; **12**(4): 253-6.
103. Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 2012; **46**(3): 559-64.
104. Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen KK, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2005; **12**(11): 842-50.
105. Wolters EC, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. In: Riederer P, Reichmann H, Youdim MBH, Gerlach M, editors. *Parkinson's Disease and Related Disorders*; 2006 2006//; Vienna: Springer Vienna; 2006. p. 309-19.
106. Goldstein DS, Holmes C, Li S-T, Bruce S, Metman LV, Cannon RO. Cardiac Sympathetic Denervation in Parkinson Disease. *Annals of Internal Medicine* 2000; **133**(5): 338-47.
107. Senard JM, Raï S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1997; **63**(5): 584.
108. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: From pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiology of Disease* 2012; **46**(3): 572-80.
109. Dhawan V, Healy DG, Pal S, Chaudhuri KR. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age and Ageing* 2006; **35**(3): 220-8.
110. Fronczek R, Overeem S, Lee SYY, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; **130**(6): 1577-85.
111. Thannickal TC, Lai Y-Y, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease\*. *Brain* 2007; **130**(6): 1586-95.
112. Zeitzer JM. Chapter Six - Control of Sleep and Wakefulness in Health and Disease. In: Gillette MU, ed. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*: Academic Press; 2013: 137-54.

113. Ng KY, Chase TN, Colburn RW, Kopin IJ. Dopamine: Stimulation-Induced Release from Central Neurons. *Science* 1971; **172**(3982): 487.
114. Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 2002; **58**(3): 341.
115. Klingelhofer L, Sokolov E, Chaudhuri KR. Therapeutic options for nocturnal problems in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. *Journal of Neural Transmission* 2014; **121**(1): 25-31.
116. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2012; **259**(8): 1639-47.
117. Solla P, Cannas A, Ibba FC, et al. Gender differences in motor and non-motor symptoms among Sardinian patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; **323**(1): 33-9.
118. Nicoletti A, Vasta R, Mostile G, et al. Gender effect on non-motor symptoms in Parkinson's disease: are men more at risk? *Parkinsonism & Related Disorders* 2017; **35**: 69-74.
119. Liu R, Umbach DM, Peddada SD, et al. Potential sex differences in nonmotor symptoms in early drlive Parkinson disease. *Neurology* 2015; **84**(21): 2107.
120. Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A, et al. The "Gender Factor" in Wearing-Off among Patients with Parkinson's Disease: A Post Hoc Analysis of DEEP Study. *The Scientific World Journal* 2015; **2015**: 787451.
121. Yoon JE, Kim JS, Jang W, et al. Gender Differences of Nonmotor Symptoms Affecting Quality of Life in Parkinson Disease. *Neurodegenerative Diseases* 2017; **17**(6): 276-80.
122. Szewczyk-Krolikowski K, Tomlinson P, Nithi K, et al. The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: Initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort. *Parkinsonism & Related Disorders* 2014; **20**(1): 99-105.
123. Cholerton B, Johnson CO, Fish B, et al. Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2018; **50**: 29-36.
124. Cereda E, Cilia R, Klersy C, et al. Dementia in Parkinson's disease: Is male gender a risk factor? *Parkinsonism & Related Disorders* 2016; **26**: 67-72.
125. Curtis AF, Masellis M, Camicioli R, Davidson H, Tierney MC. Cognitive profile of non-demented Parkinson's disease: Meta-analysis of domain and sex-specific deficits. *Parkinsonism & Related Disorders* 2019; **60**: 32-42.
126. Karnik V, Farcy N, Zamorano C, Bruno V. Current Status of Pain Management in Parkinson's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 2020; **47**(3): 336-43.
127. Pupíková M, Rektorová I. Non-pharmacological management of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 2020; **127**(5): 799-820.
128. Yang S, Sajatovic M, Walter BL. Psychosocial interventions for depression and anxiety in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012; **25**(2): 113-21.
129. Rutten S, Vriend C, van den Heuvel OA, Smit JH, Berendse HW, van der Werf YD. Bright light therapy in Parkinson's disease: an overview of the background and evidence. *Parkinson's disease* 2012; **2012**.
130. Cusso ME, Donald KJ, Khoo TK. The Impact of Physical Activity on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine* 2016; **3**(35).

131. Sauerbier A, Cova I, Rosa-Grilo M, Taddei RN, Mischley LK, Chaudhuri KR. Chapter Thirteen - Treatment of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. In: Bhatia KP, Chaudhuri KR, Stamelou M, eds. *International Review of Neurobiology*; Academic Press; 2017: 361-79.
132. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2011; **26**(S3): S42-S80.
133. Rossi M, Merello M, Perez-Lloret S. Management of constipation in Parkinson's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2015; **16**(4): 547-57.
134. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H, The Parkinson's Disease Subcommittee TNPCiTICS. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurology and Urodynamics* 2016; **35**(5): 551-63.
135. Kulaksizoglu H, Parman Y. Use of botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2010; **16**(8): 531-4.
136. Wu CK, Hohler AD. Management of orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease. *Practical Neurology* 2015; **15**(2): 100.
137. Frazzitta G, Maestri R, Ferrazzoli D, et al. Multidisciplinary intensive rehabilitation treatment improves sleep quality in Parkinson's disease. *Journal of clinical movement disorders* 2015; **2**(1): 1-8.
138. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Movement Disorders* 2011; **26**(1): 90-9.
139. Rodrigues TM, Castro Caldas A, Ferreira JJ. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016; **27**: 25-34.
140. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2012; **79**(7): 651.
141. Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Medicine Reviews* 2017; **35**: 33-50.
142. Committee SoP, Aurora RN, Zak RS, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2010; **6**(1): 85-95.
143. Di Giacomo R, Fasano A, Quaranta D, Marca GD, Bove F, Bentivoglio AR. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2012; **27**(4): 559-61.
144. Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *Journal of Neurology* 2005; **252**(10): 1201-5.
145. Nyholm D, Karlsson E, Lundberg M, Askmark H. Large differences in levodopa dose requirement in Parkinson's disease: men use higher doses than women. *European Journal of Neurology* 2010; **17**(2): 260-6.
146. Arabia G, Zappia M, Bosco D, et al. Body weight, levodopa pharmacokinetics and dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurological Sciences* 2002; **23**(2): s53-s4.
147. Martinelli P, Contin M, Scaglione C, Riva R, Albani F, Baruzzi A. Levodopa pharmacokinetics and dyskinesias: are there sex-related differences? *Neurological Sciences* 2003; **24**(3): 192-3.

148. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2013; **28**(8): 1064-71.
149. Sampaio TF, dos Santos EUD, de Lima GDC, et al. MAO-B and COMT Genetic Variations Associated With Levodopa Treatment Response in Patients With Parkinson's Disease. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2018; **58**(7): 920-6.
150. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders* 2001; **16**(3): 448-58.
151. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 2020; **323**(6): 548-60.
152. Hilker R, Benecke R, Deuschl G, et al. Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-syndrom. *Nervenarzt* 2009; **80**(6): 646-55.
153. Demmel W, Pfister R. Tiefe Hirnstimulation beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *Planung, operatives Vorgehen und Risiken* 2021; **40**(10): 794-801.
154. Dr. Hogenkamp T. Tiefe Hirnstimulation Stand der Wissenschaft und Perspektiven. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung, 2017.
155. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology* 2019; **15**(3): 148-60.
156. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 2004; **127**(1): 4-20.
157. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology* 2010; **9**(6): 581-91.
158. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; **301**(1): 63-73.
159. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *New England Journal of Medicine* 2013; **368**(7): 610-22.
160. Okun MS. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 2012; **367**(16): 1529-38.
161. Krack P, Batir A, Van Blercom N, 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.
162. Volkmann J, Allert N, Voges J, Sturm V, Schnitzler A, Freund H-J. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 2004; **55**(6): 871-5.
163. Castrioto A, Lozano AM, Poon Y-Y, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-Year Outcome of Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease: A Blinded Evaluation. *Archives of Neurology* 2011; **68**(12): 1550-6.
164. Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010; **133**(9): 2664-76.
165. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2006; **355**(9): 896-908.
166. Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, et al. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease. *Neurology* 2020; **95**(4): e393.

167. Jost ST, Sauerbier A, Visser-Vandewalle V, et al. A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: results at the 36-month follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2020; **91**(7): 687-94.
168. Mathkour M, Garces J, Scullen T, et al. Short- and Long-Term Outcomes of Deep Brain Stimulation in Patients 70 Years and Older with Parkinson Disease. *World Neurosurgery* 2017; **97**: 247-52.
169. 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 Parkinson's Disease* 2017; **3**(1): 16024.
170. Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, et al. Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain Stimulation* 2016; **9**(1): 78-85.
171. Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Ray-Chaudhuri K, et al. Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts. *Brain Stimulation* 2018; **11**(4): 904-12.
172. Favre J, Taha JM, Burchiel KJ. An Analysis of the Respective Risks of Hematoma Formation in 361 Consecutive Morphological and Functional Stereotactic Procedures. *Neurosurgery* 2002; **50**(1): 48-57.
173. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders* 2006; **21**(S14): S290-S304.
174. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *Journal of neurosurgery* 2012; **116**(1): 84-94.
175. Kimmelman J, Duckworth K, Ramsay T, Voss T, Ravina B, Emborg ME. Risk of surgical delivery to deep nuclei: A meta-analysis. *Movement Disorders* 2011; **26**(8): 1415-21.
176. Vergani F, Landi A, Pirillo D, Cilia R, Antonini A, Sganzerla EP. Surgical, Medical, and Hardware Adverse Events in a Series of 141 Patients Undergoing Subthalamic Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *World Neurosurgery* 2010; **73**(4): 338-44.
177. Chan DTM, Zhu XL, Yeung JHM, et al. Complications of Deep Brain Stimulation: A Collective Review. *Asian Journal of Surgery* 2009; **32**(4): 258-63.
178. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010; **133**(4): 1111-27.
179. Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008; **131**(10): 2720-8.
180. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology* 2010; **6**(9): 487-98.
181. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *The Lancet Neurology* 2008; **7**(7): 605-14.
182. Bannier S, Montaurier C, Derost PP, et al. Overweight after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: long term follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2009; **80**(5): 484.
183. Shpiner DS, Di Luca DG, Cajigas I, et al. Gender Disparities in Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Neuromodulation* 2019; **22**(4): 484-8.

184. Accolla E, Caputo E, Cogiamanian F, et al. Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Movement Disorders* 2007; **22**(8): 1150-6.
185. Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, Pellecchia MT. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *J Neurol* 2017; **264**(8): 1583-607.
186. Hariz G-M, Nakajima T, Limousin P, et al. Gender distribution of patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation; a review of the 2000–2009 literature. *Parkinsonism & Related Disorders* 2011; **17**(3): 146-9.
187. Willis AW, Schootman M, Kung N, Wang X-Y, Perlmutter JS, Racette BA. Disparities in deep brain stimulation surgery among insured elders with Parkinson disease. *Neurology* 2014; **82**(2): 163.
188. Kim M-R, Yun JY, Jeon B, et al. Patients' reluctance to undergo deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016; **23**: 91-4.
189. Hamberg K, Hariz G-M. The decision-making process leading to deep brain stimulation in men and women with parkinson's disease – an interview study. *BMC Neurology* 2014; **14**(1): 89.
190. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders* 2011; **26**(13): 2371-80.
191. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Movement Disorders* 2007; **22**(13): 1901-11.
192. Martínez-Martín P, Benito-León J, Burguera JA, et al. The SCOPA–Motor Scale for assessment of Parkinson's disease is a consistent and valid measure. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005; **58**(7): 674-9.
193. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease: Systematic Review of LED Reporting in PD. *Movement Disorders*; **25**(15).
194. Klinge I. Gender perspectives in European research. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 2008; **58**: 183-9.
195. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; **5**(5): 425-38.
196. Koch A, Edwards A, Haapaniemi S, Nordin P, Kald A. Prospective evaluation of 6895 groin hernia repairs in women. *British Journal of Surgery* 2005; **92**(12): 1553-8.
197. Paganini A, Hörfelt C, Mark H. Gender differences in surgical treatment of patients with cleft lip and palate. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery* 2018; **52**(2): 106-10.
198. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; **348**(7): 583-92.
199. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; **347**(18): 1403-11.
200. Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ, et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J* 2005; **26**(24): 2706-13.
201. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998; **46**(5): 505-11.

202. Parekh A, Sanhai W, Marts S, Uhl K. Advancing women's health via FDA Critical Path Initiative. *Drug Discovery Today: Technologies* 2007; **4**(2): 69-73.
203. Arber S, McKinlay J, Adams A, Marceau L, Link C, O'Donnell A. Patient characteristics and inequalities in doctors' diagnostic and management strategies relating to CHD: A video-simulation experiment. *Social Science & Medicine* 2006; **62**(1): 103-15.
204. Hamberg K, Risberg G, Johansson EE. Male and female physicians show different patterns of gender bias: A paper-case study of management of irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Public Health* 2004; **32**(2): 144-52.
205. Hamberg K, Risberg G, Johansson EE, Westman G. Gender Bias in Physicians' Management of Neck Pain: A Study of the Answers in a Swedish National Examination. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine* 2002; **11**(7): 653-66.
206. Bernstein B, Kane R. Physicians' Attitudes toward Female Patients. *Medical Care* 1981; **19**(6): 600-8.
207. Colameco S, Becker LA, Simpson M. Sex bias in the assessment of patient complaints. *J Fam Pract* 1983; **16**(6): 1117-21.
208. Elderkin-Thompson V, Waitzkin H. Differences in clinical communication by gender. *Journal of General Internal Medicine* 1999; **14**(2): 112-21.
209. Karim F, Islam MA, Chowdhury AMR, Johansson E, Diwan VK. Gender differences in delays in diagnosis and treatment of tuberculosis. *Health Policy and Planning* 2007; **22**(5): 329-34.
210. Katz JN, Wright EA, Guadagnoli E, Liang MH, Karlson EW, Cleary PD. Differences between men and women undergoing major orthopedic surgery for degenerative arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1994; **37**(5): 687-94.
211. Dinkelbach L, Möller B, Witt K, Schnitzler A, Südmeyer M. How to improve patient education on deep brain stimulation in Parkinson's disease: the CARE Monitor study. *BMC Neurology* 2017; **17**(1): 36.
212. Hariz G-M, Limousin P, Zrinzo L, et al. Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 2013; **128**(4): 281-5.
213. Morgante L, Morgante F, Moro E, et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism & Related Disorders* 2007; **13**(8): 528-31.
214. Bhave PD, Lu X, Girotra S, Kamel H, Vaughan Sarrazin MS. Race- and sex-related differences in care for patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2015; **12**(7): 1406-12.
215. Feldman DE, Huynh T, Des Lauriers J, et al. Gender and Other Disparities in Referral to Specialized Heart Failure Clinics Following Emergency Department Visits. *Journal of Women's Health* 2013; **22**(6): 526-31.
216. Setiawan M, Kraft S, Doig K, et al. Referrals for Movement Disorder Surgery: Under-Representation of Females and Reasons for Refusal. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 2006; **33**(1): 53-7.
217. Wächter T, Mínguez-Castellanos A, Valdeoriola F, Herzog J, Stoevelaar H. A tool to improve pre-selection for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2011; **258**(4): 641-6.
218. Chibber T, Baranchuk A. Sex-Related Differences in Catheter Ablation for Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Cardiovasc Med* 2020; **7**: 614031-.

219. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, et al. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *European Heart Journal* 2010; **31**(6): 684-90.
220. Herold AH, Riker AI, Warner EA, et al. Evidence of gender bias in patients undergoing flexible sigmoidoscopy. *Cancer Detect Prev* 1997; **21**(2): 141-7.
221. Callaway NF, Vail D, Pershing S, Ludwig CA, Moshfeghi D. Gender Differences in Surgical Intervention Rate and Timing for Rhegmatogenous Retinal Detachments Among US Commercially Insured Patients From 2007-2015. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2019; **60**(9): 6568-.
222. Hariz GM, Limousin P, Zrinzo L, et al. Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 2013; **128**(4): 281-5.
223. Lyons KE, Hubble JP, Tröster AI, Pahwa R, Koller WC. Gender differences in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 1998; **21**(2): 118-21.
224. Ku S, Glass GA. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia. *Movement Disorders* 2010; **25**(9): 1177-82.
225. Kim R, Yoo D, Choi J-H, et al. Sex differences in the short-term and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2019; **68**: 73-8.
226. Hand A, Gray WK, Chandler BJ, Walker RW. Sexual and relationship dysfunction in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2010; **16**(3): 172-6.
227. Romito LM, Contarino FM, Albanese A. Transient gender-related effects in Parkinson's disease patients with subthalamic stimulation. *Journal of Neurology* 2010; **257**(4): 603-8.
228. Chandran S, Krishnan S, Rao RM, Sarma SG, Sarma PS, Kishore A. Gender influence on selection and outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; **17**(1): 66-70.
229. Tremblay C, Abbasi N, Zeighami Y, et al. Sex effects on brain structure in de novo Parkinson's disease: a multimodal neuroimaging study. *Brain* 2020; **143**(10): 3052-66.
230. Gupta GR, Oommen N, Grown C, et al. Gender equality and gender norms: framing the opportunities for health. *The Lancet* 2019; **393**(10190): 2550-62.
231. Dafsari HS, dos Santos Ghilardi MG, Visser-Vandewalle V, et al. Beneficial nonmotor effects of subthalamic and pallidal neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimulation* 2020; **13**(6): 1697-705.

## **6. Anhang**

### **6.1. Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit adaptiert nach Halliday et al.<sup>16</sup>.....S.11

Abb. 2: Faktoren, die für die Entstehung von Geschlechterunterschieden bei der Parkinson-Krankheit verantwortlich sind und die Auswirkungen der Geschlechtsspezifischen Unterschiede. Adaptiert nach Meoni et al.<sup>21</sup>.....S.14

### **6.2. Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Diagnosekriterien der Parkinson-Krankheit der Movement Disorder Society, modifiziert nach Postuma et al.<sup>8</sup> .....S.10