

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Neurologie

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

**Identifizierung von Prädiktoren für eine
Verbesserung von Angstsymptomatik bei der
Parkinson-Krankheit 6 Monate nach der Tiefen
Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Johanna Herberg

aus Bonn-Bad Godesberg

promoviert am 29.04.2025

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. Dr. Anna Sauerbier, Vasilija Stopic M. Sc., Dr. Philipp A. Loehrer, Professor Dr. Keyoumars Ashkan, Dr. Alexandra Rizos, Dr. Stefanie T. Jost, Dr. Jan Niklas Petry-Schmelzer, Dr. Alexandra Gronostay, Dr. Christian Schneider, Universitätsprofessorin Dr. Veerle Visser-Vandewalle, Dr. Julian Evans, Professor Dr. Christopher Nimsy, Universitätsprofessor Dr. Gereon R. Fink, Professor Dr. Angelo Antonini, Professor Dr. Pablo Martinez-Martin, Dr. Monty Silverdale, Dr. Daniel Weintraub, Professor Anette Schrag, Professor Dr. K. Ray Chaudhuri, Universitätsprofessor Dr. Lars Timmermann, Privatdozent Dr. Haidar S. Dafsari, Pia Bachon Salima Aloui

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.

Diese Studie ist 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 der vorliegenden Dissertation wurden Patient:innen aus den Universitätskliniken Köln und Marburg, dem Salford's Royal Hospital Manchester und dem King's College Hospital London eingeschlossen. Die klinische Datenerhebung im Kölner Zentrum erfolgte durch die Doktorand:innen der neurologischen Arbeitsgruppe Bewegungsstörung und Kognition. Im Zeitraum von September 2020 bis September 2021 erfolgte dies durch mich, Pia Bachon und Salima Aloui. Die Erstellung der Datenbank der Querschnittskohorte für meine Doktorarbeit mit 151 Patient:innen erfolgte durch mich mittels des Statistikprogramms SPSS.

Die Auswertung der Daten erfolgte zu gleichen Teilen durch mich und Frau Dr. Dr. Anna Sauerbier in eigenständiger Arbeit, sowie Herrn Privatdozent Dr. Haidar S. Dafsari und Frau Dr. Stefanie T. Jost in beratender Funktion. Die Interpretation der Ergebnisse und das Erstellen des Manuskripts „Predictors of short-term anxiety outcome in subthalamic stimulation for Parkinson's disease“, erfolgte durch Dr. Dr. Anna Sauerbier als Erstautorin und mich als Koautorin, welches anschließend in der Fachzeitschrift NPJ Parkinsons Disease veröffentlicht wurde.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Offenburg, den 19.09.2024

Unterschrift:

Danksagung

Große Dankbarkeit gilt meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. Haidar Dafsari, der nicht nur an meine persönlichen Interessen angepasst das Thema dieser Dissertation anregte, sondern mir auch mit seiner Fachkompetenz und geduldiger Unterstützung ermöglichte, meine Doktorarbeit erfolgreich abzuschließen.

Besonders hervorheben möchte ich meine Betreuerin, Frau Dr. Dr. Anna Sauerbier und bedanke mich herzlich für ihre großartige fachliche und persönliche Unterstützung und Anleitung während dieses Projekts. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Außerdem danke ich meiner Arbeitsgruppe Bewegungsstörung und Kognition der Universitätsklinik Köln für ihre wertvollen Diskussionsanregungen und inspirierenden Vorschläge, wodurch das Projekt stetig voranschreiten konnte.

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet
eure immerwährende Unterstützung hat mich bis hierhin gebracht.

In Erinnerung an meinen Opa
deine Leidenschaft zur Medizin wird mich ewig inspirieren.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	12
2. EINLEITUNG	13
2.1. Parkinson-Krankheit	13
2.1.1. Epidemiologie	13
2.1.2. Pathophysiologie	13
2.1.3. Diagnostik	15
2.1.4. Klinik	17
(1) Motorische Symptome	17
(2) Nicht-motorische Symptome	17
(a) Autonome Dysfunktionen	19
(b) Sensorische Symptome	20
(c) Schlafstörungen	21
(d) Kognitive Defizite/Demenz	21
(e) Neuropsychiatrische Symptome	22
(i) Depressionen	22
(ii) Angst	23
(iii) Weitere neuropsychiatrische Symptome	24
2.2. Pathomechanismus von Angst bei der Parkinson-Krankheit	24
2.3. Therapiemöglichkeiten der Parkinson-Krankheit	25
2.4. Tiefe Hirnstimulation und Auswirkungen auf die Angstsymptomatik	25
2.5. Vergleich Auswirkungen der Parkinson-Therapien auf die Angstsymptomatik	28
2.5.1. Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus versus beste medikamentöse Therapie	28
2.5.2. Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus versus subkutane Apomorphin-Therapie versus intrajejunale Levodopa-Infusion	29
2.6. Fragestellungen und Ziele dieser Dissertation	29
3. MATERIAL UND METHODEN	30
3.1. Studiendesign und ethische Genehmigung	30

3.2.	Studienteilnehmende	31
3.3.	Klinische Bewertung	33
3.3.1.	Instrumente zu Erhebung motorischer Symptome	34
(1)	Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III (UPDRS-III)	34
(2)	Scales for Outcome in Parkinson' s Disease- Motor (SCOPA-M)	34
3.3.2.	Instrumente zur Erhebung nicht-motorischer Symptome	35
(1)	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	35
(2)	Non-Motor Symptom Scale (NMSS)	36
(3)	Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8)	37
3.3.3.	Levodopaäquivalenztagesdosis (LEDD)	37
3.4.	Statistische Auswertung	37
4.	ERGEBNISSE	39
4.1.	Angst-Kohorte: Klinische Parameter zu Studienbeginn und bei 6-monatiger Nachuntersuchung	41
4.2.	Angst-Kohorte: Korrelationsanalysen	43
4.3.	Angst-Kohorte: Prädiktor-Analyse	45
4.4.	Gesamtkohorte: Klinische Parameter zu Studienbeginn und 6-monatiger Nachuntersuchung	46
4.5.	Gesamtkohorte: Korrelationsanalysen	48
4.6.	Gesamtkohorte: Prädiktor-Analyse	50
5.	DISKUSSION	52
5.1.	Prävalenz und Schweregrad von Angstsymptomen	52
5.2.	Klinische Prädiktoren für postoperative Angstsymptome	53
5.3.	Angstsymptomatik und dopaminerge Medikation	54
5.4.	Angstsymptomatik und Lebensqualität	55
5.5.	Angstsymptomatik und Elektrodenpositionierung bei der Tiefen Hirnstimulation	55
5.6.	Komorbidität von Angst und Depressionen bei der Parkinson-Krankheit	56
5.7.	Limitationen	58

5.8.	Skalen zur Datenerhebung von Angstsymptomen bei der Parkinson-Krankheit	59
5.9.	Fazit und Ausblick	61
6.	LITERATURVERZEICHNIS	62
7.	ANHANG	81
7.1.	Abbildungsverzeichnis	81
7.2.	Tabellenverzeichnis	81
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	82

Abkürzungsverzeichnis

ADL = Activities of daily living

APO-Therapie = Subkutane Apomorphin-Therapie

BAI = Beck Anxiety Inventory

BDI= Beck-Depressions-Inventar

BDI-II = Beck-Depressions-Inventar Revision

COMT = Catechol-O-Methyltransferase

CT = Computertomographie

D-Rezeptor = Dopaminrezeptor

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GABA = Gamma-Aminobuttersäure

GAI = Geriatric Anxiety Inventory

GBA = Glukozerebrosidase

GI-Trakt = Gastrointestinaltrakt

GPI = Globus pallidus internus

HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale- Anxiety subscale

HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale- Depression subscale

HAM-A/HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale

ICD = Impulse Control Disorder

IJI = Intrajejunale Levodopa-Infusion

IPG = Implantierbarer programmierbarer Pulsgenerator

L-Dopa = Levodopa

LED = Levodopa Equivalent Dose

LEDD = Levodopa Equivalent Daily Dose

LEDD-DA = LEDD- Dopaminagonisten

LRRK2 = Leucine-rich repeat kinase 2

MAO-B = Monoaminoxidase-B

MDS = Movement Disorder Society

Med-OFF = Off-medication state

Med-ON = On-medication state

MER = Mikroelektrodenaufzeichnung

Mini-SPIN = Mini-Social Phobia Inventory

MIBG = Metaiodobenzylguanidin

MMSE = Mini Mental Status Examination

MRT = Magnetresonanztomographie

MW = Mittelwert

n = number

NMDA = N-Methyl-D-Aspartat

NMS = Nicht-motorische Symptome

NMSS = Non-Motor symptom scale

NPS = Neuropsychiatrische Symptome

PARK2 = Parkinson's disease protein 2; parkin

PARK7 = Parkinson's disease protein 7; Protein deglycase DJ-1

PAS = Parkinson's Anxiety Scale

PET = Positronen-Emissions-Tomografie

PD = Parkinson's Disease

PD-D = Parkinson-assoziierte Demenz

PD-MCI = Parkinson's Disease-Mild Cognitive Impairment

PDQ-8 = Parkinson's Disease Questionnaire-8

PDQ-8 SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index

PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire-39

PINK1 = PTEN-induced putative kinase 1

PPN = Nucleus pedunculo pontinus

r = Spearman-Korrelationskoeffizient

REM = Rapid eye movement

SAS = Zung Self-Rating Anxiety Scale

SCOPA = Scales for Outcome in Parkinson's Disease

SCOPA-M = Scales for Outcome in Parkinson's Disease- motor

SCOPA-M ADL = Scales for Outcome in Parkinson's Disease- motor activities of daily living

SD = standard deviation

SNCA = Alpha-synuclein

SPECT = Single-Photon-Emissionscomputertomographie

SPSS = Statistical Package for Social Science

SSRI = Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

STAI = State-Trait Anxiety Inventory

STAI-T = State-Trait Anxiety Inventory - Trait version

Stim-ON = On-stimulation state

STN = Nucleus subthalamicus

THS = Tiefe Hirnstimulation

UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III (motor examination)

VH = Visuelle Halluzination

VIM = Nucleus ventralis intermedius

1. Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus (STN-THS) stellt eine etablierte Therapie bei der Parkinson-Krankheit dar. Sie verbessert motorische und nicht-motorische Symptome (NMS) sowie die Lebensqualität. Die Angstsymptomatik stellt ein klinisch relevantes NMS dar und hat einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität. Die bisherige Literatur zeigt uneindeutige Ergebnisse über die Auswirkungen der STN-THS auf die Angstsymptomatik und es bedarf weiterer Forschung. Ziel unserer Studie war die Untersuchung der STN-THS-Auswirkung auf die Angstsymptomatik bei Parkinson-Patient:innen und die Identifikation klinischer Prädiktoren, die die Auswirkungen der STN-THS auf Angstsymptome vorhersagen können. Wir betrachteten sowohl die Gesamtkohorte als auch eine spezifische Untergruppe von Parkinson-Patient:innen mit präoperativ klinisch relevanten Angstsymptomen ("Angst-Kohorte"). Es handelt sich um eine prospektive, offene, multizentrische Studie, in der Patient:innen, gemäß den Kriterien der "UK Parkinson's Disease Society Brain Bank" diagnostiziert, inkludiert wurden. Präoperativ sowie 6 Monate nach ihrem STN-THS-Eingriff erfolgte die Datenerhebung der motorischen Symptome und der NMS mittels verschiedener Instrumente. Im Fokus dieser Arbeit steht die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A und HADS-D-Unterskalen), mit der Angst- und Depressionssymptome erfasst wurden. Statistische Analysen erfolgten mittels Spearman-Korrelationen, einfach univariaten Regressionen und folgenden multiplen linearen Regressionen. Hiermit wurden die Prädiktoren für die Veränderungen im HADS-A ermittelt, wobei die Gesamtkohorte und Angst-Kohorte getrennt voneinander betrachtet wurden. In der Angst-Kohorte verbesserten sich alle klinischen Parameter im Verlauf der 6 Monate signifikant, bis auf die LEDD-Dopaminagonisten (LEDD-DA), welche nicht signifikant war. Es zeigten sich nach der univariaten mit folgender multipler linearer Regressionsanalyse die Variablen Aktivitäten des alltäglichen Lebens und die Domäne NMSS-Miktion präoperativ als signifikante Prädiktoren für die postoperative Veränderung der HADS-A. Das multiple Regressionsmodell erklärte 26.0 % der Varianz in der Veränderung des HADS-A. Außerdem korrelierte der HADS-A-Veränderungswert mit dem PDQ-8- Summary Index (PDQ-8-SI) mit $r = 0.47$ und $p < 0.001$. Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass die STN-THS eine signifikante Verbesserung der Angstsymptome nach 6 Monaten in der Gesamtkohorte sowie in der Angst-Kohorte erzielt. Als Prädiktoren für eine Verbesserung der Angstsymptome durch eine STN-THS konnten in der Angst-Kohorte Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben und auffällige Harnwegssymptome sowie in der Gesamtkohorte bereits bestehende Angstsymptome zu Studienbeginn identifiziert werden. Zudem war die Verbesserung der Angstsymptome direkt proportional zu einer Steigerung der Lebensqualität. Diese Ergebnisse sind von großer Relevanz im Hinblick auf die Implementierung von personalisierter Therapie bei Parkinson-Patient:innen.

2. Einleitung

2.1. Parkinson-Krankheit

2.1.1. Epidemiologie

Die Erkrankung erhielt ihren Namen durch den britischen Arzt James Parkinson, der sie erstmalig 1817 in seiner Schrift „An Essay on the Shaking Palsy“¹ beschrieb. Die Parkinson-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung mit langsamer Progredienz, die vor dem 50. Lebensjahr selten und vor allem im fortgeschrittenen Alter auftritt.²⁻⁴ Sie hat eine Prävalenz in Europa von zirka 108–257/ 100.000 Einwohner:innen und die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr beruht auf ungefähr 11–19/ 100.000 Einwohner:innen.⁵ Die Parkinson-Krankheit stellt nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Krankheit dar und ist somit klinisch hochrelevant.⁶⁻⁸ Es gibt uneinheitliche Ergebnisse zur geschlechtsspezifischen Prävalenz der Parkinson-Krankheit. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass mehr Männer an der Parkinson-Krankheit erkranken,^{2,9} wohingegen andere Quellen keine geschlechtlichen Unterschiede feststellen konnten.^{4,10}

2.1.2. Pathophysiologie

Trotz zahlreichen und umfangreichen Studien ist die genaue Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit bis heute nicht vollständig verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um eine multifaktorielle Krankheit handelt, bei der mehrere Transmittersysteme und das zentrale sowie das periphere und enterische Nervensystem betroffen sind.

Es ist bekannt, dass es zu neuronalen Ablagerungen eines fehlgefalteten Proteins, dem α -Synuclein kommt, welche sogenannte Lewy-Körperchen bilden, die zu Neurodegenerationen führen.¹¹⁻¹³ Diese treten sowohl im zentralen als auch peripheren Nervensystem auf, etwa im Vagusnerv, in sympathischen und parasympathischen Nervenfasern und im enterischen Nervengeflecht.¹⁴⁻¹⁷

Zunächst ist die Parkinson-Krankheit durch den Untergang dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra, einer Struktur im Mittelhirn, charakterisiert.¹⁸ Der Verlust dieser Neuronen führt zu einem Mangel des Neurotransmitters Dopamin, wodurch eine gestörte Regulation der Basalganglien entsteht. Diese sind essentielle Hirnstrukturen zur Bewegungskoordination und für die motorischen Funktionen. Eine Dysregulation führt zu einer verminderten Disinhibition der motorikhemmenden Schaltkreise im Striatum. Dadurch erhöht sich die Hemmung der

motorischen Aktivität, als Bradykinese bezeichnet, eine charakteristische Verlangsamung und Steifheit in Bewegungen, die bei Parkinson-Patient:innen beobachtet wird.¹⁹

Ein komplexes Zusammenspiel vom Untergang zusätzlicher Hirnregionen mit folgender Dysregulation weiterer Transmittersystemen sind vor allem bei der Entstehung der NMS relevant.²⁰ Ein Mangel an Noradrenalin durch Degeneration des Locus coeruleus oder Veränderungen im serotonergen Haushalt können eine depressive Symptomatik bei Parkinson-Patient:innen hervorrufen.^{21,22} Acetylcholin ist vorwiegend über drei Hirnstrukturen an möglichen NMS beteiligt:²⁰ ein Zellverlust im Nucleus basalis Meynert steht mit einer dementiellen Entwicklung in Zusammenhang;²³ die Degeneration des Nucleus pedunculopontinus kann den Schlaf-Wach-Rhythmus beeinflussen oder auch kognitive Beeinträchtigungen mit sich ziehen;^{24,25} neuroophthalmologische Beschwerden könnten durch Störungen des Edinger-Westphal-Kerns erklärbar sein.^{26,27}

Mehrere Risikofaktoren, die eine Entstehung der Parkinson-Krankheit begünstigen können, sind bekannt. Sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse und der Lebensstil spielen eine Rolle bei der Pathogenese. Es konnten verschiedene Genmutationen bspw. im leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)^{28,29}-, alpha-synuclein (SNCA)³⁰-, parkin (PARK2)^{31,32}-, PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)³³-, Protein deglycase DJ-1 (PARK7)³³- Gen und heterozygote Mutationen im Glukozerebrosidase (GBA)-Gen^{34,35} nachgewiesen werden, die zu zahlreichen Veränderungen im Gehirn führen können. Unter anderem zum Verlust dopaminergischer Neurone in der Substantia nigra und im Locus coeruleus.³³ Es bestehen laufende Forschungen zur Identifizierung weiterer möglicher beteiligter Genmutationen bei der Parkinson-Krankheit.³⁵

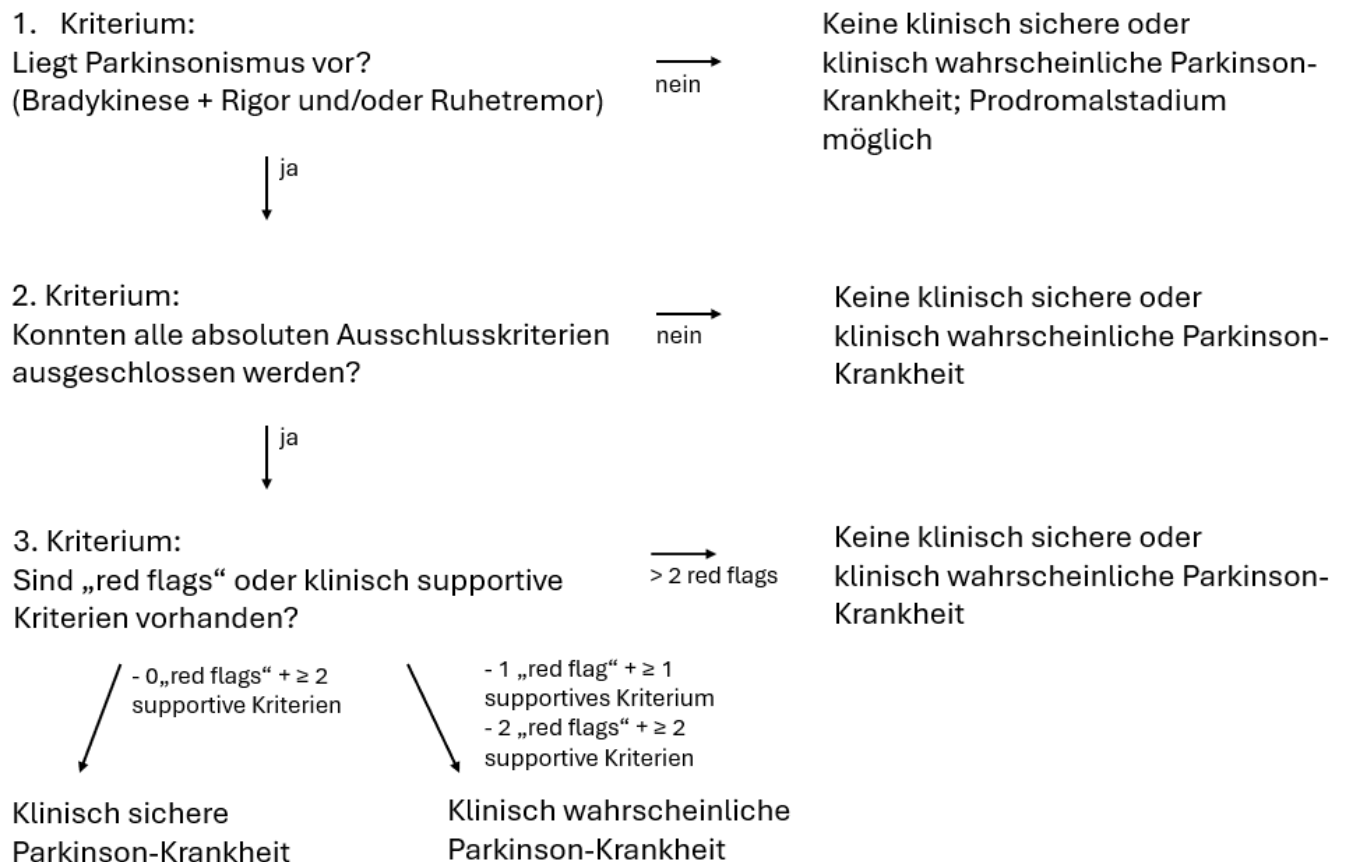
Es gibt Hinweise darauf, dass besonders die langjährige berufliche Exposition gegenüber Pestiziden, aber auch Herbiziden und Insektiziden sowie Schwermetallen wie Eisen, Kupfer und Blei das Potenzial zur Entwicklung einer Parkinson-Krankheit erhöhen können.³⁶⁻⁴⁰ Andererseits bieten der Konsum von Kaffee und Nikotin sowie eine vermehrte Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren über die Nahrung und körperliche Aktivität einen gewissen Schutz.⁴¹⁻⁴⁶ Ein Ernährungsstil, der reich an tierischen Fetten ist, birgt hingegen ein erhöhtes Risiko der Erkrankungsentstehung.^{47,48}

2.1.3. Diagnostik

Die Diagnosestellung der Parkinson-Krankheit wurde bis November 2023 von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) anhand der Kriterien der „UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank“⁴⁹ empfohlen. Auch in unserer Studie haben wir Patient:innen eingeschlossen, die anhand dieser Kriterien die Diagnose Parkinson-Krankheit erhalten haben. Die Kriterien bestehen aus drei aufeinanderfolgenden Schritten. Im ersten Schritt müssen Bradykinese und mindestens eines der weiteren Leitsymptome (Ruhetremor, Rigor und Haltungsinstabilität) erfüllt sein. Der zweite Schritt prüft Ausschlusskriterien, wie neurologische Zeichen und definierte medizinische Vorerkrankungen. Im dritten Schritt werden prospektive positive Kriterien betrachtet, mitunter einseitiger Krankheitsbeginn, Ruhetremor, progredienter Verlauf und ein gutes Ansprechen auf Levodopa. Für die Diagnose der definitiven Parkinson-Krankheit sind mindestens drei dieser Kriterien im dritten Schritt erforderlich.

Die aktuell gültige S2k-Leitlinie Parkinson-Krankheit der DGN,⁵⁰ welche 2023 herausgegeben wurde, empfiehlt die Diagnosestellung der Parkinson-Krankheit anhand der “Movement Disorder Society (MDS)-Kriterien”⁵¹ von 2015 zu stellen. Aufgrund einer höheren Sensitivität und Spezifität wurden sie den Kriterien der „UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank“⁴⁹ bevorzugt.

Abbildung 1: modifizierte MDS-Diagnosekriterien der Parkinson-Krankheit



abgeändert nach Schulz mit Genehmigung des Springer Nature: Schulz JB. Bewegungsstörungen 8. Neurologie-Update-Seminar in Mainz. <https://link.springer.com/article/10.1007/s15005-016-1702-z> (Zuletzt abgerufen am 23.05.2024); 19.-20.02.2016^{51,52}

Beispiele für absolute Ausschlusskriterien sind eindeutige Anomalien des Cerebellums, vertikale supranukleäre Blickparesen, Symptome einer Parkinson-Krankheit, welche seit mehr als 3 Jahren ausschließlich auf die unteren Extremitäten beschränkt sind, ein fehlendes Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie sowie eine unauffällige funktionelle neurologische Bildgebung des präsynaptischen dopaminergen Systems.⁵¹

Als klinisch supportive Kriterien werden das Vorhandensein eines Ruhetremors einer Extremität, das positive Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie, eine Hyposmie oder eine kardial sympathische Denervierung bei der MIBG-Szintigraphie und Levodopa-induzierte Dyskinesien beschrieben.⁵¹

Als mögliche “Red flags”, die eher mit einer anderen neurologisch-degenerativen Erkrankung assoziiert werden, identifiziert die MDS beispielsweise eine frühe Bulbärdysfunktion wie Dysphonie, Dysarthrie oder Dysphagie innerhalb der ersten 5 Jahre und ein rascher Fortschritt der Gangbehinderung, welche innerhalb von 5 Jahren nach Symptombeginn die Nutzung eines Rollstuhls erforderlich macht. Des Weiteren auch eine inspiratorische Atemstörung oder ein bilateraler symmetrischer Parkinsonismus.⁵¹

2.1.4. Klinik

(1) Motorische Symptome

Zu der klassischen motorischen Trias zählen neben der Bradykinese noch der Ruhetremor und der Rigor (Muskelsteifheit).⁵⁰ Jedoch können auch noch weitere motorische Auffälligkeiten auftreten, wie beispielsweise posturale Instabilität oder Freezing-Phänomene beim Gehen.⁵⁰ Die Parkinson-Krankheit kann in drei verschiedene motorische Subtypen (akinetisch-rigide/Äquivalenz/tremor-dominant)^{50,53} unterteilt werden, die sich anhand ihres motorischen Erscheinungsbildes und typischen Charakteristika unterscheiden. Darunter fallen der akinetisch-rigide Typ, bei dem vor allem Bewegungsarmut und Muskelsteifheit im Vordergrund stehen, der Tremor-dominante-Typ, welcher vorwiegend durch einen Tremor charakterisiert ist und der Äquivalenztyp, bei dem die motorischen Symptome Akinese, Rigor und Ruhetremor bei den Parkinson-Patient:innen ähnlich stark ausgeprägt sind.⁵³⁻⁵⁶

(2) Nicht-motorische Symptome

Bereits James Parkinson beschrieb nicht nur motorische Veränderungen bei der Parkinson-Krankheit, sondern erkannte auch schon früh die Relevanz einiger NMS wie bspw. Schlafstörungen, GI-Trakt- und Harnblasendysfunktion.¹ Besonders in den letzten Jahrzehnten hat die Aufmerksamkeit für NMS erheblich zugenommen und sie nehmen einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der Parkinson-Krankheit ein.^{57,58}

In der PRIAMO-Studie wurde festgestellt, dass 98.6 % der Parkinson-Patient:innen angeben unter NMS zu leiden, im Durchschnitt wurden pro Patient:in 7.8 Symptome identifiziert.⁵⁸ Diese Symptome können in allen Krankheitsstadien auftreten: Prodromale Symptome, wie bspw. Hyposmie, Depressionen oder Obstipation, können sich vor der Manifestation motorischer Symptome präsentieren.⁵⁹ Andere Symptome zeigen sich kontinuierlich im Krankheitsverlauf, sogar bis zu Jahrzehnten nach der Diagnosestellung, wie bspw. kognitive Defizite bis zur Demenzentwicklung.⁵⁹ Der Einfluss der NMS auf die Lebensqualität ist erheblich,^{57,58,60}

außerdem können sie zu einer verkürzten Lebenszeit beitragen und erhöhen das Risiko für eine Unterbringung im Pflegeheim.⁶¹

Ein ausführliches Screening auf NMS kann entscheidend für die frühzeitige “präklinische” Diagnose der Parkinson-Krankheit sein.⁶²

Tabelle 1: Übersicht wesentlicher nicht-motorischer Symptome der Parkinson-Krankheit

Autonome Dysfunktionen	Harnwegssystem
	Gastrointestinal
	Kardiovaskulär
	Hyperhidrose
	Sexuelle Dysfunktion
Kognitive Defizite/Demenz	
Neuropsychia- trische Symptome	Angst
	Depression
	Apathie
	Impulskontrollstörungen
	Halluzinationen/Psychosen/Wahn
Schlafstörungen	
Sensorische Symptome	Schmerzen
	Hyposmie

Im Folgenden werden spezifische NMS näher beschrieben, insbesondere wird auf die neuropsychiatrischen Symptome eingegangen, da die Angstsymptomatik Hauptbestandteil dieser Dissertation ist.

(a) Autonome Dysfunktionen

Autonome Dysfunktionen spielen eine wichtige Rolle bei der Parkinson-Krankheit und können bereits in frühen Krankheitsstadien auftreten.¹⁵ Es sind vor allem der Gastrointestinaltrakt, die Herz-Kreislauf-Regulation, das Harnwegssystem, das Sexualverhalten und die Thermoregulation betroffen.^{14,62}

Die Mechanismen hinter der autonomen Dysfunktion bei der Parkinson-Krankheit bedürfen weiterer Forschung, da noch vieles unvollständig verstanden ist.¹⁵ Neben der neuronalen Akkumulation von α -Synuclein in den Lewy-Körperchen,¹⁵ spielen genetische Faktoren, Umwelteinflüsse und Veränderungen der Darmflora ebenso eine pathophysiologische Rolle.¹⁵ Auf die Harnwegssymptome gehe ich näher ein, da diese für die Ergebnisse der Dissertation relevant sind:

Harnwegssymptome manifestieren sich bei der Parkinson-Krankheit mit einer breiten Prävalenz von 27 %–85 % und finden vor allem Ausdruck in Nykturie, Detrusorhyperaktivität, gesteigerter Miktionsfrequenz, Harninkontinenz in Form von Dranginkontinenz sowie Harndrang.^{27,63}

Die Pathophysiologie dieser Symptome ist sehr komplex und noch nicht vollständig geklärt,^{16,27} involviert sind maßgeblich die Frontalkortex-Basalganglien-Schleife, welche unter der dopaminergen Regulation steht und eine entscheidende Rolle beim Miktionsvorgang spielt.^{14,64} Die Degeneration dopaminerger Neuronen durch die Parkinson-Krankheit kann den Blasenentleerungsreflex beeinträchtigen, zu einer überaktiven Detrusoraktivität führen und die Blasenkapazität verringern, woraus eine gesteigerte Harnfrequenz, inklusive Nykturie, sowie verstärkter Harndrang resultieren.^{64,65}

Zudem zeigen sich Ablagerungen von α -Synuclein in essentiellen Kerngebieten für den Miktionsprozess, darunter der Onuf's Kern, der Locus coeruleus und der Raphe-Kern.^{66,67}

Detrusorhyperaktivität, das herausragende Harnwegsproblem bei Parkinson-Patient:innen, wird bei 45 %–100 % der Fälle beobachtet.^{14,16,68} Eine Beeinträchtigung des M. sphincter urethrae externus wird ebenfalls diskutiert.⁶⁵ Hingegen lässt sich keine pathologische Beeinträchtigung der Harnblase feststellen.²⁷

Nykturie, das vermehrte nächtliche Wasserlassen, betrifft 60 %–80 % der Patient:innen und ist in allen Krankheitsstadien präsent.^{64,68,69} Untersuchungen deuten darauf hin, dass Frauen stärker betroffen sein könnten, doch die geschlechtsspezifischen Unterschiede sind nicht eindeutig.^{64,70} Nykturie wirkt sich erheblich auf Schlaf- und Lebensqualität aus und korreliert mit Angstsymptomen.^{64,71,72}

Blasenfunktionsstörungen können sowohl unabhängig von als auch aufgrund der Parkinson-Krankheit sowie durch die medikamentöse Therapie wie Levodopa auftreten.¹⁶

Tabelle 2: weitere autonome Dysfunktionen

NMS	Klinische Erscheinung	Prävalenzen	Gefahren
Gastrointestinal	Obstipation ⁷³ , Speichelfluss, Erbrechen, Schluckbeschwerden, Übelkeit, Darmentleerungsstörung, Appetitlosigkeit, Gastroparese ⁷⁴	variable Angaben: 28 %–61% ⁶² 80 %–90 % ⁷³	Aspirationspneumonie, verminderte Medikamentenresorption ⁷⁴
Kardiovaskulär	Hypo-/Hypertonie, Herzfrequenzabweichungen ^{14,75}	30 %–40 % ^{76,77}	Sturzereignisse, Verletzungen ^{75,78}
Hyperhidrose	v.a. einseitig, aber auch ubiquitär Prädilektionsstellen: Kopf und Rumpf ^{14,79}	64 % ⁷⁹	
Sexuelle Dysfunktion	verringerte Libido, Hypersexualität ^{80,81}	verringerte Libido: 46.9 %–83 % ⁸⁰ Hypersexualität: 0.5 %–5.2 % ⁸⁰	

(b) Sensorische Symptome

Sensorische Symptome kommen bei der Parkinson-Krankheit vermehrt vor, können in frühen Krankheitsstadien auftreten, lange unbemerkt bleiben und die Lebensqualität der Patient:innen beeinflussen.⁸² Es stehen Schmerzen, die Abnahme des Geruchssinns, Geschmacksveränderungen und Sehstörungen im Vordergrund.^{82,83} Sensorische Beschwerden sind mit einer Prävalenzspanne von 40 %–90 % beschrieben.⁸² Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist noch weitestgehend unklar, aber es wird davon ausgegangen, dass die Basalganglien und der Dopaminmangel eine Rolle spielen, sowie Veränderungen der peripheren Nerven und die Destruktion von neuronalen und sensorischen Strukturen, wie epidermalen Nervenfasern und Nozizeptoren.^{82,83} Das frühe Auftreten der Lewy-Körperchen-Pathologie im Riechkolben und dem vorderen Riechkern kann die Hyposmie als eines der Erstsymptome erklären.^{17,84}

Tabelle 3: sensorische Symptome

NMS	Klinische Erscheinung	Prävalenzen
Schmerzen	muskuloskelettal, dystonisch, akathitisch, radiär-neuropathisch, zentral-neuropathisch ^{85,86}	60 %–70 % ⁸³
Hyposmie	Geruchssinnreduktion	45 %–90 % ⁸⁷

(c) Schlafstörungen

Die Prävalenz von Schlafstörungen bei der Parkinson-Krankheit liegen gemäß der PRIAMO-Studie bei zirka 64 %.⁵⁸ Unterschiedliche Formen, darunter die bis zu 50 % der Patient:innen betroffene übermäßige Tagesmüdigkeit⁸⁸ sowie Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen, Auffälligkeiten bei REM (rapid eye movement)-Schlaf-Verhalten, nächtliche Krämpfe, Dystonie, motorische Unruhe bis hin zum Restless-Legs-Syndrom, sind bekannt.^{62,89,90} Das vermehrte nächtliche Aufwachen kann auf Ursachen wie bspw. Nykturie oder Probleme beim Umdrehen im Bett zurückgeführt werden, wodurch die Schlafdauer und die Erholbarkeit vermindert wird.^{89,91,92} REM-Schlaf-Verhaltensstörungen mit lebhaften Träumen kommen bei ca. 15 % der Parkinson-Patient:innen vor.⁹⁰

(d) Kognitive Defizite/Demenz

Bei der Parkinson-Krankheit können kognitive Störungen in leichte kognitive Beeinträchtigung (PD-MCI) oder Parkinson-assoziierte Demenz (PD-D) unterteilt werden.⁹³ Bis zu 20 % der Patient:innen haben PD-MCI bei der Diagnosestellung,⁹⁴ bis zu 30 %–40 % entwickeln später im Verlauf eine PD-D.⁶² Laut einer Metaanalyse mit 295 inkludierten Studien, beträgt die PD-D-Prävalenz weltweit rund 26.3 %.⁹⁵ Erste Anzeichen umfassen exekutive Probleme, visuell-räumliche Defizite, Wortflüssigkeitsstörungen und Gedächtnisprobleme, ebenso treten Symptome wie psychomotorische Verlangsamung, sprachliche Probleme, Apathie und Aufmerksamkeitsstörungen auf.^{93,96} Extrapiramidale Symptome präsentieren sich vor PD-D.^{93,97} Autonome Dysfunktionen und neuropsychiatrische Komorbiditäten wie Depressionen und Ängste können parallel zur PD-D auftreten.⁹⁷ PD-D-Patient:innen zeigen oft ubiquitäre kortikale Atrophien.⁹⁸ Risikofaktoren sind unter anderem das Alter, die Schwere der Erkrankung, motorische und sprachliche Probleme, Bildungsstatus, vegetative Symptome, aber auch ein schlechtes Ansprechen auf dopaminerge Medikation und verschiedene Genmutationen, wie bspw. im GBA- und α -Synuclein-Gen.^{93,99}

(e) Neuropsychiatrische Symptome

Neuropsychiatrische Symptome (NPS) sind bei der Parkinson-Krankheit häufig anzutreffen, darunter Depressionen, Angst, Apathie, Halluzinationen, Psychose und Impulskontrollstörungen.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Diese zeigen sich bei bis zu 60 % der Betroffenen und beeinträchtigen die Lebensqualität deutlich.^{100,103} Die angemessene Behandlung dieser Symptome bleibt oft eine Herausforderung und genaue pathophysiologische Zusammenhänge sind noch nicht vollständig geklärt.^{100,104} Die Symptome können primär aufgrund der Parkinson-Krankheit selbst auftreten, sei es durch neuronale Degeneration oder ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter wie Acetylcholin, Dopamin, GABA und Noradrenalin.¹⁰² Ebenso können sie als Konsequenz der Krankheit in Erscheinung treten oder sich als unerwünschte Effekte der dopaminergen Therapie präsentieren.^{101,102}

(i) Depressionen

Depressionen sind bei der Parkinson-Krankheit eines der häufigsten neuropsychiatrischen Symptome.¹⁰⁵ Eine Übersicht von 26 vergleichenden Studien zeigt eine durchschnittliche Prävalenz von etwa 40 %, mit einer Spannweite von 4 %–70 %.¹⁰⁶ Lediglich 20 % der Patient:innen werden behandelt,¹⁰⁷ möglicherweise aufgrund einer Unterdiagnostizierung. Eine Studie beschreibt eine Diskrepanz zwischen von Fragebögen diagnostizierten depressiven Symptomen (44 %) und von Neurologen festgestellten Symptomen (21 %).¹⁰⁸ Depressionen bei der Parkinson-Krankheit können zu einer verringerten Lebensqualität und Beeinträchtigungen in Motorik, Kognition und alltäglicher Funktionalität führen.²¹ Die Abgrenzung der Depressions-Symptome von den Symptomen der Parkinson-Krankheit gestaltet sich schwierig, da sie häufig überlappen.¹⁰⁹

Die Ursachenentstehung ist unklar,²¹ könnte jedoch sowohl psychologisch als Stressreaktion auf die Parkinson-Krankheit als auch biochemisch bedingt sein.¹⁰⁷ Defizite bei den Neurotransmittern Dopamin, Serotonin und Noradrenalin werden beschrieben.^{21,106} Depressive Parkinson-Patient:innen zeigen beispielsweise eine größere Dysfunktion des Frontallappens im Vergleich zu nicht-depressiven Patient:innen¹⁰⁶ und Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-Studien belegen verringerte Stoffwechselaktivitäten in der linken Frontalregion.¹¹⁰

Risikofaktoren für die Entwicklung von Depressionen bei der Parkinson-Krankheit werden mit dem weiblichen Geschlecht, einem frühen Erkrankungsalter und einer verstärkten Beteiligung der linken Gehirnhälfte beschrieben.¹⁰⁶

(ii) Angst

Angstsymptome stellen eine der am häufigsten auftretenden NMS bei Parkinson-Patient:innen dar¹¹¹ und treten häufiger auf als in der allgemeinen Bevölkerung.¹¹² Die Prävalenz variiert stark, und wurde durchschnittlich laut einer Metaanalyse auf 31 % geschätzt.¹¹³ Laut Upneja et al. manifestieren sich Ausprägungen von Angstsymptomen vorwiegend als episodische Angst (50 %), Vermeidungsverhalten (35 %) und anhaltende Angst (15 %).¹¹⁴ Broen et al. beschrieb die nicht-episodische Angst häufiger als die episodische¹¹³, wobei generalisierte Angst mit 14 %–20 %, soziale Angst mit 13.8 %, nicht-spezifizierte Angstsymptome mit 13.3% und spezifische Phobien mit 13.0 % angegeben wurden.¹¹³

Korrelationen zwischen Angst und verschiedenen Faktoren wie jüngerem Erkrankungsalter, Erkrankungszeit, Krankheitsschwere, motorischen Schwankungen, LEDD, Tremordominanter-Typ, Beeinträchtigungen im Alltagsleben und autonomen Dysfunktionen bei der Parkinson-Krankheit, konnten festgestellt werden.^{114-116 117-121}

Zusätzlich ergab eine Studie, dass erhöhte Angstsymptome im Verlauf der Parkinson-Krankheit mit weiblichem Geschlecht, kognitiver Beeinträchtigung, depressiven Symptomen, Dysautonomie (insbesondere im Herz-Kreislauf- und Magen-Darm-Trakt) sowie Schlafbeschwerden in Zusammenhang stehen.¹¹⁸

Die enge Verbindung zwischen Angst und Depression ist evident, bis zu 70 % beziehungsweise 79.4 % der Fälle weisen sowohl Angst als auch Depressionen auf.^{114,118} Dennoch können Angstsymptome auch unabhängig von Depressionen auftreten.^{122,123}

Trotz des Vorkommens in sämtlichen Krankheitsstadien, bleiben Angstsymptome bei der Parkinson-Krankheit oft unerkannt und unbehandelt.^{113,124}

Erhöhte Angst geht mit einer erheblichen Verschlechterung der Lebensqualität einher,^{113,114,125} sogar stärker als die motorischen Symptome.^{126,127}

Medikamentöse Therapiemöglichkeiten von Angstsymptomen bei Parkinson-Patient:innen sind unter anderem Benzodiazepine¹²⁸, die jedoch das Sturz- und Frakturrisiko erhöhen.¹²⁹ Des Weiteren waren Trizyklische Antidepressiva wie Nortriptylin und Desipramin sowie der selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram signifikant effektiver als Placebo.¹²⁹ Laut einer weiteren Quelle sind Trizyklische Antidepressiva vorrangig empfohlen, da sie im Vergleich zu SSRIs höhere Effektwerte aufwiesen.¹³⁰

(iii) Weitere neuropsychiatrische Symptome

Tabelle 4: Weitere neuropsychiatrische Symptome

NMS	Klinische Erscheinung	Prävalenzen
Apathie	verminderte selbstinitiierte und zielgerichtete Aktivitäten, Empathiemangel, Antriebslosigkeit, geringere kognitive Neugier ¹³¹	35 %–40 % ^{104,132}
Impulskontrollstörung	pathologisches Essverhalten, Glücksspiel, Kaufzwang, Hypersexualität ^{100,104}	20 %–35.9 % ^{102,133}
Leichte Halluzinationen und Illusionen	Durchgangsphänomene, Illusionen, komplexe Bilder von Tieren und Menschen, visuelle Halluzinationen, auditive/olfaktorische und taktile Halluzinationen ^{134–136}	visuell: 15 %–45 % ^{137,138} Andere: 35 % ¹³⁷
Psychosen		25 %–40 %, fortgeschrittene Parkinson-Krankheit: bis zu 60 % ¹⁰⁴
Wahnvorstellungen	Verfolgungswahn, Eifersucht, Misstrauen gegenüber Ehepartner:in, Angst vor Untreue und Verarmung ^{96,102}	4 % ¹³⁷

2.2. Pathomechanismus von Angst bei der Parkinson-Krankheit

Der genaue Pathomechanismus der Angstentstehung bei der Parkinson-Krankheit ist hochkomplex und noch nicht vollständig ergründet.^{139–141} Während die Rolle der Amygdala im allgemeinen Angstverhalten schon lange bekannt ist,¹⁴² bleibt ihre Relevanz bei Parkinson-Patient:innen unsicher.^{140,143} Hinweise auf Ungleichgewichte im Neurotransmittersystem deuten auf eine entscheidende Rolle hin.¹⁴¹ Eine Studie an Ratten zeigt, dass Dysbalancen im Dopamin- und Serotoninsystem in Hirnregionen wie dem Striatum ängstliches Verhalten hervorrufen können.¹⁴⁴

Bei Parkinson-Patient:innen korrelierten Angstsymptome mit einer reduzierten Dopamin-Aufnahme im Nucleus caudatus¹⁴⁵ und im Striatum,^{141,146} begleitet von einer verringerten Homovanillinsäure-Konzentration im Liquor cerebrospinalis.¹⁴⁶ Neben Dopamin spielen auch Veränderungen anderer Neurotransmitter wie Serotonin und Noradrenalin eine Rolle.¹⁴¹ Das

Zusammenspiel von veränderten Neurotransmitterbahnen und die Degeneration subkortikaler Kerne in den Basalganglien-Frontallappen-Schaltkreisen scheinen essentiell zu sein, dies untermauern jüngste Konnektivitätsstudien.^{147,148}

Bildgebende Studien (bspw. PET, SPECT) legen nahe, dass das Striatum, Dopamin- und Serotoninbahnen sowie Unterfunktionen bzw. Neurodegenerationen in Hirnregionen wie bspw. der Amygdala, dem anterioren cingulären Kortex, dem ventrolateralen präfrontalen Kortex und dem orbitofrontalen Kortex zur Angst bei der Parkinson-Krankheit beitragen könnten.¹⁴⁹⁻¹⁵⁴

2.3. Therapiemöglichkeiten der Parkinson-Krankheit

Es sind eine Vielzahl an therapeutischen Möglichkeiten bekannt, dabei richtet sich Therapieform und -ziel nach dem individuellen Krankheitsstadium und der Symptomatik des Patienten oder der Patientin.¹⁵⁵ Die vorrangigen medikamentösen Ansätze umfassen die Verwendung von Levodopa (L-Dopa), das Prodrug des Neurotransmitters Dopamin, in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer wie bspw. Carbidopa, zur Verhinderung des peripheren Abbaus von L-Dopa. Zusätzlich kann die Therapie mit Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmern (bspw. Selegilin), COMT-Inhibitoren (bspw. Entacapon), NMDA-Antagonisten (bspw. Amantadin) oder Anticholinergika ergänzt werden.⁵⁰ Es ist jedoch zu bedenken, dass eine langjährige Einnahme von L-Dopa Spätkomplikationen nach sich ziehen kann. Besonders relevant sind Dyskinesien und Wirkungsschwankungen mit ON-OFF-Phänomenen, die für die Patient:innen sehr belastend sein können.¹⁵⁶

Neben medikamentösen Therapien stehen auch invasive Behandlungsmöglichkeiten bei der Parkinson-Krankheit zur Verfügung. Hierzu zählen vor allem die Implantation eines L-Dopa-Pumpensystems in das Jejunum,¹⁵⁷ die Anwendung einer subkutanen Apomorphin-Pumpe¹⁵⁸ oder ein neurochirurgischer Eingriff, die THS.^{159,160} Insbesondere Letztere hat sich in den vergangenen Jahren als sehr effektiv erwiesen.^{159,161} Auf diese werde ich im Folgenden noch genauer eingehen.

2.4. Tiefe Hirnstimulation und Auswirkungen auf die Angstsymptomatik

Die THS ist eine bewährte chirurgische Therapie für die fortgeschrittene Parkinson-Krankheit.^{162,163} Sie reguliert die abnormale neuronale Aktivität in den Basalganglien, indem sie selektiv neuronale Verbindungen stimuliert oder hemmt.¹⁶⁴ Zudem wird diskutiert, ob die THS die Freisetzung von Neurotransmittern an Synapsen beeinflusst.¹⁶⁵ Des Weiteren besteht

die „Disruptionshypothese“, bei der eine Studie darlegte, dass die THS den abnormalen Informationsfluss in der Basalganglienschleife hemmt, indem Ein- und Ausgangssignale im stimulierten Kernbereich dissoziiert werden.¹⁶⁶

Die Indikationsprüfung erfolgt interdisziplinär durch ärztliche und psychologische Fachkräfte, sowie gegebenenfalls weiteren Expert:innen.¹⁶⁷

Intraoperativ wird nach Anbringung eines stereotaktischen Rings eine Computertomographie (CT) gefahren und die Bilder werden mit denen der präoperativen Magnetresonanztomographie (MRT) zur millimetergenauen Elektrodenpositionierung verglichen und fusioniert.^{168,169} Über Bohrlöcher in der Schädeldecke werden THS-Elektroden in das zu stimulierende Kerngebiet implantiert.¹⁷⁰ Meistens wird eine bilaterale Stimulation vollzogen, jedoch kann auch in manchen Fällen bei stark asymmetrischer Symptomausprägung eine unilaterale Stimulation erfolgen.^{162,171} Die THS-Operation kann sowohl unter Vollnarkose, welche jedoch Risiken birgt, als auch in lokaler Anästhesie durchgeführt werden.^{168,172} Letztere bietet die Möglichkeit der intraoperativen Lage- und Symptomkontrolle durch Mikroelektrodenaufzeichnung (MER).¹⁶⁹ Die Elektrode wird subkutan mit einem implantierbaren programmierbaren Pulsgenerator (IPG) verbunden, welcher auf Brusthöhe (zirka 1 Zentimeter unterhalb der Clavicula) eingesetzt wird.^{170,173} Zur individuellen Programmeinstellung werden die Stimulationsparameter Impedanz, Amplitude, Frequenz und Impulsbreite postoperativ überprüft und angepasst.¹⁶²

Im Kontext der Parkinson-Krankheit sind die Haupt-Stimulationsziele der Nucleus subthalamicus (STN), dieser bevorzugt, und der Globus pallidus internus (GPi), während die Verwendung des Nucleus ventralis intermedius (VIM) im Thalamus an Relevanz abgenommen hat.¹⁶² Selten wird der VIM noch bei Tremordominanz als Stimulationsziel ausgewählt.¹⁶⁹ Eine Metaanalyse ergab keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen STN- und GPi-Stimulation bezüglich motorischer Symptome und der ADL, jedoch konnte man feststellen, dass die STN-THS die postoperative Medikamenteneinnahme stärker senken konnte und nach der GPi-THS eine erhöhte Reduktion der psychiatrischen Symptome zu verzeichnen war.¹⁷⁴ Zur Diskussion steht auch ein weiteres Stimulationsziel, der Nucleus pedunculopontinus (PPN), die Studienlage ist aber noch uneindeutig.¹⁷⁵ Man geht davon aus, dass eine PPN-THS den Gang verbessern kann und Stürze reduziert,¹⁷⁶ sowie auch eine positive Wirkung auf die Schlaffunktion und Kognition ausübt.¹⁷⁷ Eine Studie verdeutlichte die Wichtigkeit der genauen Elektrodenpositionierung, da nur die Stimulation des posterioren PPN in einem Mäusemodell den Gang leicht verbesserte, die des anterioren PPN jedoch schweres Freezing und eine Gangbildverschlechterung erzeugte.¹⁷⁸

Trotz nachgewiesener Linderung motorischer und nicht-motorischer Symptome sowie eine Verbesserung der Lebensqualität von Parkinson-Patient:innen,^{163,179-182} kann die THS den zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozess nicht aufhalten.¹⁶² Langzeitstudien zeigen,

dass trotz anfänglicher positiver Effekte der THS-Behandlung im Zeitverlauf eine Verschlechterung der Symptome eintritt.¹⁸³

Als Komplikationen fürchtet man vorwiegend intrakranielle Blutungen und Infektionen.¹⁷⁰ Eine zu starke postoperative Medikamentensenkung kann auch ein nicht-motorisches Dopamin-Entzugssyndrom mit neuropsychiatrischen Symptomen wie Apathie und Depression hervorrufen.¹⁸⁴

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind notwendig, um sowohl eine Über- als auch Unterfunktion der Stimulation zu vermeiden und eine optimale Symptomeinstellung zu erreichen.

Abbildung 2: Haupt-Stimulationsziele der Tiefen Hirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit

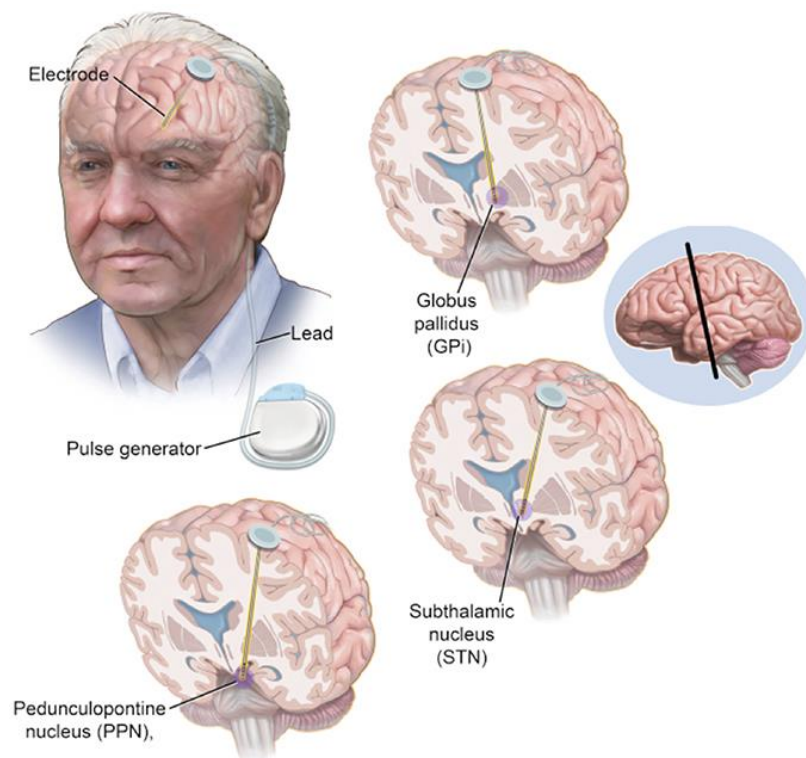


Abbildung wurde mit Genehmigung übernommen aus: Hickey P and Stacy M (2016) Deep Brain Stimulation: A Paradigm Shifting Approach to Treat Parkinson's Disease. *Front. Neurosci.* 10:173. doi: 10.3389/fnins.2016.00173¹⁸⁵

Die Forschungsergebnisse zur Wirkung der THS auf Angstsymptome sind in der Literatur uneinheitlich.¹⁸⁶ Einige Studien berichten von einer Verringerung der Angstsymptome nach STN-THS,¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ darunter auch Klasse-I-Daten.¹⁹¹ Jedoch gibt es ebenso Quellen, die keine

Veränderung^{192,193} oder sogar eine mögliche Zunahme der Angstsymptomatik als Reaktion auf die THS beschreiben.^{184,194}

Des Weiteren gibt es Unterschiede zwischen kurzfristigen und langfristigen Effekten der THS auf Angstsymptome. Kurzfristige Verbesserungen der Angstsymptome, beispielsweise nach 6 Monaten werden beschrieben,^{191,195} während dieser Effekt langfristig möglicherweise abklingen kann.^{189,196}

Die Varianz der Ergebnisse wird unter anderem auf die Unterschiede in den verwendeten Bewertungsskalen für Angstsymptome zurückgeführt.¹⁹⁷ Ein Review zeigt, dass 10 verschiedene Skalen zur Erhebung von Angstsymptomen verwendet wurden, was einen direkten Vergleich der Studien erschwert.¹⁸⁹ Zusätzlich gestaltet sich die klare Trennung der Angstsymptome von den Symptomen der Parkinson-Krankheit oft schwierig, was die Interpretation der Ergebnisse komplexer macht.¹⁹⁷

Die Positionen der Stimulationselektroden scheinen ebenfalls einen Einfluss auf die Angstsymptomatik zu haben, da die Platzierung in der ventralen Region des STN zu einer stärkeren Reduktion von Angstsymptomen führt.¹⁹⁵

2.5. Vergleich Auswirkungen der Parkinson-Therapien auf die Angstsymptomatik

2.5.1. Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus versus beste medikamentöse Therapie

In einer Quelle wurde festgestellt, dass die Angstsymptome, die mithilfe des BAI gemessen wurden, 6 Monate nach einer STN-THS signifikant verbessert wurden, wohingegen die Parkinson-Patient:innen in der Vergleichsgruppe, die die bestmögliche medikamentöse Behandlung erhielten, keine Veränderung in ihrer Angstsymptomatik aufwiesen.¹⁹¹

Eine weitere Parkinson-Studie verglich 31 Patient:innen, die sich einer STN-THS unterzogen hatten, mit einer Kontrollgruppe aus 31 Patient:innen, die die bestmögliche medikamentöse Behandlung erhielten, auf ihre Veränderungen in der Angstsymptomatik.¹⁹⁸ Die Datenerhebung erfolgte mithilfe der HAM-A und des State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Die Ergebnisse zeigten, dass die STN-THS-Gruppe im Vergleich zur Medikationsgruppe eine kurzfristige Verbesserung der Angstsymptome zum Zeitpunkt 5 Wochen und 2 Monate

postoperativ aufwies. Allerdings hielt dieser Effekt nicht langfristig an und verschlechterte sich im späteren Verlauf wieder.

2.5.2. Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus versus subkutane Apomorphin-Therapie versus intrajeunale Levodopa-Infusion

Die EuroInf-Studie untersuchte die Wirkung der APO-Therapie und der ILJI-Therapie auf Veränderungen der NMS bei Parkinson-Patient:innen.¹⁹⁹ Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass beide Pumpensysteme positive Effekte auf die NMS, einschließlich der Angstsymptomatik, aufwiesen. Es zeigten sich in der Arbeit jedoch nur kleine Effektgrößen in der NMSS-Domäne Stimmung/Kognition mit 0.30 bei der ILJI und mit 0.49 bei der APO-Therapie.

Die nachfolgende EuroInf-Studie 2 erweiterte den Vergleich, indem sie auch die STN-THS miteinbezog.¹⁶⁰ Hier kam es zu der Erkenntnis, dass alle drei invasive Therapieformen positive Effekte auf die Angstsymptomatik zeigten, was anhand der entsprechenden Unterdomänen der NMSS ermittelt wurde. Hier zeigten sich im Vergleich in der NMSS-Domäne Stimmung/Kognition für die STN-THS eine kleine Effektgröße von 0.21 und für die APO-Therapie mit 0.46, jedoch eine mittlere Effektgröße bei der ILJI von 0.50.

Zusätzlich beschreibt eine separate Arbeit, dass die Verabreichung von Levodopa im Vergleich zur THS signifikant wirksamer in der Reduktion von Angstsymptomen sein soll.^{200,201}

2.6. Fragestellungen und Ziele dieser Dissertation

Zusammenfassend spielt Angst also als eines der relevanten neuropsychiatrischen Symptome bei der Parkinson-Krankheit eine entscheidende Rolle und kann die Lebensqualität der Patient:innen erheblich einschränken.^{111,113} In der medizinischen Praxis konnte die STN-THS als eine sichere und wirksame Therapieoption für die Parkinson-Krankheit identifiziert werden,¹⁶² jedoch gibt es noch Unstimmigkeiten über die Auswirkungen auf die Angstsymptomatik.¹⁸⁶

Aus diesem Grund ist es von großer Relevanz, genauer zu analysieren, welchen Einfluss die STN-THS bei der Parkinson-Krankheit auf die Angstsymptome hat und ob auch Parkinson-Patient:innen mit klinisch relevanten Angstsymptomen von einer STN-THS profitieren.

Die Fragestellungen dieser Dissertation lauten:

- Profitieren Parkinson-Patient:innen mit präoperativer Angstsymptomatik von einer STN-THS?
- Ist es möglich, eine Veränderung der Angstsymptomatik bei Parkinson-Patient:innen, die sich einer STN-THS unterziehen, prognostizieren zu können? Anders formuliert: Lassen sich zu Studienbeginn klinische Prädiktoren ausmachen, die die Angstsymptomatik postoperativ bei der Parkinson-Krankheit vorhersagen können?
- Hat eine Veränderung der Angstsymptomatik bei der Parkinson-Krankheit auch einen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen?

Daraus ergeben sich folgende Hypothesen, die untersucht werden:

- Parkinson-Patient:innen mit präoperativen Angstsymptomen erfahren nach der STN-THS eine Verbesserung der Angstsymptome
- Es gibt präoperative Prädiktoren, welche bei Parkinson-Patient:innen, die Veränderung der Angstsymptomatik postoperativ vorhersagen können
- Eine Verbesserung der Angstsymptomatik nach STN-THS bei Parkinson-Patient:innen korreliert mit einer Verbesserung der Lebensqualität

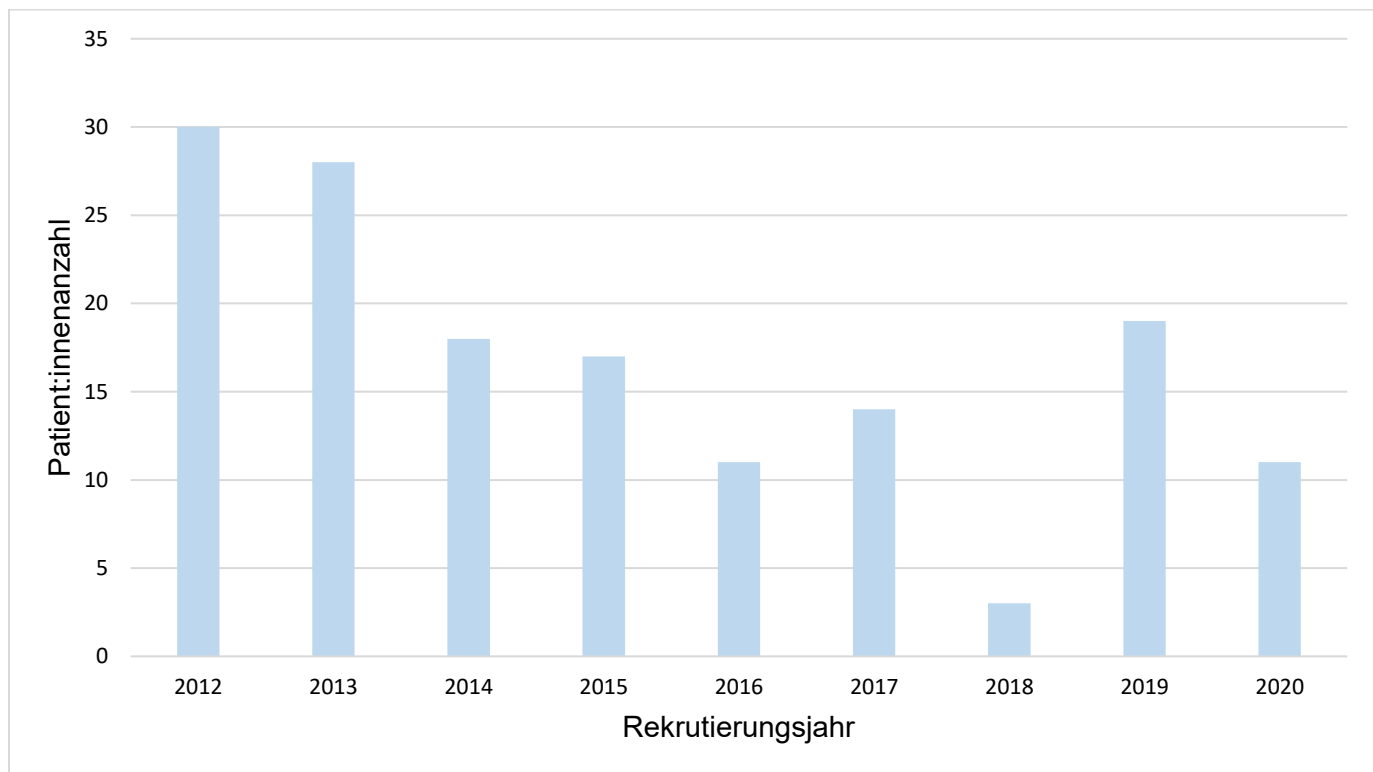
3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und ethische Genehmigung

Wir untersuchten in dieser prospektiven, offenen, multizentrischen Studie Parkinson-Patient:innen, die sich einer STN-THS unterzogen, mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten.²⁰²

Geeignete Patient:innen wurden zwischen dem 08.02.2012 und dem 28.09.2020, nach Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung, in die Studie aufgenommen. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von lokalen Ethikkommissionen genehmigt (Deutsches Register für klinische Studien: DRKS00006735, Köln Studien-Nr.: 12-145; Marburg Studien-Nr.: 155/17, UK: National Research Ethics Service Southeast London REC3-10/H0808/141, 000010084).

Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung Rekrutierungsjahr



3.2. Studienteilnehmende

Es wurden männliche und weibliche Parkinson-Patient:innen in die Studie eingeschlossen, welche anhand der Kriterien der “UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank“ mit einer Parkinson-Krankheit diagnostiziert wurden.⁴⁹ Die Patient:innen wurden gemäß den Leitlinien der “International PD and Movement Disorders Society“ für eine STN-THS ausgewählt und sie mussten ein ausreichendes Ansprechen auf Levodopa aufweisen (> 30 % Verbesserung auf der UPDRS-III).²⁰³

Präoperativ wurde eine ausführliche THS-Indikationsprüfung durch Neuropsycholog: innen durchgeführt, welche klinisch relevante kognitive Beeinträchtigungen sowie neuropsychiatrische Erkrankungen einschließlich DSM-5- oder ICD-10-kodierter Störungen überprüften. Parkinson-Patient:innen mit einer begleitenden schweren neuropsychiatrischen und/ oder neurologischen Erkrankung wurden nicht in die Studie aufgenommen. Als weitere Ausschlusskriterien für die Studie galten etwaige Unregelmäßigkeiten im MRT wie bspw. einer Ischämie oder einer zerebelläre Atrophie, frühere Operationen am Kopf, das Vorliegen

lebensbedrohlicher Krankheiten sowie Hör- und Sehstörungen, welche die Patient:innen-Befragung einschränken könnten.

Abbildung 4: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmenden

Einschluss- kriterien	Patient:innen mit der Diagnose einer Parkinson-Krankheit nach den British Brain Bank Kriterien
	Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung der Studienteilnehmenden

Ausschluss- kriterien	Nicht-Geschäftsfähige, Minderjährige sowie Personen, die auf gerichtlicher oder behördlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind
	Patient:innen, die an einer anderen klinisch relevanten neurologischen Erkrankung neben der Parkinson-Krankheit leiden
	Unregelmäßigkeiten im MRT wie beispielsweise ein ischämischer oder hämorrhagischer Infarkt sowie einer zerebellären Atrophie
	Vorhergegangene Kopf-Operationen
	Vorliegen lebensbedrohlicher Krankheiten
	Hör- oder Sehstörungen, welche eine Einschränkung für die Befragung darstellen könnten
	Schwere psychiatrische Erkrankungen

3.3. Klinische Bewertung

Die klinische Datenerhebung wurde zum präoperativen Zeitpunkt unter der derzeitigen medikamentösen Therapie (Med-ON) und bei der Bewertung 6 Monate nach der STN-THS unter Medikation und Stimulation des STN (Med-ON/Stim-ON) durchgeführt.

Der Med-OFF-Zustand (keine Wirksamkeit der Parkinson-Medikamente) wird laut Studien bei einer zuletzt zurückliegenden Einnahme der Parkinson-Medikamente von mindestens 12 Stunden beschrieben.²⁰⁴ Der Med-ON-Zustand wird etwa 30–60 Minuten nach einer Parkinson-Medikamenteneinnahme erreicht oder mit einer Verbesserung des UPDRS-III von mindestens 15 % im Vergleich zu Med-OFF beschrieben.^{204,205}

Der Zeitpunkt unserer klinischen Untersuchung ist nach mindestens 30 Minuten nach Medikamenteneinnahme gewählt worden, damit sich die zu untersuchende Person im Med-ON-Zustand befindet.²⁰⁵

Folgende Instrumente zur Datenerhebung wurden in den deutschsprachigen Versionen verwendet:

3.3.1. Instrumente zu Erhebung motorischer Symptome

Zur Erhebung der motorischen Symptome wurden präoperativ im Rahmen der Levodopa-Belastungstestung der UPDRS-III²⁰⁶ und postoperativ entweder die UPDRS-III (insgesamt bei 104 Patient:innen) oder die SCOPA-M²⁰⁷ verwendet (insgesamt bei 47 Patient:innen).

(1) Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III (UPDRS-III)

Die UPDRS-III (motorische Untersuchung) ist eine Unterskala der UPDRS, die die motorischen Items 18–31 beschreibt. Hierzu zählen die Beurteilung von Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhetremor, Aktions- oder Haltungstremor der Hände, Rigidität, Fingerklopfen, Handbewegungen, rasch wechselnde Bewegungen der Hände, Beweglichkeit der Beine, Aufstehen vom Stuhl, Haltung, Gang, Haltungsstabilität und die Einschätzung von Bradykinese und Hypokinese. Jedes Item kann mit 0 (normal) bis 4 Punkten (maximale Ausprägung des Symptoms) bewertet werden. Das ergibt eine zu erreichende Gesamtpunktzahl von mindestens 0 bis maximal 108 Punkten.

(2) Scales for Outcome in Parkinson's Disease- Motor (SCOPA-M)

Der SCOPA-M ist eine kompakte und valide Skala zur Beurteilung der motorischen Funktion bei Parkinson-Patient:innen und gliedert sich in drei Unterabschnitte. Die Beantwortung aller Items erfolgt auf einer Skala von 0 (keine Ausprägung) bis 3 (maximale Ausprägung).

- A) Die motorische Bewertung besteht aus 10 Items und kann eine Punktzahl von 0 (keine motorischen Einschränkungen) bis 42 (maximale motorische Einschränkungen) erreichen.
- B) Die Kategorie der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) beinhaltet 7 Items, welche mögliche Einschränkungen der Parkinson-Patient:innen beim Sprechen, Essen, Ankleiden, Gehen, Schreiben, Ausführen der körperlichen Hygiene oder bei einem Positionswechsel wie bspw. Drehen im Bett beschreibt. Mit insgesamt 0 (keine

Beeinträchtigung bei ADL) bis 21 Punkten (maximale Beeinträchtigung bei ADL) wird die Skala bewertet.

- C) Die letzte Kategorie beschreibt mögliche motorische Komplikationen mit insgesamt 4 Items, wobei 2 Items das Vorhandensein und den Schweregrad von Dyskinesien und 2 weitere Items das Vorhandensein und den Schweregrad von motorischen Fluktuationen beschreiben. Hier reicht die Punktzahl von 0 (keine motorischen Komplikationen) bis 12 (maximale motorische Komplikationen).

Die SCOPA-M wurde nach dem UPDRS-III entwickelt, da sie deutlich schneller zu erheben ist²⁰⁸ und dadurch auch häufig bei Studien zur motorischen Untersuchung bei Parkinson-Patient:innen erhoben wird.^{209,210} Die Skalen stehen in starken Zusammenhang zueinander. Um die Dateninterpretation zu vereinfachen, haben wir uns für die Darstellung der motorischen Untersuchungen als UPDRS-III entschieden, unter Verwendung bereits veröffentlichten etablierten Umrechnungsmethoden aus dem SCOPA-M in den UPDRS-III und andersherum.²⁰⁸

3.3.2. Instrumente zur Erhebung nicht-motorischer Symptome

(1) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Der Fokus der Studie lag auf der Angst-Subskala (HADS-A) der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).²¹¹ Die HADS ist eine Skala zur Selbsteinschätzung ängstlicher und depressiver Symptome über die vergangenen 7 Tage. Sie besteht aus insgesamt 14 Items. Je 7 Items gehören zur Subskala für Angst und zur Subskala für Depression; sie werden abwechselnd abgefragt. Zu jeder Frage gibt es 4 Antwortmöglichkeiten, wobei die Bewertung von 0 bis maximal 3 Punkten reicht. Je höher die Bewertung, desto stärker wird der Schweregrad der Symptome angegeben. Daraus ergeben sich Gesamtwerte für die jeweiligen Subskalen HADS-A (Angst) und HADS-D (Depression) von 0 (keine Angst/Depression) bis 21 Punkten (maximale Angst/Depression) sowie ein Gesamtskalenwert für die HADS von 0 bis 42 Punkten. Die HADS wird häufig für die Beurteilung von Angst- und Depressionssymptomen bei Parkinson-Patient:innen angewendet.^{125,212,213}

Studien zeigen, dass für HADS-A, HADS-D und HADS-Total unterschiedliche Cut-off-Werte verwendet werden.²¹⁴ Laut den Herausgebern der HADS-Skala, Zigmond und Snaith (1983), werden für die Subskalen HADS-A und HADS-D folgende Cut-off-Werte empfohlen: Werte von ≤ 7 Punkten werden als unauffällig (non-cases), Werte von ≥ 8 Punkten als auffällig eingestuft. In dieser Gruppe können Cut-offs von 8–10 Punkten als zweifelhafte Fälle (“doubtful cases”)

und Werte von ≥ 11 Punkten als definitive Fälle ("definite cases") unterschieden werden.²¹¹ In einer Literaturrecherche zur Validierung der HADS wurde ein optimales Verhältnis der Sensitivität und der Spezifität von jeweils 0.8 für beide Subskalen bei einem Cut-off Wert von ≥ 8 Punkten identifiziert.²¹⁴ In unserer Studie wurden Berechnungen für Cut-off-Werte ≥ 8 Punkten durchgeführt.

(2) Non-Motor Symptom Scale (NMSS)

Das Vorhandensein und der Schweregrad der NMS wurden mit der NMSS²¹⁵ bewertet, die häufig bei Parkinson-Patient:innen angewendet wird.^{216,217} Diese Skala enthält insgesamt 30 Items, die in 9 Bereiche aufgelistet sind, wobei diese eine unterschiedliche Anzahl an Fragen haben. Die Bereiche sind durchnummeriert mit 1. Kardiovaskulär, einschließlich Stürze (2 Fragen enthalten) 2. Schlaf / Müdigkeit (4 Fragen enthalten) 3. Stimmung/ Kognition (6 Fragen enthalten) 4. Wahrnehmungsprobleme / Halluzinationen (3 Fragen enthalten) 5. Aufmerksamkeit / Gedächtnis (3 Fragen enthalten) 6. Gastrointestinaler Trakt (3 Fragen enthalten) 7. Miktion (3 Fragen enthalten) 8. Sexualfunktion (2 Fragen enthalten) 9. Verschiedenes (4 Fragen enthalten, bestehend aus Schmerzwahrnehmung, Geruchs- und Geschmacksveränderungen, aktuellen Gewichtsveränderungen und Schwitzen). Für jede Einzelfrage wird die Ausprägung mit einer Bewertung von 0–3 (0: keine Ausprägung; 1: leicht, das Symptom ist vorhanden, aber die befragte Person empfindet wenig oder keine Einschränkungen; 2: mäßige Ausprägung; 3: schwere Ausprägung) sowie die Häufigkeit des Symptoms mit einer Bewertung von 1 bis 4 (1: selten, Symptom tritt $< 1\times$ pro Woche auf; 2: gelegentlich, das Symptom tritt $1\times$ pro Woche auf; 3: häufig, das Symptom tritt mehrfach in der Woche auf; 4: sehr häufig, das Symptom tritt täglich oder ständig auf) bewertet. Schließlich wird der Wert der Ausprägung mit dem Wert der Häufigkeit multipliziert und ergibt die Endpunktzahl des Items.

Die Gesamtpunktzahl kann zwischen 0 Punkten (keine Ausprägung der nicht-motorischen Symptome) und 360 Punkten (maximale Ausprägung der nicht-motorischen Symptome) liegen.

(3) Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8)

Zur Untersuchung der Lebensqualität der Parkinson-Patient:innen, haben wir uns für den Selbstauskunfts-Fragebogen PD-Questionnaire-8 (PDQ-8) zur Datenerhebung entschieden.^{218,219} Die 8-Item-Version des Fragebogens ist eine verkürzte Fassung des 39-Item Fragebogens (PDQ-39). Der PDQ-8 beinhaltet jeweils eine Frage aus jedem der 8 Bereiche des PDQ-39. In der Auswahl der Items wurde dasjenige aus dem PDQ-39 genommen, basierend auf seiner starken Korrelation mit dem Gesamtwert des entsprechenden Bereichs. Falls mehrere Items eine vergleichbare Korrelation aufwiesen, wurde dasjenige bevorzugt, das von den befragten Patient:innen die höchste Ausfüllquote aufwies. Die Kategorien sind Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, emotionales Wohlbefinden, Stigmatisierung, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliches Unbehagen. Die Fragen können von 0 bis 4 Punkten bewertet werden (0: nie, 1: gelegentlich, 2: manchmal, 3: häufig, 4: immer oder kann ich überhaupt nicht), wodurch sich eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 32 ergibt. Je höher der Wert, desto stärker ist die Einschränkung der Lebensqualität für die befragte Person. Des Weiteren kann der PDQ-8-Summary Index (SI) angegeben werden, indem man die Gesamtpunktzahl durch 0.32 geteilt wird. Dieser Wert kann von 0 (keine Beeinträchtigung der Lebensqualität) bis 100 (maximale Beeinträchtigung der Lebensqualität) reichen.²²⁰

3.3.3. Levodopaäquivalenztagesdosis (LEDD)

Die Gesamtdosis der täglich einzunehmenden Parkinson-Medikamente kann anhand der Levodopaäquivalenztagesdosis (LEDD) miteinander verglichen werden. Hierfür wird anhand von standardisierten Umrechnungstabellen eine Levodopaäquivalenztagesdosis (LED) für jedes einzelne Parkinson-Medikament berechnet, welche dann zusammenaddiert werden und die LEDD ergeben.^{221,222} Als Referenz gelten 100mg Levodopa.²²² Die LEDD wurde nach der Methode von Jost et al. berechnet.²²²

3.4. Statistische Auswertung

In unserer Studie untersuchten wir eine Gesamtkohorte von Parkinson-Patient:innen, die sich einer STN-THS unterzogen haben. Wir haben eine Untergruppe identifiziert, bei denen klinisch relevante Angstsymptome erkannt wurden (definiert als HADS-A ≥ 8). Diese Untergruppe wurde im weiteren Verlauf als Angst-Kohorte bezeichnet.

Die Normalverteilung der Testergebnisse wurde mit der Shapiro-Wilk-Methode überprüft. Für die Analyse von Veränderungen bei der 6-monatigen Nachuntersuchung, verwendeten wir entweder den Wilcoxon Signed-Rank-Test oder gepaarte t-Tests, je nachdem, ob die Annahmen für parametrische Tests erfüllt waren. Wir führten eine Korrektur für Mehrfachvergleiche mit der Bonferroni-Methode durch und berichteten bereinigte p-Werte bei einer Signifikanzschwelle von 0.05. Die relative Veränderung vom Ausgangswert bis zur Nachbeobachtung wurde anhand der Formel $[(\text{Mittelwert Studienbeginn} - \text{Mittelwert 6-monatige Nachuntersuchung}) / \text{Mittelwert Studienbeginn} \times 100]$ berechnet. Die Effektgröße wurde mithilfe von Cohen's d quantifiziert.²²³ Eine Effektgröße von "klein" wurde für Werte zwischen 0.20 und 0.49 angenommen, "moderat" für Werte zwischen 0.50 und 0.79 und "groß" für Werte von ≥ 0.80 .

Die Identifizierung von "Angst-Respondern" erfolgte gemäß einer zuvor beschriebenen Methode.²²⁴ Anhand eines festgelegten Schwellenwerts von $\frac{1}{2}$ -SD des HADS-Basiswerts, wurden Patient:innen, die eine klinisch relevante Verbesserung der Angst postoperativ zeigten, definiert.²²⁵ Patient:innen, die hingegen diese Verbesserung nicht erreichten, wurden als "Angst-Non-Responder" kategorisiert. In die Untergruppe der „Angst-Non-Responder“ fielen sowohl Patient:innen, bei denen sich eine Verschlechterung der Angstsymptome zeigte sowie keinerlei signifikante Veränderungen.

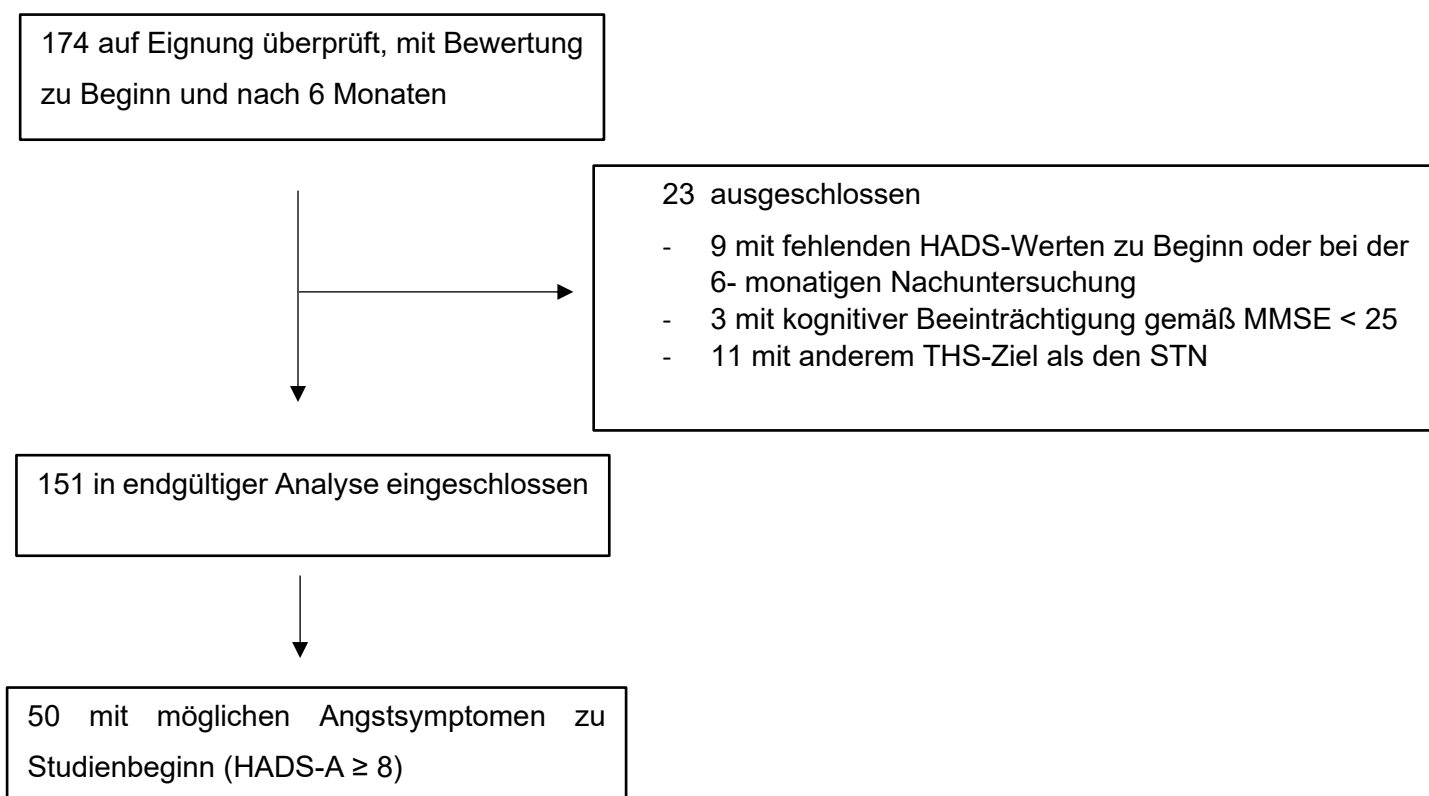
Anschließend untersuchten wir die Zusammenhänge zwischen den Veränderungswerten des HADS-A (Ausgangswert - 6-monatige Nachuntersuchung) und den präoperativen demografischen und klinischen Parametern mithilfe der Spearman-Korrelationen. Die Korrelationen wurden entsprechend der Stärke der Zusammenhänge kategorisiert, wobei Werte von 0.00 bis 0.19 als "sehr schwach", 0.20 bis 0.39 als "schwach", 0.40 bis 0.59 als "mäßig", 0.60 bis 0.79 als "stark" und 0.80 bis 1.00 als "sehr stark" eingestuft wurden.²²⁶ Um klinische Prädiktoren für Angst 6 Monaten nach STN-THS zu identifizieren, führten wir einfach univariate Regressionen durch und nahmen als Kandidatenprädiktoren diejenigen Variablen auf, die in den Korrelationsanalysen einen lockeren Schwellenwert von $p < 0.20$ erreichten.^{227,228} Hiernach wurden signifikante Prädiktoren, die in den einfach univariaten Regressionsanalysen identifiziert wurden, als mögliche Prädiktoren in eine schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse aufgenommen, wobei die Multikollinearität durch Überprüfung der Interkorrelationen zwischen den signifikanten Prädiktorvariablen in der einfachen linearen Regression ($r < 0.6$) berücksichtigt wurde.

Für die statistischen Analysen nutzten wir das Programm "Statistical Package for Social Science" (SPSS-Version 28.0 für Mac)

4. Ergebnisse

Im Folgenden erläutere ich kurz den Vorgang unserer Patient:innenrekrutierung und zeige die allgemeinen Prävalenzangaben für die Gesamtkohorte sowie für die Angst-Kohorte auf. Danach gehe ich erst näher auf die Angst-Kohorte ein, bevor ich zum Schluss die Gesamtkohorte betrachte. Insgesamt wurden 174 Parkinson-Patient:innen, die sich zwischen Februar 2012 und September 2020 einer THS unterzogen, auf Eignung für den Einschluss in unsere Studie überprüft. 11 Patient:innen haben wir im Vorhinein ausgeschlossen, da das Kerngebiet der THS außerhalb des STN lag. Weitere 3 Patient:innen hatten eine auffällige MMSE (Mini-Mental-Status-Examination) mit Werten von < 25 , woraufhin sie ebenfalls aus der Studie herausgenommen wurden. Von den verbliebenen Patient:innen hatten 151 (60.9 % männlich) ausreichende klinische Daten für eine endgültige Analyse, nachdem sie eine STN-THS erhalten hatten.

Abbildung 5: Flussdiagramm zur Rekrutierung und Datenerfassung



Abkürzungen: HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; MMSE = Mini Mental Status Examination; STN = Nucleus subthalamicus; THS = Tiefe Hirnstimulation

Das Durchschnittsalter der Patient:innen zu Beginn der Studie betrug 61.5 Jahre ($\pm$ 8.7), und die durchschnittliche Erkrankungszeit betrug 10.4 Jahre ($\pm$ 4.7). Von den eingeschlossenen Patient:innen in der Gesamtkohorte sind 60.9 % männlich und 39.1 % weiblich. Details sind in Tabelle 5 zu sehen.

50 Patient:innen erreichten einen HADS-A-Wert $\geq$ 8 bei Baseline (54 % männlich). Details sind in Tabelle 5 zu sehen.

Tabelle 5: Übersicht Patient:innencharakteristika Gesamtkohorte

	Gesamt			Männer			Frauen		
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
Alter bei Baseline-Untersuchung	151	61.5 (8.7)		92	61.0 (8.8)		59	62.4 (8.5)	
Alter bei Diagnosestellung	151	51.1 (8.3)		92	51.3 (8.1)		59	50.9 (8.5)	
Erkrankungszeit	151	10.4 (4.7)		92	9.7 (4.2)		59	11.5 (5.2)	
HADS-A $\geq$ 8 bei Baseline	50			27			23		

Abkürzungen: HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale- Anxiety subscale; MW = Mittelwert; n = number; SD = standard deviation

50 der in die Studie eingeschlossenen Patient:innen (54 % männlich) wurden in die Angst-Kohorte aufgenommen, da sie zu Studienbeginn einen Wert von $\geq$ 8 auf der HADS-A-Skala erreichten. Ihr Durchschnittsalter zu Beginn der Studie betrug 63.1 Jahre ($\pm$ 8.3), und die durchschnittliche Erkrankungszeit lag bei 10.4 Jahren ($\pm$ 4.5). Details sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht Patient:innencharakteristika Angst-Kohorte mit HADS-A ≥ 8 bei Baseline

	Gesamt			Männer			Frauen		
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
Alter bei Baseline-Untersuchung	50	63.1 (8.3)		27	61.5 (9.2)		23	65.1 (6.9)	
Alter bei Diagnosestellung	50	52.6 (8.2)		27	51.5 (9.1)		23	54.0 (7.0)	
Erkrankungszeit	50	10.4 (4.5)		27	10.1 (4.2)		23	10.8 (4.9)	

Abkürzungen: MW = Mittelwert; n = number; SD = standard deviation

4.1. Angst-Kohorte: Klinische Parameter zu Studienbeginn und bei 6-monatiger Nachuntersuchung

Die Ergebnisse zeigen eine generelle Verbesserung aller Hauptparameter von den Ausgangswerten bis zur postoperativen Untersuchung nach 6 Monaten, wie in Tabelle 7 zu erkennen. Die einzige nicht signifikante Verbesserung war die LEDD-DA.

Die Effektgröße (mit Cohen's d) war "groß" für den HADS-Gesamt, HADS-A, NMSS-Gesamt, SCOPA-M motorische Komplikationen und der Gesamt-LEDD. Für HADS-D, PDQ-8-SI, UPDRS III, SCOPA-M ADL wurde die Effektgröße als "moderat" eingestuft, wohingegen eine "kleine" Effektgröße für die LEDD-DA zu verzeichnen war.

Die Schwelle für eine klinisch bedeutsame Veränderung im HADS-A wurde bei 1.8 Punkten festgelegt, gemäß der $\frac{1}{2}$ -SD des HADS-A zum Ausgangszeitpunkt bei der Gesamtpopulation. Bei 80 % (40/50) der Patient:innen konnte eine klinisch relevante Verbesserung der HADS-A festgestellt werden, bei 6 % (3/50) der Patient:innen verschlechterten sich die Angstsymptome und bei 14 % (7/50) der Patient:innen ergaben sich keine klinisch relevanten Veränderungen der Angstsymptome.

Es ist zu erwähnen, dass einige Patient:innen während der Studie unter antidepressiver Medikation standen. 5 Patient:innen nahmen zu Beginn der Studie und bei der 6-monatigen Nachuntersuchung ein Antidepressivum ein, ohne Medikations- oder

Dosierungsveränderung. Bei 3 Patient:innen wurde aufgrund einer depressiven Episode zwischen der Erstuntersuchung und der 6-monatigen Nachuntersuchung ein Antidepressivum neu verschrieben. Keine Patient:in erhielt während des Studienzeitraums ein Anxiolytikum (bspw. Benzodiazepine).

Tabelle 7: Angst-Kohorte: Klinische Charakteristika zu Studienbeginn und 6-monatiger Nachuntersuchung

	Studienbeginn			6-monatige Nachuntersuchung			Relative Änderung (%)	Effektgröße	p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD			
HADS-Gesamt	50	17.6	3.9	50	11.8	5.5	33.0	1.22	<0.001
HADS-A	50	10.3	1.7	50	6.1	3.0	40.8	1.72	<0.001
HADS-D	50	7.3	2.9	50	5.7	3.5	21.9	0.50	0.010
NMSS-Gesamt	50	84.4	40.4	50	53.8	30.7	36.3	0.85	<0.001
PDQ-8 SI	50	41.9	17.9	50	31.9	15.0	23.9	0.61	0.001
UPDRS-III	49	31.2	14.9	48	23.4	11.8	25.0	0.58	0.001
SCOPA-M ADL	49	8.4	3.1	50	6.4	3.6	23.8	0.60	0.001
SCOPA-M motorische Komplikationen	49	6.1	2.7	49	3.6	2.4	41.0	0.98	<0.001
Gesamt-LEDD	50	1085.0	534.7	49	595.5	323.5	45.1	1.11	<0.001
LEDD-DA	35	208.5	165.5	22	149.3	185.8	28.4	0.34	>0.999

Wilcoxon signed rank oder t-Tests zur Analyse von Veränderungen der klinischen Charakteristika innerhalb der Gruppe zwischen Studienbeginn und 6-monatiger Nachbeobachtung wurde angewandt, wenn die Kriterien für parametrische Tests erfüllt waren. Signifikante Ergebnisse werden durch fettgedruckte Schrift bei $p < 0.05$ hervorgehoben. Alle p-Werte wurden mit der Bonferroni-Methode für Mehrfachvergleiche korrigiert. Die relative Veränderung vom Ausgangswert bis zur Nachuntersuchung wurde mit der Formel $[(\text{Mittelwert Studienbeginn} - \text{Mittelwert 6-monatige Nachuntersuchung}) / \text{Mittelwert Studienbeginn} \times 100]$ berechnet und wir quantifizierten die Effektgröße mit Cohen's d. Definitionen der Effektgrößen: "klein" (0.20–0.49), "moderat" (0.50–0.79) und "groß" (≥ 0.80).

Abkürzungen: ADL = Activities of daily living; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; LEDD = Levodopa Equivalent Daily Dose; LEDD-DA= LEDD-Dopaminagonisten; MW = Mittelwert; n = number; NMSS = Non-Motor Symptom Scale; PDQ-8 SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8-Summary Index; SCOPA = Scales for Outcome in Parkinson's Disease; SD = standard deviation; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III

4.2. Angst-Kohorte: Korrelationsanalysen

Wir führten eine explorative Analyse durch, um die Spearman-Korrelationswerte zwischen den HADS-A-Veränderungswerten und den klinischen Merkmalen zu Studienbeginn zu untersuchen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Ergänzend sind in Tabelle 9 explorative Korrelationsanalysen der einzelnen NMSS-Domänen zu Studienbeginn mit dem HADS-A-Veränderungswert dargestellt.

Dabei zeigte sich eine "mäßige" Korrelation für den SCOPA-M ADL ($r = 0.45$), wohingegen die Korrelation nur "schwach" für den HADS-Gesamt ($r = 0.31$) und den HADS-A ($r = 0.33$) waren. Wir konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen dem HADS-A-Veränderungswert und den Patient:innencharakteristika wie dem Alter und der Erkrankungszeit, sowie den NMSS-Domänen und der LEDD feststellen.

Außerdem untersuchten wir die Beziehung zwischen dem HADS-A-Veränderungswert mit den Veränderungswerten anderer klinischer Parameter, wobei nur jener für den PDQ-8-SI signifikant war, mit einer "mäßigen" Korrelation ($r = 0.48$; $p < 0.001$).

Tabelle 8: Angst-Kohorte: Korrelationen zwischen klinischen Charakteristika zum Zeitpunkt des Studienbeginns und dem HADS-A-Veränderungswert

	HADS-A-Veränderungswert		
	n	r	p-Wert
Alter	50	-0.09	0.519
Erkrankungszeit	49	-0.19	0.198
HADS-Gesamt	50	0.31	0.027
HADS-A	50	0.33	0.02
HADS-D	50	0.24	0.089
NMSS-Gesamt	50	0.14	0.344
PDQ-8 SI	50	0.12	0.413
UPDRS-III	49	0.24	0.105
SCOPA-M ADL	49	0.45	0.001
SCOPA-M	49	-0.05	0.742
motorische Komplikationen			
Gesamt-LEDD	50	-0.24	0.093
LEDD-DA	35	-0.16	0.355

Berechnung von Spearman-Korrelationen zwischen dem HADS-A-Veränderungswert (Ausgangswert - 6-monatige Nachuntersuchung) und den klinischen Charakteristika zum Studienbeginn (Ausgangswert). Die Stärke der Spearman-Korrelationskoeffizienten ist wie folgt definiert: "schwach" bei $r = 0.20-0.39$, "mäßig" bei $r = 0.40-0.59$, "stark" bei $r = 0.60-0.79$ und "sehr stark" bei $r = 0.80-1.00$.^{217,224}

Signifikante Ergebnisse mit $p < 0.05$ werden in fettgedruckter Schrift hervorgehoben. Positive Korrelationen zeigen an, dass höhere Ausgangswerte mit einer stärkeren postoperativen Verbesserung der Angst verbunden sind.

Abkürzungen: ADL = Aktivitäten des täglichen Lebens; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; LEDD = Levodopa Equivalent Daily Dose; LEDD-DA = LEDD-Dopaminagonisten; n = number; NMSS = Non-Motor Symptom Scale; PDQ-8 SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8-Summary Index; r = Spearman-Korrelationskoeffizient; SCOPA = Scales for Outcome in Parkinson's Disease; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III

Tabelle 9: Angst-Kohorte: Korrelationen zwischen NMSS-Domänen zum Zeitpunkt des Studienbeginns und dem HADS-A-Veränderungswert

	HADS-A-Veränderungswert		
	n	r	p-Wert
NMSS-Kardiovaskulär	50	-0.18	0.221
NMSS-Schlaf/Müdigkeit	50	0.18	0.210
NMSS-Stimmung/Kognition	50	0.07	0.637
NMSS-Wahrnehmungsprobleme/ Halluzinationen	50	-0.01	0.928
NMSS-Aufmerksamkeit/Gedächtnis	50	0.05	0.710
NMSS-Gastrointestinaler Trakt	50	0.06	0.688
NMSS-Miktion	50	0.22	0.117
NMSS-Sexualfunktion	50	0.16	0.258
NMSS-Verschiedenes	50	-0.15	0.294

Berechnung von Spearman-Korrelationen zwischen dem HADS-A-Veränderungswert (Ausgangswert - 6-monatige Nachuntersuchung) und den klinischen Charakteristika zum Studienbeginn (Ausgangswert). Die Stärke der Spearman-Korrelationskoeffizienten ist wie folgt definiert: "schwach" bei $r = 0.20-0.39$, "mäßig" bei $r = 0.40-0.59$, "stark" bei $r = 0.60-0.79$ und "sehr stark" bei $r = 0.80-1.00$.^{217,224}

Signifikante Ergebnisse mit $p < 0.05$ werden in fettgedruckter Schrift hervorgehoben. Positive Korrelationen zeigen an, dass höhere Ausgangswerte mit einer stärkeren postoperativen Verbesserung der Angst verbunden sind.

Abkürzungen: n = number; NMSS = Non-Motor Symptom Scale; r = Spearman-Korrelationskoeffizient

4.3. Angst-Kohorte: Prädiktor-Analyse

Es wurden einfach univariate Regressionsanalysen durchgeführt, bei denen der HADS-A-Veränderungswert als abhängige Variable betrachtet wurde. Dabei wurden die Prädiktorvariablen verwendet, die in den Korrelationsanalysen identifiziert wurden (mit einem lockeren Schwellenwert mit $p < 0.2$).^{180,227}

Dies schloss zusätzlich die folgenden Variablen zu Beginn der Studie mit ein: HADS-D ($r = 0.24$; $p = 0.089$), Erkrankungszeit ($r = -0.19$; $p = 0.198$), UPDRS-III ($r = 0.24$; $p = 0.105$), NMSS-Miktion ($r = 0.22$; $p = 0.117$) und Gesamt-LEDD ($r = -0.24$; $p = 0.093$).

In den einfach univariaten Regressionsanalysen mit dem HADS-A-Veränderungswert bei der 6-monatigen Nachbeobachtung als Kriteriumsvariable wurden die folgenden unabhängigen Variablen als signifikant identifiziert: HADS-Gesamt ($\beta = 0.36$; $p = 0.010$), HADS-A ($\beta = 0.40$; $p = 0.004$), SCOPA-M ADL ($\beta = 0.46$; $p < 0.001$) und NMSS-Miktion ($\beta = 0.30$; $p = 0.033$).

Bei der anschließenden multiplen linearen Regressionsanalyse wurde die Variable HADS-Gesamt zu Studienbeginn aufgrund der starken Interkorrelation mit HADS-A zu Studienbeginn ($r = 0.70$; $p < 0.001$) ausgeschlossen.

In der schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse erwiesen sich die Variablen SCOPA-M ADL und NMSS-Miktion als signifikante Prädiktoren für den HADS-A-Veränderungswert. Dieses multiple lineare Regressionsmodell erklärte 26.0 % der Varianz (R^2 korrigiert = 0.260) im HADS-A-Veränderungswert. In diesem Modell hatte SCOPA-M ADL den höchsten Vorhersagewert ($\beta = 0.42$; $p = 0.002$), gefolgt von der Domäne NMSS-Miktion ($\beta = 0.29$; $p = 0.028$).

4.4. Gesamtkohorte: Klinische Parameter zu Studienbeginn und 6-monatiger Nachuntersuchung

Die zuvor beschriebenen Ergebnisse wurden in der Untergruppe der Patient:innen mit einem HADS-A von ≥ 8 Punkten (Angst-Kohorte) zu Studienbeginn erhoben.

Die Effektgröße (mit Cohen's d) in der Gesamtkohorte war "groß" für SCOPA-M motorische Komplikationen und der Gesamt-LEDD. Für NMSS-Gesamt, PDQ-8-SI, UPDRS-III, SCOPA-M ADL und die LEDD-DA wurde die Effektgröße als "moderat" eingestuft, wohingegen eine "kleine" Effektgröße für HADS-Gesamt und HADS-A zu verzeichnen war.

Im Gegensatz dazu, zeigte sich in der gesamten Studienkohorte bei 47.0 % (71/151) der Patient:innen eine klinisch relevante Verbesserung der Angstsymptome, eine Verschlechterung der Angstsymptomatik bei 16.6 % (25/151) der Patient:innen, während die restlichen 36.4 % (55/151) keine klinisch relevante Veränderung der Angst aufwiesen.

Die klinischen Merkmale der Gesamtkohorte bei Studienbeginn und bei der 6-monatigen Nachbeobachtung sind ergänzend in Tabelle 10 dargestellt.

Während sich die Gesamtwerte der untersuchten Ergebnisparameter nach 6 Monaten, ähnlich wie bei der Angst-Kohorte, signifikant verbesserten, war in der Gesamtkohorte keine signifikante Verbesserung der HADS-D zu verzeichnen.

Tabelle 10: Gesamtkohorte: Klinische Charakteristika zu Studienbeginn und 6-monatiger Nachuntersuchung

	Studienbeginn			6-monatige Nachuntersuchung			Relative Änderung (%)	Effektgröße	p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD			
HADS-Gesamt	151	10.9	6.1	151	9.1	5.8	16.5	0.30	0.001
HADS-A	151	6.0	3.6	151	4.6	3.2	23.3	0.41	<0.001
HADS-D	151	4.8	3.1	151	4.5	3.4	6.3	0.09	>0.999
NMSS-Gesamt	150	61.3	36.7	151	42.0	28.4	31.5	0.59	<0.001
PDQ-8 SI	149	32.2	16.3	147	24.3	15.6	24.5	0.50	<0.001
UPDRS-III	149	26.7	12.8	142	19.5	10.4	27.0	0.62	<0.001
SCOPA-M ADL	149	7.2	3.2	150	5.4	3.3	25.0	0.55	<0.001
SCOPA-M motorische Komplikationen	149	5.2	2.8	149	3.0	2.6	42.3	0.81	<0.001
Gesamt-LEDD	150	1120.4	475.7	149	605.0	355.3	46.0	1.23	<0.001
LEDD-DA	113	255.9	196.4	87	135.0	132.4	47.2	0.72	<0.001

Wilcoxon signed rank oder t-Tests zur Analyse von Veränderungen der klinischen Charakteristika innerhalb der Gruppe zwischen Studienbeginn und 6-monatiger Nachbeobachtung wurde angewandt, wenn die Kriterien für parametrische Tests erfüllt waren. Signifikante Ergebnisse werden durch fettgedruckte Schrift bei $p < 0.05$ hervorgehoben. Alle p-Werte wurden mit der Bonferroni-Methode für Mehrfachvergleiche korrigiert. Die relative Veränderung vom Ausgangswert bis zur Nachuntersuchung wurde mit der Formel $[(\text{Mittelwert Studienbeginn} - \text{Mittelwert 6-monatige Nachuntersuchung}) / \text{Mittelwert Studienbeginn} \times 100]$ berechnet und wir quantifizierten die Effektgröße mit Cohen's d. Definitionen der Effektgrößen: "klein" (0.20–.49), "moderat" (0.50–0.79) und "groß" (≥ 0.80).

Abkürzungen: ADL = Activities of daily living; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; LEDD = Levodopa Equivalent Daily Dose; LEDD-DA= LEDD-Dopaminagonisten; MW = Mittelwert; n = number; NMSS = Non-Motor Symptom Scale; PDQ-8 SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8-Summary Index; SCOPA = Scales for Outcome in Parkinson's Disease; SD = standard deviation; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III

4.5. Gesamtkohorte: Korrelationsanalysen

In Tabelle 11 sind explorative Spearman-Korrelationsanalysen zwischen dem HADS-A-Veränderungswert und den klinischen Merkmalen zu Studienbeginn für die Gesamtkohorte aufgeführt. Darauf aufbauend sind in Tabelle 12 explorative Korrelationsanalysen der einzelnen NMSS-Domänen mit dem HADS-A-Veränderungswert dargestellt.

Dabei zeigte sich eine “hohe” Korrelation für den HADS-A ($r = 0.66$). Eine “mäßige” Korrelation für HADS-Gesamt ($r = 0.59$). “Schwache” Korrelationen für HADS-D ($r = 0.38$), NMSS-Gesamt ($r = 0.28$), NMSS-Schlaf/Müdigkeit ($r = 0.32$), NMSS-Stimmung/Kognition ($r = 0.2$), NMSS-Aufmerksamkeit/Gedächtnis ($r = 0.23$) und PDQ-8-SI ($r = 0.26$).

Tabelle 11: Gesamtkohorte: Korrelationen zwischen klinischen Charakteristika zum Zeitpunkt des Studienbeginns und dem HADS-A-Veränderungswert

	HADS-A-Veränderungswert		
	n	r	p-Wert
Alter	151	0.04	0.637
Erkrankungszeit	150	-0.10	0.246
HADS-Gesamt	151	0.59	<0.001
HADS-A	151	0.66	<0.001
HADS-D	151	0.38	<0.001
NMSS-Gesamt	150	0.28	<0.001
PDQ-8 SI	149	0.26	0.001
UPDRS-III	149	0.17	0.039
SCOPA-M ADL	149	0.17	0.036
SCOPA-M motorische Komplikationen	149	0.14	0.087
Gesamt-LEDD	150	-0.11	0.188
LEDD-DA	113	0.00	0.967

Berechnung von Spearman-Korrelationen zwischen dem HADS-A-Veränderungswert (Ausgangswert - 6-monatige Nachuntersuchung) und den klinischen Charakteristika zum Studienbeginn (Ausgangswert). Die Stärke der Spearman-Korrelationskoeffizienten ist wie folgt definiert: "schwach" bei $r = 0.20-0.39$, "mäßig" bei $r = 0.40-0.59$, "stark" bei $r = 0.60-0.79$ und "sehr stark" bei $r = 0.80-1.00$.^{217,224}

Signifikante Ergebnisse mit $p < 0.05$ werden in fettgedruckter Schrift hervorgehoben. Positive Korrelationen zeigen an, dass höhere Ausgangswerte mit einer stärkeren postoperativen Verbesserung der Angst verbunden sind.

Abkürzungen: ADL = Aktivitäten des täglichen Lebens; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; LEDD = Levodopa Equivalent Daily Dose; LEDD-DA = LEDD-Dopaminagonisten; n = number; NMSS = Non-Motor Symptom Scale; PDQ-8 SI = Parkinson's Disease Questionnaire-8-Summary Index; r = Spearman-Korrelationskoeffizient; SCOPA = Scales for Outcome in Parkinson's Disease; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III

Tabelle 12: Gesamtkohorte: Korrelationen zwischen NMSS-Domänen zum Zeitpunkt des Studienbeginns und dem HADS-A-Veränderungswert

	HADS-A-Veränderungswert		
	n	r	p-Wert
NMSS-Kardiovaskulär	150	-0.02	0.767
NMSS-Schlaf/Müdigkeit	150	0.32	<0.001
NMSS-Stimmung/Kognition	150	0.20	0.014
NMSS-Wahrnehmungsprobleme/ Halluzinationen	150	0.13	0.109
NMSS-Aufmerksamkeit/Gedächtnis	150	0.23	0.005
NMSS-Gastrointestinaler Trakt	150	0.18	0.025
NMSS-Miktion	150	0.04	0.594
NMSS-Sexualfunktion	150	0.14	0.100
NMSS-Verschiedenes	150	0.11	0.177

Berechnung von Spearman-Korrelationen zwischen dem HADS-A-Veränderungswert (Ausgangswert - 6-monatige Nachuntersuchung) und den klinischen Charakteristika zum Studienbeginn (Ausgangswert). Die Stärke der Spearman-Korrelationskoeffizienten ist wie folgt definiert: "schwach" bei $r = 0.20-0.39$, "mäßig" bei $r = 0.40-0.59$, "stark" bei $r = 0.60-0.79$ und "sehr stark" bei $r = 0.80-1.00$.^{217,224}

Signifikante Ergebnisse mit $p < 0.05$ werden in fettgedruckter Schrift hervorgehoben. Positive Korrelationen zeigen an, dass höhere Ausgangswerte mit einer stärkeren postoperativen Verbesserung der Angst verbunden sind.

Abkürzungen: n = number; NMSS = Non-Motor Symptom Scale; r = Spearman-Korrelationskoeffizient

4.6. Gesamtkohorte: Prädiktor-Analyse

Einfach univariate lineare Regressionsanalysen mit dem HADS-A-Veränderungswert als Kriteriumsvariable wurden durchgeführt, wobei die in den Korrelationsanalysen identifizierten Prädiktorvariablen mit einem lockeren Schwellenwert von $p < 0.2$ verwendet wurden.^{180,227}

In der Gesamtkohorte wurden zusätzlich die folgenden Variablen zu Beginn der Studie berücksichtigt: SCOPA-M motorische Komplikationen ($r = 0.14$; $p = 0.087$), NMSS-Wahrnehmungsprobleme/ Halluzinationen ($r = 0.13$; $p = 0.109$) und die Gesamt-LEDD ($r = -0.11$; $p = 0.188$), NMSS-Sexualfunktion ($r = 0.14$; $p = 0.100$) und NMSS-Verschiedenes ($r = 0.11$; $p = 0.177$).

Die Ergebnisse der einfach univariaten Regressionsanalysen mit dem HADS-A-Veränderungswert als Kriteriumsvariable waren für die folgenden unabhängigen Variablen signifikant: HADS-Gesamt ($\beta = 0.57$; $p < 0.001$), HADS-A ($\beta = 0.63$; $p < 0.001$), HADS-D ($\beta = 0.39$; $p < 0.001$), UPDRS-III ($\beta = 0.21$, $p = 0.012$), SCOPA-M ADL ($\beta = 0.24$; $p = 0.003$) und NMSS-Gesamt ($\beta = 0.35$; $p < 0.001$), NMSS-Schlaf/ Müdigkeit ($\beta = 0.32$; $p < 0.001$), NMSS-Stimmung/ Kognition ($\beta = 0.31$; $p < 0.001$), NMSS-Aufmerksamkeit/ Gedächtnis ($\beta = 0.27$; $p < 0.001$), NMSS-Gastrointestinaler Trakt ($\beta = 0.18$; $p = 0.032$), NMSS-Sexualfunktion ($\beta = 0.19$; $p = 0.023$), sowie PDQ-8-SI ($\beta = 0.32$; $p < 0.001$).

In der multiplen linearen Regressionsanalyse wurden die Variablen HADS-Gesamt zu Studienbeginn aufgrund einer starken Interkorrelation mit dem HADS-A zu Studienbeginn ($r = 0.91$; $p < 0.001$) ausgeschlossen, sowie der NMSS-Gesamt, der eine hohe Interkorrelation mit der Domäne NMSS-Schlaf/Müdigkeit ($r = 0.74$; $p < 0.001$) aufwies.

In der schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse blieb die Variable HADS-A zu Studienbeginn signifikant ($\beta = 0.63$; $p < 0.001$). Das multiple lineare Regressionsmodell konnte 37.7 % der Varianz (R^2 korrigiert = 0.377) im HADS-A-Veränderungswert erklären.

5. Diskussion

Zusammengefasst konnten wir in dieser prospektiven, offenen, multizentrischen Studie nachweisen, dass die STN-THS dazu führt, dass Angstsymptome bei Parkinson-Patient:innen, die mithilfe der HADS-A-Skala detektiert wurden, abnehmen. Insbesondere beobachteten wir eine ausgeprägtere Verringerung der Angstsymptome bei Patient:innen in der Angst-Kohorte, die zu Beginn der Studie Beeinträchtigungen bei ihren täglichen Aktivitäten und Harnwegsprobleme aufwiesen. Darüber hinaus stellten wir fest, dass diese Abnahme der Angstsymptome mit einer Steigerung der Lebensqualität einhergeht.

5.1. Prävalenz und Schweregrad von Angstsymptomen

In der früheren Literatur wurden vielfältige Prävalenzraten bezüglich Angstsymptomen bei Parkinson-Patient:innen dokumentiert. Eine Metaanalyse von Broen et al. erfasste eine durchschnittliche Prävalenz für Angstsymptome bei der Parkinson-Krankheit von 25.7 %.¹¹³ Weitere Forschungsarbeiten wiesen Prävalenzen von etwa 40 % auf.^{108,111,122,123,186} Es wurden jedoch auch Ausreißerwerte von bis zu 73 % beschrieben,¹¹⁴ während ebenso Prävalenzangaben von klinisch signifikanten Angstsymptomen von 6.9 % festgestellt wurden.²²⁹ Innerhalb unserer eigenen Gesamtkohorte lag die Prävalenz von klinisch relevanten Angstsymptomen vor der STN-THS bei 33 %, die mittels der HADS und dem empfohlenen Schwellenwert von ≥ 8 ermittelt wurden. Diese Ergebnisse decken sich somit insgesamt gut mit älteren Daten.

Die unterschiedlichen Prävalenzangaben lassen sich nach Ansicht der Studie von Broen et al. durch diverse Faktoren erklären, darunter unterschiedliche Populationen, abweichende Diagnosekriterien und die Verwendung verschiedener statistischer Maße.¹¹³ Diese Interpretation wird auch zusätzlich durch eine andere Forschungsarbeit gestützt, die darauf hindeutet, dass Angst vor allem in westlichen Ländern eine bedeutende Rolle spielt.^{113 230} Darüber hinaus zeigen einige Untersuchungen, dass Frauen vermehrt von Angstsymptomen betroffen sind.^{118,231} In unserer Kohorte betrug jedoch der Anteil an weiblichen Parkinson-Patient:innen mit Angstsymptomen (HADS ≥ 8 zu Studienbeginn) nur 46 % (23/50 Patient:innen). Aktuell lässt sich nicht eruieren, wie die Geschlechterverteilung in unserer Angst-Kohorte zustande kommt.

Der Fokus unserer Studie lag auf der Verbesserung der Angstsymptomatik bei Parkinson-Patient:innen, die eine STN-THS erhielten und es wurde beobachtet, wie sich diese 6 Monate postoperativ verändern. In unserem Patient:innenkollektiv konnte man sowohl bei der Angst-

Kohorte als auch bei der Gesamtkohorte eine signifikante Verbesserung der Angstsymptomatik nach der STN-THS mit einem $p < 0.001$ beobachten. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass sich in der Angst-Kohorte 80 % der Patient:innen mit klinisch relevanten Angstsymptomen bei der 6-monatigen postoperativen Nachkontrolle signifikant verbessern, wohingegen sich 14 % nicht veränderten und sich nur 6 % der Patient:innen verschlechterten. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Anzahl von weiteren Studien, die einen positiven Effekt der STN-THS auf Angstsymptome verzeichnen.^{187-191,195}

Jedoch steht diesen Ergebnissen auch widersprüchliche Literatur gegenüber, wie schon in der Einleitung meiner Dissertation beschrieben, die auch auf keine Veränderung der Angstsymptomatik^{192,193} oder sogar eine Verschlechterung dieser postoperativ hinweisen.^{184,194} Welche Faktoren die unterschiedlichen Veränderungen in der Angsentwicklung beeinflussen, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar.

5.2. Klinische Prädiktoren für postoperative Angstsymptome

In der Angst-Kohorte haben wir herausgefunden, dass eine Ausgangsbeeinträchtigung der ADL und der NMSS-Domäne Miktion mit einer stärkeren Verbesserung der Angstsymptome bei der 6-monatigen postoperativen STN-THS-Nachuntersuchung der Parkinson-Patient:innen verbunden ist.

Es ist häufig beschrieben worden, dass ein Zusammenhang zwischen Angstsymptomen und Harnwegsproblemen bei der Parkinson-Krankheit besteht.^{64,69,71,72,232}

Erklärungen hierfür könnten sein, dass Harnwegsprobleme unangenehme Situationen verursachen, die wiederum Ängste hervorrufen könnten.¹⁵ Ebenso könnte der Verlust an Autonomie, der mit der Befürchtung des Verlusts von Unabhängigkeit einhergeht und zu Einschränkungen im alltäglichen Leben führt, Angstsymptome hervorbringen.²³²⁻²³⁴ Darüber hinaus könnte das vermehrte nächtliche Aufstehen aufgrund der Nykturie mit einer erhöhten Angst vor Sturzereignissen einhergehen.^{232,233}

Durch einen direkten positiven Effekt der STN-THS auf das Miktionsverhalten, könnte es daraufhin zu einer Verbesserung der Angstsymptomatik im Verlauf kommen.²³⁵

Zudem teilen sich Angst und Harnwegsbeschwerden eine gemeinsame Pathophysiologie, die durch serotonerge Signalwege und einer Beeinträchtigung des sensorischen Gatings gekennzeichnet sind,²³⁶⁻²³⁹ welche durch die STN-THS verbessert werden können.^{239,240} Unterstützend für die Hypothesen der gemeinsamen Pathophysiologie spricht, dass im Gegensatz zu der Angst-Kohorte bei der Gesamtkohorte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Angstsymptomen und Harnwegsproblematiken festgestellt wurde, da in dieser

Gruppe auch Patient:innen miteingeschlossen wurden, bei denen geringer ausgeprägte Angstsymptome bestanden.

Auch eine Beeinträchtigung der ADL ist mit Angstsymptomen assoziiert und andersherum.^{117,127,234,241,242} Ebenso konnte beobachtet werden, dass sich autonome Dysfunktionen negativ auf die ADL auswirken können.^{243,244}

Eine Studie verknüpft alle Symptome miteinander, in dem sie herausgefunden hat, dass autonome Dysfunktionen über eingeschränkte ADL zu Angstsymptomen und Depressionen führen können und betont die Notwendigkeit, die Wechselwirkung von autonomen Symptomen und Angstsymptomen bei Parkinson-Patient:innen nicht unabhängig voneinander zu behandeln.²³⁴

In der Gesamtkohorte fanden wir heraus, dass eine anfängliche Beeinträchtigung durch Angstsymptome mit höheren Werten in der HADS-A, zu einer ausgeprägteren Besserung der Angstsymptome bei der 6-monatigen postoperativen STN-THS-Nachuntersuchung führt. Dieses Ergebnis wurde auch schon in einer früheren Arbeit beschrieben. Hier wurde der präoperative HAM-A-Score als Prädiktor für Angstsymptome bei Parkinson-Patient:innen ein Jahr nach der STN-THS identifiziert.²⁴⁵ Eine genaue Erhebung der Angstsymptomatik präoperativ ist somit essentiell, um eine Verbesserung dieser Symptome analysieren zu können.

Diese Beziehung konnte in unserer Angst-Kohorte nicht reproduziert werden, möglicherweise aufgrund eines statistischen Effekts, der durch die Vereinheitlichung der unabhängigen Variablen in der Analyse entstanden sein könnte.

5.3. Angstsymptomatik und dopaminerge Medikation

Nicht-motorische Schwankungen und Fluktuationen während einer dopaminergen Medikation sind eng mit Angstsymptomen bei Parkinson-Patient:innen verbunden.²⁴⁶ In einer Studie erlebte eine Patient:innengruppe, die als "anxious fluctuators" bezeichnet wurde, eine dreifache Steigerung ihrer Angstsymptome, wenn sie sich im dopaminergen OFF-Zustand befanden.²⁴⁶

Dopaminagonisten können eine positive Wirkung auf Angstsymptome haben.^{129,247} Eine gezielte Anpassung der dopaminergen Therapie, insbesondere Levodopa, scheint dazu beizutragen, Angstsymptome zu lindern.^{248,249} Die intravenöse Gabe von Levodopa zeigte bei Patient:innen mit motorischen Fluktuationen eine dosisabhängige Reduktion der

Angstsymptomatik.²⁴⁸ Besonders atypische Angstsyndrome sind mit dem Nachlassen der dopaminergen Behandlung und den damit verbundenen motorischen Schwankungen verknüpft.²⁵⁰ Aber auch bei Parkinson-Patient:innen ohne motorische Fluktuationen werden Veränderungen des Dopaminspiegels mit einer Veränderung der Angstsymptomatik beschrieben.²⁴⁹ Es wird die Hypothese aufgestellt, dass Angstsymptome in Zusammenhang mit Fluktuationen hauptsächlich durch Dopamin beeinflusst werden, während andere Formen von Angst, wie generalisierte oder vermeidende Angststörungen, auf nicht-dopaminerge Mechanismen zurückzuführen sind.²⁵⁰

Unsere Untersuchung ergab, dass eine Veränderung der dopaminergen Medikation keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderung im HADS-A-Wert hatte. Diese Erkenntnis legt nahe, dass die positive Wirkung der STN-THS über die Anpassung der dopaminergen Behandlung hinausgeht. Darüber hinaus verdeutlichen unsere Ergebnisse, dass die LEDD-Gesamt und die LEDD-DA zu Beginn der Studie keinen wesentlichen Einfluss auf die Veränderungen der Angstsymptomatik hatte.

5.4. Angstsymptomatik und Lebensqualität

Unsere Ergebnisse decken sich mit vorherigen Studien, da wir feststellten, dass die Reduktion von Angstsymptomen in direktem Zusammenhang mit einer Steigerung der Lebensqualität bei Parkinson-Patient:innen steht.^{113,114,125,251-253}

Mehrere wissenschaftliche Untersuchungen haben herausgefunden, dass Angst einen bedeutsamen Einfluss auf die Lebensqualität bei der Parkinson-Krankheit hat.^{254,255} Andere Studien stellten sogar fest, dass Angst die stärkste Determinante von Lebensqualität ist,²⁵⁶ auch wenn gleichzeitig Depression in der Analyse berücksichtigt wurde.²⁵⁷ Weitere Arbeiten deuten darauf hin, dass der Einfluss von Angst und Depressionen nahezu gleichwertig sei.¹²⁷ Zusätzlich beschreibt eine weitere Quelle, dass der HADS-Wert in der multiplen linearen Regressionsanalyse als der wichtigste Prädiktor für die Lebensqualität hervorgeht.²⁵⁸

5.5. Angstsymptomatik und Elektrodenpositionierung bei der Tiefen Hirnstimulation

Es wird vermehrt berichtet, dass die präzise Positionierung der Elektroden im STN bei der THS einen bedeutenden Einfluss auf die motorischen und nicht-motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit ausübt.^{259,260}

In verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten wurde auch in Zusammenhang mit Angstsymptomatik festgestellt, dass die genaue Platzierung der Stimulationselektroden eine bedeutende Rolle spielt. Es wurde beobachtet, dass eine gezielte Stimulation in Richtung der ventralen limbischen Region des STN zu einer verstärkten Verbesserung der Angstsymptomatik führt.^{195,260} Dieses Erkenntnis wird durch eine separate Quelle unterstrichen, die darauf hinweist, dass die Stimulation des ventralen STN signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf Angstsymptome liefert als die Stimulation des dorsalen STN.²⁶¹ Dies könnte durch die Tatsache erklärt werden, dass die limbische Subregion innerhalb des STN vorwiegend im ventralen und medialen Bereich lokalisiert ist.²⁶⁰

Es ist jedoch erwähnenswert, dass eine andere Studie keine signifikanten Auswirkungen der Elektrodenplatzierung auf Angstsymptome bei der Parkinson-Krankheit festgestellt hat.²⁶²

Ein weiterer wichtiger Diskussionspunkt betrifft den Vergleich der THS des Globus pallidus internus (GPi) und des STN in Bezug auf ihre Auswirkungen auf die Angstsymptomatik bei der Parkinson-Krankheit. Sowohl die STN-THS als auch die GPi-THS haben nachweislich positive Effekte, einige Quellen deuten jedoch daraufhin, dass die GPi-THS möglicherweise noch bessere Ergebnisse erzielen könnte.²⁶³⁻²⁶⁵ Insbesondere in einem kürzeren Nachbeobachtungszeitraum nach der THS.²⁶³

Eine Metaanalyse hingegen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen GPi-THS und STN-THS in Bezug auf die Angstsymptomatik.²⁶⁶ Dies deutet darauf hin, dass beide Ansätze ähnliche Wirkungen auf diesen Aspekt haben könnten.²⁶⁷

In der COMPARE-Studie, in der die Angstsymptomatik anhand des STAI bewertet wurde, ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen STN-THS und GPi-THS.²⁶⁸

In unserer Studie haben wir nicht die genaue Lokalisation im STN der Stimulationselektrode und nicht die genauen Stimulationsparameter analysiert.

5.6. Komorbidität von Angst und Depressionen bei der Parkinson-Krankheit

Es ist bereits bekannt, dass eine Korrelation und Komorbidität zwischen Angst- und Depressionssymptomen bei der Parkinson-Krankheit besteht.^{112,269,270} Antidepressiva können durch die enge Verbindung der Symptome sowohl bei Angst als auch bei Depressionen einen Effekt zeigen.²⁷¹ Das bestätigen auch unsere Ergebnisse, da der Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen HADS-A und HADS-D in unserer Gesamtkohorte zu Studienbeginn als "stark" eingestuft wurde ($r = 0.612$; $p < 0.001$).

Dadurch kommt häufig die Kritik auf, diese Symptome separat voneinander zu betrachten. Jedoch ist klar beschrieben, dass Angst auch in Abwesenheit von depressiven Symptomen auftreten kann und nicht nur eine Begleiterscheinung derer darstellt.^{122,123}

In unserer Gesamtkohorte (N = 151) wiesen 15.23 % (23/151) der Patient:innen parallel relevante Symptome von Angst und Depression auf (HADS-A $\geq$ 8 und HADS-D $\geq$ 8). Bei 17.88 % (27/151) der Patient:innen wurde der Schwellenwert für die Angstsymptomatik erfüllt (HADS-A $\geq$ 8), es wurden aber keine klinisch relevanten Symptome für Depressionen festgestellt (HADS-D < 8), wohingegen bei 5.96 % (9/151) der Patient:innen Anzeichen für eine Depressionssymptomatik, aber nicht für Angstsymptome festgestellt wurden (HADS-A < 8 und HADS-D $\geq$ 8).

Eine Quelle hatte bei 89 eingeschlossenen Parkinson-Patient:innen eine ähnliche Komorbidität von Depressions- und Angstsymptomen von 13.5 % anhand der HADS-A $\geq$ 8 und der GDS $\geq$ 4 erhoben.²⁷² Die isolierte Depressionssymptomatik betrug hier jedoch 21.3 % und die isolierte Angstsymptomatik 7.9 %.

Im Vergleich dazu stellte eine Studie mit 117 eingeschlossenen Parkinson-Patient:innen bei 41 % eine gleichzeitige Angst- und Depressionssymptomatik fest, was deutlich höher ist, als unsere Ergebnisse zeigen, dafür aber mit 14 % eine ähnlich hohe Angstsymptomatik ohne Depressionssymptome.¹²⁰ Depressionssymptome ohne Angstsymptomatik traten hier bei 15 % der Patient:innen auf und die verwendeten Skalen zur Datenerhebungen waren der STAI und der Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II). Eine weitere Quelle gibt ein gleichzeitiges Auftreten von Depressions- und Angstsymptomatik bei der Parkinson-Krankheit von 31.58 % an, erhoben mit dem STAI-T und dem BDI-II.¹²⁷

Im Vergleich dazu kann man die Ergebnisse in unserer Angst-Kohorte (N = 50) wie folgt einordnen: 46 % (23/50) der Patient:innen hatten zusätzlich zu einem HADS-A $\geq$ 8 noch depressive Symptome (HADS-D $\geq$ 8). Gegenüberstehend waren 54 % (27/50) der Patient:innen ängstlich (HADS-A $\geq$ 8), aber nicht depressiv (HADS-D < 8).

In einer anderen Studie wurden bei 76 % (16/21) der Angstpatient:innen, die anhand der DSM-III-Kriterien eingeordnet wurden, zusätzlich depressive Symptome festgestellt, was deutlich höher ist.²⁶⁹

Möglicherweise können diese Differenzen aufgrund von der Verwendung unterschiedlicher Fragebögen und Skalen, verschiedenen Schwellenwerten und durch eventuelle Divergenzen in den Patient:innenkohorten entstehen. Es bedarf weiterer Forschung, um die Komorbidität von Angst- und Depressionssymptome bei der Parkinson-Krankheit weiter zu untersuchen.

5.7. Limitationen

Es sind einige wichtige Limitationen unserer Studie zu erwähnen. Zunächst ist darauf aufmerksam zu machen, dass unsere Studienkohorte eine recht kleine Stichprobe aufweist, bestehend aus insgesamt 151 Parkinson-Patient:innen von denen lediglich 50 Patient:innen der Angst-Kohorte mit einem HADS-A ≥ 8 Punkten zugeordnet werden konnten.

Da wir in der Studie den postoperativen Nachuntersuchungszeitpunkt von 6 Monaten gewählt haben, können wir keine Aussage über die langfristigen Folgen der THS auf die Angstsymptomatik der Patient:innen treffen. Hierfür bedarf es weiterer Langzeitstudien.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass wir Parkinson-Patient:innen mit ausgeprägten neuropsychologischen und neuropsychiatrischen Symptomen, die als Kontraindikationen für die THS gelten, gar nicht erst in unsere Studie mitaufgenommen haben. Daher hatten die in unserer Studie eingeschlossenen Patient:innen eher milde bis mäßig ausgeprägte Angstsymptome. Um die Auswirkungen der STN-THS auf schwerwiegende Angstsymptome zu beurteilen und die Prädiktoren, die solche Zustände vorhersagen zu identifizieren, sind weitere Untersuchungen mit einer geeigneten Patient:innenkohorte erforderlich.

Mithilfe der NMSS erfragten wir die Harnwegssymptome der Patient:innen. Diese wird bei der Parkinson-Krankheit zur klinischen Erhebung von Harnwegsproblemen empfohlen. Jedoch wären möglicherweise genauere Ergebnisse mithilfe von weiteren spezifischen objektiven Bewertungsskalen, einer urologischen Untersuchung inklusive urodynamischer Testungen und Diagnostik zu erzielen.

Des Weiteren haben wir keine Kontrollgruppe mit Parkinson-Patient:innen miteinbezogen, die eine Behandlung mit der besten verfügbaren medikamentösen Therapie erhalten hat. Dies sollte in künftigen Studien berücksichtigt werden, um die Wirksamkeit der STN-THS besser vergleichen zu können.

Außerdem haben wir in unserer Studie keine detaillierte Analyse der Stimulationsparameter und der genauen Elektrodenposition im STN (sensorisch-motorisch, limbisch, assoziativ) durchgeführt, die die Auswirkungen der Angstsymptomatik prognostizieren könnten. Hierzu sind weitere Untersuchungen zu einer genaueren Beurteilung notwendig. Unser Hauptaugenmerk lag auf den klinischen Merkmalen zu Studienbeginn.

Eine mögliche Einschränkung besteht in der fehlenden genetischen Charakterisierung, beispielsweise GBA-pathogener Varianten der Parkinson-Patient:innen.²⁷³ Diese könnten einen Einfluss auf neuropsychiatrische Symptome, wie auch der Angstsymptomatik, haben.

Es gibt eine Vielzahl an verfügbaren validierten Fragebögen und Skalen zur Erfassung von Angstsymptomen, darauf würde ich gerne im nächsten Kapitel noch etwas genauer eingehen. Unsere Daten wurden mit der validierten HADS erhoben. Möglicherweise hätte die Anwendung einer anderen Skala oder eines anderen Fragebogens zu etwas abweichenden Ergebnissen geführt. Hier braucht es noch weitere Studien zur Auswahl des geeignetsten Instruments zur Detektion von Angstsymptomen bei der Parkinson-Krankheit.

5.8. Skalen zur Datenerhebung von Angstsymptomen bei der Parkinson-Krankheit

Es stehen verschiedene etablierte Skalen und Fragebögen zur Verfügung, die für die Erfassung von Angstsymptomen bei der Parkinson-Krankheit validiert sind. Darunter das Beck Anxiety Inventory (BAI), das Geriatric Anxiety Inventory (GAI), die Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A/HARS), die Hospital Anxiety and Depression Subscale-Anxiety (HADS-A), die Parkinson's Anxiety Scale (PAS) und das Mini-Social Phobia Inventory (mini-SPIN).²⁷⁴ Zusätzlich wurden in einer Metaanalyse das State-Trait Anxiety Inventory (STAI) und die Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS) als weitere Optionen aufgeführt.²¹³ Erwähnenswert ist, dass die PAS die einzige Skala ist, die speziell für Parkinson-Patient:innen entwickelt wurde.²⁷⁵

Die Auswahl eines geeigneten Fragebogens oder Skala zur Erfassung von Angstsymptomen bei der Parkinson-Krankheit gestaltet sich zurzeit als anspruchsvoll, da die vorhandenen Skalen jeweils verschiedene Formen der Angst abdecken. Beispielsweise zielt das BAI hauptsächlich auf Panikstörungen ab, wohingegen die HARS und die HADS vor allem generalisierte Angststörungen erfassen und der mini-SPIN sich auf soziale Phobien konzentriert.^{113,274-277} In einigen Studien wurde auch diskutiert, dass die meisten dieser Skalen nicht optimal für die Datenerhebung der Angstsymptomatik bei Parkinson-Patient:innen geeignet sei, was die Frage nach der besten Skala aufwirft.^{276,278} Die HADS ist die am häufigsten verwendete Skala, gefolgt vom BAI,¹²⁵ wohingegen der GAI und die PAS am adäquatesten bei Parkinson-Patient:innen beschrieben werden.^{277,279} Laut einer Metaanalyse wird die höchste Sensitivität mit 0.86 dem GAI und die höchste Spezifität mit 0.91 der PAS

zugeschrieben.²⁷⁴ Das beste Verhältnis zwischen Sensitivität (0.86) und Spezifität (0.88) wurde beim GAI gefunden.²⁷⁴

Die Zuverlässigkeit der HADS bei der Messung von Angst- und Depressionssymptomen bei medizinischen Patient:innen wurde bereits bewiesen, wie von Hermann et al. festgestellt.²⁸⁰ Diese Skala ist besonders zur Erfassung der Häufigkeit und der Intensität von Angstsymptomen geeignet.²¹⁴ In einer umfassenden vergleichenden Studie wurde ein optimaler Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität für die beiden Unterkategorien Angst und Depression ermittelt, wobei ein Schwellenwert von ≥ 8 festgelegt wurde. Die Varianz der Schwellenwerte in verschiedenen Studien lässt sich auf einige Faktoren zurückführen, darunter unterschiedliche Übersetzungen der HADS, vielfältige erweiterte Diagnosesysteme, variierende Stichproben und Diskrepanzen in der Durchführung der HADS-Testung.²⁸¹

Es bedarf weiterer Studien, um die optimale Skala zur Erfassung von Angstsymptomen bei der Parkinson-Krankheit identifizieren zu können.

5.9. Fazit und Ausblick

In der Angst-Kohorte konnten wir zeigen, dass Parkinson-Patient:innen mit klinisch relevanten Angstsymptomen zu Studienbeginn auch von einer STN-THS profitieren. Es zeigte sich eine signifikante postoperative Verbesserung der Angstsymptomatik bei der 6-monatigen Nachuntersuchung. Weitere Studien sind erforderlich, um die Auswirkungen dieser Therapie bei Angstsymptomen oder auch diagnostizierten Angststörungen genauer zu untersuchen.

Wir konnten feststellen, dass Beeinträchtigungen der ADL und Harnwegsproblematiken vor einer STN-THS als prognostische Faktoren für eine Veränderung der Angstsymptomatik dienen. Eine Verbesserung der Angstsymptomatik war direkt proportional zu einer Verbesserung der Lebensqualität.

Die Untersuchung der Gesamtkohorte ergab eine signifikante Verbesserung der Angstsymptomatik bei der 6-monatigen Nachuntersuchung nach einer STN-THS. Besonders deutlich war diese Verbesserung bei Parkinson-Patient:innen, die vor dem operativen Eingriff Angstsymptome aufwiesen. Als Prädiktor konnten wir somit die HADS-A zu Studienbeginn identifizieren.

Unsere Studie betont die Bedeutung einer detaillierten motorischen und nicht-motorischen Beurteilung von Parkinson-Patient:innen sowie gezielter Maßnahmen und Therapieansätze zur Verbesserung nicht-motorischer Symptome, insbesondere autonomer Dysfunktionen und ADL. Basierend auf diesen Erkenntnissen ist eine umfassende präoperative Untersuchung der motorischen und nicht-motorischen Symptome bei Parkinson-Patient:innen als Grundlage für personalisierte Behandlungskonzepte unerlässlich.

Aufbauende Prädiktoranalysen könnten zukünftig dazu beitragen, genauere Vorhersagen über die Ergebnisse der STN-THS aufgrund individueller Merkmale der Parkinson-Patient:innen zu treffen.

6. Literaturverzeichnis

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14(2): 223-36; discussion 2.
2. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 1996; 14(2): 317-35.
3. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1356-64.
4. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54(11 Suppl 5): S21-3.
5. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(4): 473-90.
6. Collaborators GBDPsD. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17(11): 939-53.
7. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2017; 124(8): 901-5.
8. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5(6): 525-35.
9. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Rodriguez J, et al. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18(3): 267-74.
10. Tison F, Dartigues JF, Dubes L, Zuber M, Alperovitch A, Henry P. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand* 1994; 90(2): 111-5.
11. Mehra S, Sahay S, Maji SK. alpha-Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2019; 1867(10): 890-908.
12. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388(6645): 839-40.
13. Yi S, Wang L, Wang H, Ho MS, Zhang S. Pathogenesis of alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: From a Neuron-Glia Crosstalk Perspective. *Int J Mol Sci* 2022; 23(23).
14. Pfeiffer RF. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics* 2020; 17(4): 1464-79.
15. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis* 2020; 134: 104700.

16. Jost WH. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: Cardiovascular Symptoms, Thermoregulation, and Urogenital Symptoms. *Int Rev Neurobiol* 2017; 134: 771-85.
17. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1170: 615-22.
18. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)* 2014; 6(1): 65-74.
19. AMBOSS GmbH. Kapitel: Parkinson-Syndrom und Morbus Parkinson, Sektion: Pathophysiologie. <https://www.amboss.com/de/wissen/parkinson-syndrom-und-morbus-parkinson/>; Kapitel zuletzt aktualisiert am: 03.07.2023 (Zuletzt abgerufen am 21.05.2024).
20. Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 1991; 14(3): 153-97.
21. Laux G. Parkinson and depression: review and outlook. *J Neural Transm (Vienna)* 2022; 129(5-6): 601-8.
22. Ehgoetz Martens KA, Lewis SJ. Pathology of behavior in PD: What is known and what is not? *J Neurol Sci* 2017; 374: 9-16.
23. Wilson H, de Natale ER, Politis M. Nucleus basalis of Meynert degeneration predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2021; 179: 189-205.
24. Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(16): 5976-80.
25. Pasquini J, Brooks DJ, Pavese N. The Cholinergic Brain in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 2021; 8(7): 1012-26.
26. Rascol O, Clanet M, Montastruc JL, et al. Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. Evidence for involvement of dopaminergic systems. *Brain* 1989; 112 (Pt 5): 1193-214.
27. Metzger JM, Emborg ME. Autonomic dysfunction in Parkinson disease and animal models. *Clin Auton Res* 2019; 29(4): 397-414.
28. Bardien S, Lesage S, Brice A, Carr J. Genetic characteristics of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) associated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(7): 501-8.
29. Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365(9457): 415-6.
30. 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.
31. Hayashi S, Wakabayashi K, Ishikawa A, et al. An autopsy case of autosomal-recessive juvenile parkinsonism with a homozygous exon 4 deletion in the parkin gene. *Mov Disord* 2000; 15(5): 884-8.

32. Sasaki S, Shirata A, Yamane K, Iwata M. Parkin-positive autosomal recessive juvenile Parkinsonism with alpha-synuclein-positive inclusions. *Neurology* 2004; 63(4): 678-82.
33. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum Mutat* 2010; 31(7): 763-80.
34. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361(17): 1651-61.
35. Lesage S, Brice A. Role of mendelian genes in "sporadic" Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 Suppl 1: S66-70.
36. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000; 21(4): 435-40.
37. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998; 50(5): 1346-50.
38. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, et al. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1999; 20(2-3): 239-47.
39. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, et al. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48(3): 650-8.
40. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, et al. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996; 46(5): 1275-84.
41. 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.
42. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52(3): 276-84.
43. Hernan 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. *Ann Neurol* 2001; 50(6): 780-6.
44. Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1994; 139(12): 1129-38.
45. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Neurol* 2003; 250 Suppl 3: III30-9.

46. Potashkin J, Huang X, Becker C, Chen H, Foltynie T, Marras C. Understanding the links between cardiovascular disease and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2020; 35(1): 55-74.
47. Anderson C, Checkoway H, Franklin GM, Beresford S, Smith-Weller T, Swanson PD. Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Mov Disord* 1999; 14(1): 21-7.
48. Logroscino G, Marder K, Cote L, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1996; 39(1): 89-94.
49. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3): 181-4.
50. Höglinger G., Trenkwalder C. et al. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. . 2023. www.dgn.org/leitlinien (Zuletzt abgerufen am 21.05.2024).
51. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1591-601.
52. Schulz JB. Bewegungsstörungen 8. Neurologie-Update-Seminar in Mainz. <https://link.springer.com/article/10.1007/s15005-016-1702-z> (Zuletzt abgerufen am 23.05.2024); 19.-20.02.2016
53. Kang GA, Bronstein JM, Masterman DL, Redelings M, Crum JA, Ritz B. Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study. *Mov Disord* 2005; 20(9): 1133-42.
54. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17(5): 427-42.
55. Hufnagel PDA. Morbus Parkinson. <https://www.neuro-consil.de/morbus-parkison> (Zuletzt abgerufen am 21.05.2024).
56. Masuhr KF, Neumann M. Duale Reihe Neurologie Hrsg. 6. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2007.
57. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22 Suppl 1: S119-22.
58. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(11): 1641-9.
59. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(7): 435-50.

60. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, Group NV. 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.
61. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20(2): 190-9.
62. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15 Suppl 1: 14-20.
63. Jost WH. Urological problems in Parkinson's disease: clinical aspects. *J Neural Transm (Vienna)* 2013; 120(4): 587-91.
64. Diaconu S, Irincu L, Ungureanu L, Tint D, Falup-Pecurariu C. Nocturia and Sleep in Parkinson's Disease. *J Pers Med* 2023; 13(7).
65. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(1): 2-12.
66. O'Sullivan SS, Holton JL, Massey LA, Williams DR, Revesz T, Lees AJ. Parkinson's disease with Onuf's nucleus involvement mimicking multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(2): 232-4.
67. Del Tredici K, Braak H. Spinal cord lesions in sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2012; 124(5): 643-64.
68. Yeo L, Singh R, Gundeti M, Barua JM, Masood J. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Int Urol Nephrol* 2012; 44(2): 415-24.
69. Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007; 22(11): 1623-9.
70. Sammour ZM, Gomes CM, Barbosa ER, et al. Voiding dysfunction in patients with Parkinson's disease: impact of neurological impairment and clinical parameters. *Neurourol Urodyn* 2009; 28(6): 510-5.
71. Benli E, Ozer FF, Helvacı Yılmaz N, et al. Effect of bladder dysfunction on development of depression and anxiety in Parkinson's disease. *Arch Ital Urol Androl* 2021; 93(3): 336-40.
72. Zhang LM, Zhang XP. Investigation of Urination Disorder in Parkinson's disease. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(21): 2906-12.
73. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14(6): 625-39.
74. Ivan IF, Irincu VL, Diaconu S, Falup-Pecurariu O, Ciopleias B, Falup-Pecurariu C. Gastro-intestinal dysfunctions in Parkinson's disease (Review). *Exp Ther Med* 2021; 22(4): 1083.

75. Fleming SM. Cardiovascular autonomic dysfunction in animal models of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2011; 1(4): 321-7.
76. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016; 139 Suppl 1: 318-24.
77. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis* 2012; 46(3): 572-80.
78. Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med* 2020; 36(1): 53-67.
79. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(12): 1459-63.
80. Santa Rosa Malcher CM, Roberto da Silva Goncalves Oliveira K, Fernandes Caldato MC, Lopes Dos Santos Lobato B, da Silva Pedroso J, de Tubino Scanavino M. Sexual Disorders and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Sex Med* 2021; 9(1): 100280.
81. Bronner G, Hassin-Baer S, Gurevich T. Sexual Preoccupation Behavior in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2017; 7(1): 175-82.
82. Zhu M, Li M, Ye D, Jiang W, Lei T, Shu K. Sensory symptoms in Parkinson's disease: Clinical features, pathophysiology, and treatment. *J Neurosci Res* 2016; 94(8): 685-92.
83. Valek L, Auburger G, Tegeder I. Sensory neuropathy and nociception in rodent models of Parkinson's disease. *Dis Model Mech* 2019; 12(6).
84. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 197-211.
85. Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(4): 485-91.
86. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25 Suppl 1: S98-103.
87. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(7): 490-4.
88. Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev* 2005; 9(3): 185-200.
89. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11(6): 512-9.
90. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51(2): 526-9.
91. Yong MH, Fook-Chong S, Pavanni R, Lim LL, Tan EK. Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6(7): e22511.
92. Zahed H, Zuzuarregui JRP, Gilron R, Denison T, Starr PA, Little S. The Neurophysiology of Sleep in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2021; 36(7): 1526-42.
93. Sezgin M, Bilgic B, Tinaz S, Emre M. Parkinson's Disease Dementia and Lewy Body Disease. *Semin Neurol* 2019; 39(2): 274-82.

94. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009; 72(13): 1121-6.
95. Severiano ESC, Alarcao J, Pavao Martins I, Ferreira JJ. Frequency of dementia in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2022; 432: 120077.
96. Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJ, Barker RA. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs* 2006; 20(6): 477-505.
97. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(12): 1689-707; quiz 837.
98. Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2007; 69(8): 747-54.
99. Collins LM, Williams-Gray CH. The Genetic Basis of Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease. *Front Psychiatry* 2016; 7: 89.
100. Aarsland D, Kramberger MG. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2015; 5(3): 659-67.
101. Weintraub D. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies: what geriatric psychiatry can learn. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21(6): 497-500.
102. Molina Ruiz RM, Evans AH, Velakoulis D, Looi JC. Neuropsychiatric manifestations of Parkinson's disease. *Australas Psychiatry* 2016; 24(6): 529-33.
103. Nagy A, Schrag A. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126(7): 889-96.
104. Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol* 2022; 21(1): 89-102.
105. Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(12): 409.
106. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149(4): 443-54.
107. Frisina PG, Borod JC, Foldi NS, Tenenbaum HR. Depression in Parkinson's disease: health risks, etiology, and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4(1): 81-91.
108. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8(3): 193-7.
109. Edwards E, Kitt C, Oliver E, Finkelstein J, Wagster M, McDonald WM. Depression and Parkinson's disease: a new look at an old problem. *Depress Anxiety* 2002; 16(1): 39-48.
110. Paulus W, Trenkwalder C. Imaging of nonmotor symptoms in Parkinson syndromes. *Clin Neurosci* 1998; 5(2): 115-20.

111. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord* 2014; 29(2): 195-202.
112. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993; 34(7): 465-70.
113. Broen MP, Narayen NE, Kuijf ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2016; 31(8): 1125-33.
114. Upneja A, Paul BS, Jain D, Choudhary R, Paul G. Anxiety in Parkinson's Disease: Correlation with Depression and Quality of Life. *J Neurosci Rural Pract* 2021; 12(2): 323-8.
115. Henderson R, Kurlan R, Kersun JM, Como P. Preliminary examination of the comorbidity of anxiety and depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4(3): 257-64.
116. Berrios GE, Campbell C, Politynska BE. Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Br J Psychiatry* 1995; 166(6): 789-92.
117. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010; 25(7): 838-45.
118. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Onset and evolution of anxiety in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2017; 24(2): 404-11.
119. Sagna A, Gallo JJ, Pontone GM. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(7): 708-15.
120. Yamanishi T, Tachibana H, Oguru M, et al. Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease. *Intern Med* 2013; 52(5): 539-45.
121. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord* 2011; 26(3): 484-92.
122. Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005; 96: 42-55.
123. Stefanova E, Ziropadja L, Petrovic M, Stojkovic T, Kostic V. Screening for anxiety symptoms in Parkinson disease: a cross-sectional study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2013; 26(1): 34-40.
124. Chen JJ, Marsh L. Anxiety in Parkinson's disease: identification and management. *Ther Adv Neurol Disord* 2014; 7(1): 52-9.
125. Balestrino R, Martinez-Martin P. Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2017; 373: 173-8.
126. Dissanayaka NN, White E, O'Sullivan JD, Marsh R, Pachana NA, Byrne GJ. The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(8): 967-75.

127. Chuquilin-Arista F, Alvarez-Avellon T, Menendez-Gonzalez M. Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of Life: A Community-Based Study in Spain. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2020; 33(4): 207-13.
128. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 2020; 323(6): 548-60.
129. Sawada H, Umemura A, Kohsaka M, et al. Pharmacological interventions for anxiety in Parkinson's disease sufferers. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19(10): 1071-6.
130. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; 8(11): e79510.
131. Chong TT. Definition: Apathy. *Cortex* 2020; 128: 326-7.
132. den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RM, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2015; 30(6): 759-69.
133. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Moller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(1): 22-6.
134. Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernandez de Bobadilla R, et al. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord* 2016; 31(1): 45-52.
135. Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, et al. Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(2): 153-60.
136. Fenelon G, Soulas T, Cleret de Langavant L, Trinkler I, Bachoud-Levi AC. Feeling of presence in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(11): 1219-24.
137. Fenelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord* 2010; 25(6): 763-6.
138. Papapetropoulos S, Katzen H, Schrag A, et al. A questionnaire-based (UM-PDHQ) study of hallucinations in Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2008; 8: 21.
139. Carey G, Gormezoglu M, de Jong JJA, et al. Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord* 2021; 36(2): 327-39.
140. Pontone GM, Dissanayaka N, Apostolova L, et al. Report from a multidisciplinary meeting on anxiety as a non-motor manifestation of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2019; 5: 30.

141. 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(Pt 6): 1314-22.
142. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992; 15: 353-75.
143. Diederich NJ, Goldman JG, Stebbins GT, Goetz CG. Failing as doorman and disc jockey at the same time: Amygdalar dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31(1): 11-22.
144. Sun YN, Wang T, Wang Y, et al. Activation of 5-HT(1)A receptors in the medial subdivision of the central nucleus of the amygdala produces anxiolytic effects in a rat model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 2015; 95: 181-91.
145. Picillo M, Santangelo G, Erro R, et al. Association between dopaminergic dysfunction and anxiety in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 37: 106-10.
146. Kano O, Ikeda K, Cridebring D, Takazawa T, Yoshii Y, Iwasaki Y. Neurobiology of depression and anxiety in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011; 2011: 143547.
147. Dan R, Ruzicka F, Bezdicek O, et al. Separate neural representations of depression, anxiety and apathy in Parkinson's disease. *Sci Rep* 2017; 7(1): 12164.
148. Oosterwijk CS, Vriend C, Berendse HW, van der Werf YD, van den Heuvel OA. Anxiety in Parkinson's disease is associated with reduced structural covariance of the striatum. *J Affect Disord* 2018; 240: 113-20.
149. Tinaz S, Courtney MG, Stern CE. Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(3): 436-41.
150. Moriyama TS, Felicio AC, Chagas MH, et al. Increased dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with Social Anxiety Disorder. *J Neurol Sci* 2011; 310(1-2): 53-7.
151. Vriend C, Boedhoe PS, Rutten S, Berendse HW, van der Werf YD, van den Heuvel OA. A smaller amygdala is associated with anxiety in Parkinson's disease: a combined FreeSurfer-VBM study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(5): 493-500.
152. Wee N, Wen MC, Kandiah N, et al. Neural correlates of anxiety symptoms in mild Parkinson's disease: A prospective longitudinal voxel-based morphometry study. *J Neurol Sci* 2016; 371: 131-6.
153. Joling M, van den Heuvel OA, Berendse HW, Booij J, Vriend C. Serotonin transporter binding and anxiety symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(1): 89-94.
154. Erro R, Pappata S, Amboni M, et al. Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(9): 1034-8.

155. Gouda NA, Elkamhawy A, Cho J. Emerging Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease and Future Prospects: A 2021 Update. *Biomedicines* 2022; 10(2).
156. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123 (Pt 11): 2297-305.
157. Fasano A, Ricciardi L, Lena F, Bentivoglio AR, Modugno N. Intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term effects on motor and non-motor symptoms and impact on patient's and caregiver's quality of life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(1): 79-89.
158. Borgemeester RW, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 23: 17-22.
159. Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, et al. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33(3): 421-30.
160. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; 34(3): 353-65.
161. Dayal V, Limousin P, Foltynie T. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: The Effect of Varying Stimulation Parameters. *J Parkinsons Dis* 2017; 7(2): 235-45.
162. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India* 2019; 67(4): 968-78.
163. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355(9): 896-908.
164. Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3: S69-72.
165. Tawfik VL, Chang SY, Hitti FL, et al. Deep brain stimulation results in local glutamate and adenosine release: investigation into the role of astrocytes. *Neurosurgery* 2010; 67(2): 367-75.
166. Chiken S, Nambu A. Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *Neuroscientist* 2016; 22(3): 313-22.
167. Okun MS, Foote KD. Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(12): 1847-57.
168. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(16): 1529-38.
169. Machado A, Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Sharan AD, Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S247-58.

170. Roldan P, Mosteiro A, Valdeoriola F, Rumia J. How I do it - asleep DBS placement for Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2023; 165(8): 2189-95.
171. Kumar R, Lozano AM, Sime E, Halket E, Lang AE. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 1999; 53(3): 561-6.
172. Mulroy E, Robertson N, Macdonald L, Bok A, Simpson M. Patients' Perioperative Experience of Awake Deep-Brain Stimulation for Parkinson Disease. *World Neurosurg* 2017; 105: 526-8.
173. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 2016; 115(1): 19-38.
174. Liu Y, Li W, Tan C, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2014; 121(3): 709-18.
175. Tubert C, Galtieri D, Surmeier DJ. The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2019; 128: 3-8.
176. Thevathasan W, Debu B, Aziz T, et al. Pedunclopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Mov Disord* 2018; 33(1): 10-20.
177. Alessandro S, Ceravolo R, Brusa L, et al. Non-motor functions in parkinsonian patients implanted in the pedunclopontine nucleus: focus on sleep and cognitive domains. *J Neurol Sci* 2010; 289(1-2): 44-8.
178. Gut NK, Winn P. Deep brain stimulation of different pedunclopontine targets in a novel rodent model of parkinsonism. *J Neurosci* 2015; 35(12): 4792-803.
179. 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.
180. Schuepbach WMM, Tonder L, Schnitzler A, et al. Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology* 2019; 92(10): e1109-e20.
181. Dafsari HS, Ray-Chaudhuri K, Mahlstedt P, et al. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on alexithymia in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2019; 26(2): 222-e17.
182. Irmen F, Horn A, Mosley P, et al. Left Prefrontal Connectivity Links Subthalamic Stimulation with Depressive Symptoms. *Ann Neurol* 2020; 87(6): 962-75.
183. Constantinescu R, Eriksson B, Jansson Y, et al. Key clinical milestones 15 years and onwards after DBS-STN surgery-A retrospective analysis of patients that underwent surgery between 1993 and 2001. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 154: 43-8.
184. Thobois S, Ardouin C, Lhomme E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010; 133(Pt 4): 1111-27.

185. Hickey P, Stacy M. Deep Brain Stimulation: A Paradigm Shifting Approach to Treat Parkinson's Disease. *Front Neurosci* 2016; 10: 173.
186. Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Parkinsons Dis* 2017; 3: 16024.
187. McDonald LM, Page D, Wilkinson L, Jahanshahi M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves sense of well-being in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(3): 372-8.
188. Lhomme E, Klinger H, Thobois S, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 2012; 135(Pt 5): 1463-77.
189. Couto MI, Monteiro A, Oliveira A, Lunet N, Massano J. Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Acta Med Port* 2014; 27(3): 372-82.
190. Kalteis K, Standhardt H, Kryspin-Exner I, Brucke T, Volc D, Alesch F. Influence of bilateral Stn-stimulation on psychiatric symptoms and psychosocial functioning in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2006; 113(9): 1191-206.
191. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; 7(7): 605-14.
192. Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *Eur Neurol* 2006; 55(3): 136-44.
193. Rothlind JC, Cockshott RW, Starr PA, Marks WJ, Jr. Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13(1): 68-79.
194. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(4): 376-81.
195. Zhang F, Wang F, Xing YJ, et al. Correlation between Electrode Location and Anxiety Depression of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Brain Sci* 2022; 12(6).
196. 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.
197. Cartmill T, Skvarc D, Bittar R, McGillivray J, Berk M, Byrne LK. Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Mood Effects. *Neuropsychol Rev* 2021; 31(3): 385-401.

198. Chang C, Li N, Wu Y, et al. Associations between bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) and anxiety in Parkinson's disease patients: a controlled study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24(3): 316-25.
199. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(4): 510-6.
200. Eggert K, Schrader C, Hahn M, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31(3): 151-66.
201. Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(5): 524-30.
202. Jost ST, Sauerbier A, Visser-Vandewalle V, et al. A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: results at the 36-month follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(7): 687-94.
203. Lang AE, Houeto JL, Krack P, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S171-96.
204. Parkinson Study Group S-PDIII. Isradipine Versus Placebo in Early Parkinson Disease: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020; 172(9): 591-8.
205. Nettersheim FS, Loehrer PA, Weber I, et al. Dopamine substitution alters effective connectivity of cortical prefrontal, premotor, and motor regions during complex bimanual finger movements in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2019; 190: 118-32.
206. Fahn S MC, Goldstein M, Calne DB, editors. Recent developments in Parkinson's disease, Vol. 2: NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987.
207. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(3): 388-95.
208. Verbaan D, van Rooden SM, Benit CP, van Zwet EW, Marinus J, van Hilten JJ. SPES/SCOPA and MDS-UPDRS: formulas for converting scores of two motor scales in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(8): 632-4.
209. Lazcano-Ocampo C, van Wamelen D, Samuel M, 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* 2021: 1-4.
210. Martinez-Martin P, Carroza-Garcia E, Frades-Payo B, et al. [Psychometric attributes of the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychosocial (SCOPA-PS): validation in Spain and review]. *Rev Neurol* 2009; 49(1): 1-7.

211. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6): 361-70.
212. Jost ST, Ray Chaudhuri K, Ashkan K, et al. Subthalamic Stimulation Improves Quality of Sleep in Parkinson Disease: A 36-Month Controlled Study. *J Parkinsons Dis* 2021; 11(1): 323-35.
213. Bucur M, Papagno C. Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: A Meta-analysis of the Long-term Neuropsychological Outcomes. *Neuropsychol Rev* 2023; 33(2): 307-46.
214. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002; 52(2): 69-77.
215. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22(13): 1901-11.
216. Jost ST, Strobel L, Rizos A, et al. Gender gap in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2022; 8(1): 47.
217. Sauerbier A, Bachon P, Ambrosio L, et al. The New Satisfaction with Life and Treatment Scale (SLTS-7) in Patients with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2022; 12(1): 453-64.
218. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: Development and validation of a short-form Parkinson's Disease Questionnaire. *Psychol Health* 1997; 12(6): 805-14.
219. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2011; 26(13): 2371-80.
220. Tan LC, Luo N, Nazri M, Li SC, Thumboo J. Validity and reliability of the PDQ-39 and the PDQ-8 in English-speaking Parkinson's disease patients in Singapore. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10(8): 493-9.
221. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(15): 2649-53.
222. Jost ST, Kaldenbach MA, Antonini A, et al. Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals. *Mov Disord* 2023.
223. J. C. Statistical power analysis for the behavioral sciences.; 1977:8.
224. Sauerbier A, Loehrer P, Jost ST, et al. Predictors of short-term impulsive and compulsive behaviour after subthalamic stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92(12): 1313-8.
225. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003; 41(5): 582-92.
226. Campbell MJ ST. Statistics at Square One. : London: BMJ Books 2009.

227. Gruber D, Calmbach L, Kuhn AA, et al. Longterm outcome of cognition, affective state, and quality of life following subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126(3): 309-18.
228. Jost ST, Visser-Vandewalle V, Rizos A, et al. Non-motor predictors of 36-month quality of life after subthalamic stimulation in Parkinson disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2021; 7(1): 48.
229. Aarsland D, Bronnick K, Alves G, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(8): 928-30.
230. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2009; 18(1): 23-33.
231. Meng D, Jin Z, Gao L, et al. The quality of life in patients with Parkinson's disease: Focus on gender difference. *Brain Behav* 2022; 12(3): e2517.
232. Rana AQ, Paul DA, Qureshi AM, et al. Association between nocturia and anxiety in Parkinson's disease. *Neurol Res* 2015; 37(7): 563-7.
233. Asplund R. Nocturia: consequences for sleep and daytime activities and associated risks. 2005; 3(6): 24-32.
234. Cui J, Qin Y, Tian Y, et al. Activities of daily living as a longitudinal moderator of the effect of autonomic dysfunction on anxiety and depression of Parkinson's patients. *Brain Behav* 2021; 11(8): e2297.
235. Wolz M, Hauschild J, Koy J, et al. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(8): 994-7.
236. Cao CJ YS, Zuo LJ, et al. Study on the correlation of autonomic dysfunction with motor symptoms and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease. *Chin J Clinicians (Electronic Edition)* 2013; 7(15).
237. Zhang F, Wang F, Li CH, et al. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation improves autonomic dysfunctions in Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2022; 22(1): 124.
238. Storozheva ZI, Akhapkin RV, Bolotina OV, et al. Sensorimotor and sensory gating in depression, anxiety, and their comorbidity. *World J Biol Psychiatry* 2021; 22(3): 183-93.
239. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, et al. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain* 2008; 131(Pt 1): 132-45.
240. Gulberti A, Hamel W, Buhmann C, et al. Subthalamic deep brain stimulation improves auditory sensory gating deficit in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2015; 126(3): 565-74.

241. Choi Y, Kim D. Effects of Task-Based LSVT-BIG Intervention on Hand Function, Activity of Daily Living, Psychological Function, and Quality of Life in Parkinson's Disease: A Randomized Control Trial. *Occup Ther Int* 2022; 2022: 1700306.
242. Liepelt-Scarfone I, Fruhmann Berger M, Prakash D, et al. Clinical characteristics with an impact on ADL functions of PD patients with cognitive impairment indicative of dementia. *PLoS One* 2013; 8(12): e82902.
243. Merola A, Romagnolo A, Rosso M, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord* 2018; 33(3): 391-7.
244. Sklerov M, Shih CH, Browner N, Palma JA, Styner M, Dayan E. Longitudinal change in autonomic symptoms predicts activities of daily living and depression in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2020; 30(3): 223-30.
245. Chang B, Mei J, Ni C, et al. Development and Validation of a Prediction Model for Anxiety Improvement after Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Brain Sci* 2023; 13(2).
246. Pontone GM, Perepezko KM, Hinkle JT, et al. 'Anxious fluctuators' a subgroup of Parkinson's disease with high anxiety and problematic on-off fluctuations. *Parkinsonism Relat Disord* 2022; 105: 62-8.
247. Schaeffer E, Berg D. Dopaminergic Therapies for Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 2017; 31(7): 551-70.
248. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995; 45(9): 1757-60.
249. Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanoj M, Gironell A, Pagonabarraga J, Garcia-Sanchez C. Acute effects of immediate and controlled-release levodopa on mood in Parkinson's disease: A double-blind study. *Mov Disord* 2007; 22(1): 62-7.
250. Pontone GM. Anxiety in Parkinson's: a complex syndrome of non-dopaminergic and dopaminergic etiology. *Eur J Neurol* 2017; 24(4): 541-2.
251. Rodriguez-Blazquez C, Frades-Payo B, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J, Martinez-Martin P, Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study G. Psychometric attributes of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(4): 519-25.
252. Carod-Artal FJ, Ziolkowski S, Mourao Mesquita H, Martinez-Martin P. Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14(2): 102-8.
253. Su W, Liu H, Jiang Y, et al. Correlation between depression and quality of life in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; 202: 106523.
254. Kuhlman GD, Flanigan JL, Sperling SA, Barrett MJ. Predictors of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 65: 86-90.

255. Fan JY, Chang BL, Wu YR. Relationships among Depression, Anxiety, Sleep, and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease in Taiwan. *Parkinsons Dis* 2016; 2016: 4040185.
256. Jones JD, Butterfield LC, Song W, et al. Anxiety and Depression Are Better Correlates of Parkinson's Disease Quality of Life Than Apathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015; 27(3): 213-8.
257. Hanna KK, Cronin-Golomb A. Impact of anxiety on quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2012; 2012: 640707.
258. Quelhas R, Costa M. Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21(4): 413-9.
259. Zhang F, Wang F, Li W, et al. Relationship between electrode position of deep brain stimulation and motor symptoms of Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2021; 21(1): 122.
260. Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Ray-Chaudhuri K, et al. Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts. *Brain Stimul* 2018; 11(4): 904-12.
261. Gourisankar A, Eisenstein SA, Trapp NT, et al. Mapping movement, mood, motivation and mentation in the subthalamic nucleus. *R Soc Open Sci* 2018; 5(7): 171177.
262. York MK, Wilde EA, Simpson R, Jankovic J. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. *J Neurol Sci* 2009; 287(1-2): 159-71.
263. Celiker O, Demir G, Kocaoglu M, Altug F, Acar F. Comparison of Subthalamic Nucleus vs. Globus Pallidus Interna Deep Brain Stimulation in Terms of Gait and Balance; A Two Year Follow-Up Study. *Turk Neurosurg* 2019; 29(3): 355-61.
264. Williams NR, Foote KD, Okun MS. STN vs. GPi Deep Brain Stimulation: Translating the Rematch into Clinical Practice. *Mov Disord Clin Pract* 2014; 1(1): 24-35.
265. Weintraub D, Duda JE, Carlson K, et al. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(10): 1113-8.
266. Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, Wang YP, Li JP, Li YJ. Cognitive and Psychiatric Effects of STN versus GPi Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11(6): e0156721.
267. Boel JA, Odekerken VJ, Geurtsen GJ, et al. Psychiatric and social outcome after deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31(3): 409-13.
268. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol* 2009; 65(5): 586-95.

269. Starkstein SE, Robinson RG, Leiguarda R, Preziosi TJ. Anxiety and depression in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1993; 6(3): 151-4.
270. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2005; 46(2): 227-32.
271. Ray S, Agarwal P. Depression and Anxiety in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med* 2020; 36(1): 93-104.
272. Wee N, Kandiah N, Acharyya S, et al. Depression and anxiety are co-morbid but dissociable in mild Parkinson's disease: A prospective longitudinal study of patterns and predictors. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 23: 50-6.
273. Swan M, Doan N, Ortega RA, et al. Neuropsychiatric characteristics of GBA-associated Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2016; 370: 63-9.
274. Mele B, Holroyd-Leduc J, Smith EE, Pringsheim T, Ismail Z, Goodarzi Z. Detecting anxiety in individuals with Parkinson disease: A systematic review. *Neurology* 2018; 90(1): e39-e47.
275. Leentjens AF, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martinez-Martin P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Mov Disord* 2014; 29(8): 1035-43.
276. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23(14): 2015-25.
277. Martinez-Martin P, Leentjens AF, de Pedro-Cuesta J, Chaudhuri KR, Schrag AE, Weintraub D. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31(3): 270-9.
278. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord* 2011; 26(3): 407-15.
279. Dissanayaka NN, Torbey E, Pachana NA. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recent literature. *Int Psychogeriatr* 2015; 27(11): 1777-84.
280. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997; 42(1): 17-41.
281. Johnston M. Mood in chronic disease: Questioning the answers. , 18(1), 71–87. 1999.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: modifizierte MDS-Diagnosekriterien der Parkinson-Krankheit	16
Abbildung 2: Haupt-Stimulationsziele der Tiefen Hirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit	27
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung Rekrutierungsjahr	31
Abbildung 4: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmenden	32
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Rekrutierung und Datenerfassung	39

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht wesentlicher nicht-motorischer Symptome der Parkinson-Krankheit....	18
Tabelle 2: weitere autonome Dysfunktionen	20
Tabelle 3: sensorische Symptome	21
Tabelle 4: Weitere neuropsychiatrische Symptome	24
Tabelle 5: Übersicht Patient:innencharakteristika Gesamtkohorte	40
Tabelle 6: Übersicht Patient:innencharakteristika Angst-Kohorte mit HADS-A ≥ 8 bei Baseline	41
Tabelle 7: Angst-Kohorte: Klinische Charakteristika zu Studienbeginn und 6-monatiger Nachuntersuchung	42
Tabelle 8: Angst-Kohorte: Korrelationen zwischen klinischen Charakteristika zum Zeitpunkt des Studienbeginns und dem HADS-A-Veränderungswert.....	44
Tabelle 9: Angst-Kohorte: Korrelationen zwischen NMSS-Domänen zum Zeitpunkt des Studienbeginns und dem HADS-A-Veränderungswert.....	45
Tabelle 10: Gesamtkohorte: Klinische Charakteristika zu Studienbeginn und 6-monatiger Nachuntersuchung	47
Tabelle 11: Gesamtkohorte: Korrelationen zwischen klinischen Charakteristika zum Zeitpunkt des Studienbeginns und dem HADS-A-Veränderungswert.....	49
Tabelle 12: Gesamtkohorte: Korrelationen zwischen NMSS-Domänen zum Zeitpunkt des Studienbeginns und dem HADS-A-Veränderungswert.....	50

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Es erfolgte eine Vorabveröffentlichung von folgenden Daten und Ergebnissen in der unten angegebenen Publikation, bevor diese monographische Dissertation mit Veränderungen herausgegeben wurde:

Sauerbier A, Herberg J, Stopic V, Loehrer PA, Ashkan K, Rizos A, Jost ST, Petry-Schmelzer JN, Gronostay A, Schneider C, Visser-Vandewalle V, Evans J, Nimsy C, Fink GR, Antonini A, Martinez-Martin P, Silverdale M, Weintraub D, Schrag A, Ray Chaudhuri K, Timmermann L, Dafsari HS; EUROPAR, the German Parkinson Society Non-motor Symptoms Study Group, and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. **Predictors of short-term anxiety outcome in subthalamic stimulation for Parkinson's disease.** NPJ Parkinsons Dis. 2024 Jun 8;10(1):114. doi: 10.1038/s41531-024-00701-6. PMID: 38851717.