

Aus der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Langzeit-Outcome von Parkinson-Patienten mit chronischer bilateraler tiefer Hirnstimulation  
im Ncl. subthalamicus in Bezug auf Kognition, Motorik, Lebensqualität und Affekt

# **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Lisa Brigitte Calmbach  
aus Berlin

Magdeburg 2019

## **Bibliographische Beschreibung**

Calmbach, Lisa: Langzeit-Outcome von Parkinson-Patienten mit chronischer bilateraler tiefer Hirnstimulation im Ncl. subthalamicus in Bezug auf Kognition, Motorik, Lebensqualität und Affekt. – 2019. -84 Bl., 7 Abb., 30 Tab., 9 Anl.

### **Kurzreferat**

Die STN-THS gilt als bewährte Behandlungsmethode von Patienten mit IPS und motorischen und nicht-motorischen Wirkfluktuationen, neurokognitive- und psychiatrische Folgen werden kontrovers diskutiert. Von 104 Patienten mit IPS, die sich zwischen 1996 und 2006 an einem Fachzentrum einer bilateralen STN-THS unterzogen, konnte im Rahmen der vorliegenden neuropsychologischen Langzeit-Studie bei 79 Patienten präoperative kognitive Testungen ausgewertet werden. Von diesen Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 21 verstorben, 9 nicht kontaktierbar und 12 lehnten eine Testung ab. 37 Patienten wurden mittels einer umfangreichen neuropsychologischen Testung der kognitiven Domänen Sprache, exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, Visuokonstruktion und Gedächtnis nachuntersucht und allgemeine und motorische Daten sowie psychiatrische Symptome mittels Fremd- und Selbstbeurteilungsinstrumenten erfasst. Die Ergebnisse wurden mit den präoperativen Daten verglichen und es erfolgte die Zuordnung in die Kategorien kognitiv unauffällig, PD-MCI und PD-D nach Kriterien der MDS.

Patienten zeigten über einen Zeitraum von  $6,3 \pm 2,2$  Jahren mit THS-STN insgesamt eine deutliche Zunahme kognitiver Defizite in vier von fünf kognitiven Domänen, partiell auch depressiver sowie (v.a. axialer) motorischer Symptome und eine Reduktion der krankheitsspez. Lebensqualität. Weitere psychiatrische Symptome nahmen nicht zu. Von präoperativ 76% Patienten mit PD-MCI und 24% mit unauffälliger Kognition wurden postoperativ jeweils 41% den Kategorien PD-D bzw. PD-MCI zugeordnet, während 18% kognitiv unauffällig blieben. Dabei korrelierte die Erkrankungsdauer, nicht das Alter mit der postoperativen Einschränkung kognitiver Funktionen. Es gab einen Trend zu einer Vergesellschaftung eines präoperativen PD-MCI mit einer Demenz bei Follow-Up.

### **Schlüsselwörter:**

Tiefe Hirnstimulation, Nucleus Subthalamicus, idiopathisches Parkinsonsyndrom, Kognition, Affekt, Lebensqualität

**Inhalt**

Abkürzungsverzeichnis .....	1
1. Einleitung .....	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2. Grundlagen .....	2
1.2.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom- Definition .....	2
1.2.2 Kognitive Störungen bei Patienten mit IPS- Allgemeines .....	2
1.2.3 Das kognitive Profil bei Patienten mit IPS.....	3
1.2.3.1 Exekutive Funktionen .....	3
1.2.3.2 Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis.....	3
1.2.3.3 Gedächtnis.....	4
1.2.3.4 Visuospatiale Konstruktion.....	5
1.2.3.5 Sprache.....	6
1.2.4 Affektive und psychotische Symptome bei Morbus Parkinson- Ein Überblick.....	7
1.3 Basalganglienschleifen und ihre Modulation durch THS.....	10
1.4 Die therapeutische Hochfrequenzstimulation (THS) im Nucleus subthalamicus zur Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms.....	12
1.5 Kognitive und psychiatrische Veränderungen bei Patienten mit IPS und THS im STN ....	14
1.6 Aufgabenstellung und Arbeitshypothese.....	15
2. Patienten und Methoden.....	17
2.1 Studiendesign.....	17
2.2 Teil 1: Retrospektive Studie .....	17
2.2.1 Erhebung von präoperativen Patientendaten und Literaturrecherche .....	17
2.2.2 Patienten.....	19
2.3 Teil 2: Klinische Follow-Up Studie.....	19
2.3.1 Studiendesign der klinischen Studie .....	19
2.3.1.1 Auswahl der Patienten .....	19
2.3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
2.3.2 Beschreibung der Untersuchungen .....	20
2.3.3 Testbatterie.....	21
2.3.3.1 Motorisches Assessment.....	21
2.3.3.2 Neuropsychologisches Assessment .....	22
2.3.4 Erhebung von Lebensqualität und psychiatrischen Symptomen .....	26
2.4 Methodik der Datenanalyse .....	29
2.4.1 Definition der abhängigen Variablen/ Outcome .....	29
2.4.2 Definition der unabhängigen Variablen.....	30
2.4.3 Datenausschlusskriterien.....	30
2.5 Datenanalyse- statistische Tests .....	31
2.6 Software.....	32
3.1 Allgemeine Ergebnisse .....	33
3.1.1 Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien .....	33
3.1.3 Patientencharakteristika .....	33
3.1.2 Sterblichkeit .....	34
3.1.4 Vergleich der prä- und postoperativen Motorik.....	35
3.1.5 Überprüfung der Effektivität: Medikamentenreduktion nach STN-THS .....	35
3.2 Langzeit-Entwicklung: Vergleich prä- und postoperativer kognitiver Testergebnisse .....	35

3.3 Präoperative neuropsychologische Ergebnisse.....	37
3.3.1 Prävalenz der PD-MCI bei Baseline .....	38
3.3.2 Charakterisierung der Patienten mit PD-MCI bei Baseline- allgemein.....	38
3.3.3 Neuropsychologische Charakterisierung der Patienten mit und ohne PD-MCI bei Baseline.....	39
3.4 Postoperative Ergebnisse- Neuropsychologische Testungen .....	39
3.4.1 Prävalenz der PD-Demenz bei Follow-Up .....	40
3.4.2 Charakterisierung der Patienten mit PD-D bei Outcome- allgemein.....	40
3.4.3 Charakterisierung der Patienten mit PD-D bei Outcome- neuropsychologisch .....	41
3.5 Überprüfung der Nullhypothese: Präoperatives PD-MCI und kognitive Verschlechterung im postoperativen Verlauf .....	43
3.5.1 Präoperatives PD-MCI und Konversion zu Demenz bei Follow-Up- Hypothesentest und Regressionsanalyse .....	43
3.5.2 Präoperatives MCI und jährliche Veränderung der globalen Kognition unter STN-THS- Tests für verbundene Stichproben.....	46
3.6 Überprüfung der Nebenhypothesen.....	46
3.6.1 Präoperative Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne spätere Konversion zur PD-D .....	47
3.6.2 Die jährliche kognitive Veränderung unter STN-THS .....	52
3.6.3 Zusammenhänge zwischen Baselinefaktoren und der jährlichen kognitiven Veränderung.....	53
3.7 Resultate begleitender Testverfahren- sekundäres Outcome.....	57
3.7.1 Psychiatrische Tests .....	57
3.7.2 Lebensqualität und Befindlichkeit .....	58
3.7.3 Lebensqualität und Demenz.....	59
3.7.4 Motorische Entwicklung und Demenz.....	60
3.7.5 Lebensqualität und motorisches Outcome .....	61
3.7.6 Lebensqualität und Baseline-Kognition.....	62
4. Diskussion .....	63
4.1 Einleitung.....	63
4.2 Sterblichkeit.....	63
4.3 Kognitive Funktionen unter kontinuierlicher subthalamischer Hochfrequenzstimulation..	63
4.4 Konversion zur Demenz- Prävalenzen von PD-MCI und PD-D.....	64
4.4.1 Präoperative Charakterisierung der Patienten.....	66
4.4.2 Postoperative Charakterisierung der Patienten .....	66
4.5 MCI bei Baseline- ein Demenz-begünstigender Faktor bei Patienten mit IPS und STN-THS?.....	67
4.6 Weitere potentielle Demenz-beeinflussende Faktoren .....	68
4.6.1 Krankheitsdauer .....	68
4.6.2 Dauer der Stimulation .....	69
4.6.3 Alter .....	69
4.6.4 Geschlecht.....	69
4.7 Domänenspezifische Auswertung .....	70
4.7.1 Exekutive Funktionen und Sprache .....	70
4.7.2 Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis.....	72
4.7.3 Gedächtnis.....	74
4.8 Sekundäres Outcome- Zusammenhänge zwischen Kognition, Motorik, Lebensqualität und psychiatrischen Symptome .....	75

## Inhaltsverzeichnis

4.8.1 Motorische Entwicklung und Kognition.....	75
4.8.2 Lebensqualität und Kognition.....	76
4.8.3 Motorik und Parkinson-spezifische Lebensqualität.....	77
4.8.4 Affektive und psychiatrische Symptome .....	78
4.9 Kritik/Limitationen .....	79
4.10 Stärken .....	81
4.11 Ausblick.....	81
Zusammenfassung .....	83
Literaturverzeichnis.....	84

## Abkürzungen

### Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AZ	Allgemeinzustand
BAI	Becks Angst- Inventar
BDI	Becks Depressions- Inventar
BG	Basalganglien
BMT	Best medical Treatment
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BRMAS	Bech- Rafaelsen Mania Scale
CERAD	Consortium to establish a registry for Alzheimer`s Disease
DLK	Demenz mit Lewy-Körperchen
DS VW/ RW	Zahlenspanne/Digit Span vorwärts und rückwärts
FWI	Farb-Wort-Interferenztest/Stroop-Test
GPi	Globus Pallidus, pars internus
H&Y	Hoehn und Yahr- Stadium
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
JahrTHS	Jährliche Veränderung im MDRS
KU	Kognitiv unauffällig
LEED	Levodopa-Äquivalenzdosis
MADRS	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MCI	Leichte kognitive Störung
MD	Mediodorsaler Nukleus des Thalamus
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen Langform
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MDS	Movement Disorders Society
MiWe	Mittelwert
MMChange/	
mMDRS	modifizierte Mattis Dementia Rating Scale
PD-D	Parkinson`s Disease Dementia
PD-MCI	Leichte kognitive Störung bei Parkinson
PDQ 39	Parkinson`s Disease Questionnaire
PFdl	dorsolaterale Extension des PF (parafaszikuläre Nuclei Thalami)
PR	Prozentrang
QoL	Lebensqualität
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test

## Abkürzungen

SF36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
SHAPS-D	Snaith-Hamilton Pleasure Scale
StAbw	Standardabweichung
STN	Nucleus Subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation/ therapeutische Hochfrequenzstimulation
UPDRS	United Parkinson Rating Scale
VAmc	Pars magnocellularis des VA (Ventralis Anterior des Thalamus)
VAPc	Pars parvocellularis des VA (Ventralis Anterior des Thalamus)
VLc	kaudaler Teil des VL (Ventralis Lateralis des Thalamus)
VLd	dorsaler VL (Ventralis Lateralis des Thalamus)
VLm	medialer Teil des VL (Ventralis Lateralis des Thalamus)
VLMT	Verbaler Merk- und Lernfähigkeitstest
WAIS	Wechsler Intelligenz Test für Erwachsene
WF	Wortflüssigkeit
WL	Wortliste

## **1. Einleitung**

### **1.1 Einleitung**

Die therapeutische Hochfrequenzstimulation (THS) des Nucleus Subthalamicus (STN) ist eine etablierte Behandlungsmethode bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und motorischen Wirkfluktuationen bzw. medikamentös unzureichend behandelbarem Tremor, die zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der motorischen Wirkfluktuationen führt. Bei bisher nicht sicheren Auswirkungen der STN-THS auf Kognition und Affekt gilt das Vorliegen einer Demenz und einer instabilen Depression als relative Kontraindikation für die STN-THS. Weiterhin ist unklar, inwiefern ein präoperatives bestehendes mildes kognitives Defizit (MCI) einen negativen Prädiktor für die Entwicklung einer Demenz darstellt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Ausmaß kognitiver und affektiver Langzeit-Veränderungen nach durchschnittlich 6,3 Jahren (Spannweite 3,6-10,5 Jahre) STN-THS bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom konsekutiv zu erfassen und retrospektiv mögliche Prädiktoren einer dementiellen Entwicklung aufzudecken.

In den folgenden Abschnitten erfolgt zunächst eine Beschreibung kognitiver Störungen bei Morbus Parkinson im Zusammenhang mit der Basalganglien-Pathophysiologie sowie die Darstellung der Kriterien für ein MCI und eine Demenz bei Parkinson. Nach einer Zusammenfassung der möglichen Einflüsse stimulationsinduzierter Veränderungen auf kognitive Funktionen wird die Arbeitshypothese aufgestellt, die der Untersuchung der Frage gilt, ob potentielle Risikofaktoren einer dementiellen Entwicklung unter chronischer STN-THS, insbesondere ein präoperativ bestehendes PD-MCI, aufgedeckt werden können.



## **1.2. Grundlagen**

### **1.2.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom- Definition**

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist mit einer Prävalenz in Deutschland von 100-200/100000 Einwohner eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Da die Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter steigt- bei den über 65-Jährigen beträgt sie bereits 1.800/100.000- ist aufgrund der demographischen Entwicklung der Bevölkerung in Zukunft ein weiterer Anstieg der Häufigkeit zu erwarten.<sup>1</sup>

Das IPS ist eine neurodegenerative Erkrankung und wird den Bewegungsstörungen zugeordnet.

Die Diagnosestellung erfolgt klinisch anhand der Kriterien der Queen Square Brain Bank.<sup>2</sup> Diese erfordern neben dem Vorliegen eines klinischen Parkinsonsyndroms mit den Kardinalsymptomen Bewegungsverlangsamung (Akinese) und Rigor und/oder (4-7 Hz Ruhe-) Tremor und/oder oder posturale Instabilität, zusätzlich einen asymmetrischen Beginn, einen progressiven Verlauf, ein klinisches Ansprechen auf die Medikation (Levodopa-Responsivität >30%) und den Ausschluss einer anderen Ätiologie der Bewegungsstörung. Das idiopathische Parkinsonsyndrom kann dann, in Abhängigkeit der vorherrschenden motorischen Symptome, als "akinetisch-rigider Typ", "Tremordominanztyp" oder "Äquivalenztyp" klassifiziert werden. Im Erkrankungsverlauf kann sich dieser Schwerpunkt jedoch auch ändern.

### **1.2.2 Kognitive Störungen bei Patienten mit IPS- Allgemeines**

Die Erstbeschreibung der Erkrankung erfolgte durch James Parkinson (1755–1824) in „an essay on the shaking palsy“ im Jahr 1817 (zitiert in:<sup>3</sup>) als rein motorische Störung, so schrieb er: "the senses and the intellect are uninjured" und erwähnte die „Melancholie“ lediglich als ein Begleitphänomen. Seit dieser Zeit jedoch, in der Wissenschaftler den Fokus der Forschung v.a. auf die motorische Komponente legten, hat sich viel getan. Heute ist bekannt, dass es zusätzlich zu den motorischen Symptomen häufig zu Affektationen des sensorischen und vegetativ-autonomen Systems und Störungen von Affekt, Verhalten und Kognition kommt. So treten regelmäßig nicht-motorische Symptome wie Hyposmie, Obstipation, Schweiß- und Speicheldrüsendysfunktion, Blutdruckdysregulation und orthostatische Hypotonie, Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus und des Schlafs, Schmerzen, Miktionsstörungen und sexuelle Funktionsstörungen, Depression, Impulskontrollstörung, leichte kognitive Störung und Demenz auf.<sup>4,5</sup>

Der Begriff "Kognition" kommt vom lateinischen "cognitio", zu Deutsch "erkennen" (Duden) und umfasst in den Neurowissenschaften "alle Prozesse des Erwerbs, der Organisation, der Speicherung und der Anwendung von Wissen".<sup>6</sup> Ein erworbener (Teil-)Verlust dieser Fähigkeiten im Rahmen eines IPS wird je nach Ausprägung als leichte kognitive Störung bei Parkinson (PD-MCI) oder als Parkinson und Demenz (PD-D) bezeichnet.

Das Vorhandensein einer Demenz bei Patienten mit IPS bedeutet zusätzlich zu den motorischen Symptomen eine deutliche Belastung für den Patienten und seine (betreuenden) Angehörigen.<sup>7-9</sup>

### **1.2.3 Das kognitive Profil bei Patienten mit IPS**

#### **1.2.3.1 Exekutive Funktionen**

Der Begriff "exekutiv" (englisch: „ausführend, leitend“, Oxford Wörterbuch) bezieht sich in der Neurologie und Neuropsychologie auf „metakognitive Prozesse, die die flexible Koordination mehrerer Subprozesse zur Zielbearbeitung oder zum Erreichen eines Ziels steuern“. <sup>10</sup> Diese metakognitiven Fähigkeiten beinhalten u.a. Zielsetzung, Handlungsinitiierung und -inhibition, Planung, "shifting" und Überprüfung <sup>11</sup> und sind von großer Bedeutung für die Selbstständigkeit eines Individuums und seine berufliche Wiedereingliederung. <sup>12</sup>

Bei Patienten mit IPS können exekutive Defizite mit neuropsychiatrischen Symptomen wie Apathie und Depression, aber auch mit motorischen Symptomen wie Freezing of Gait (Gangblockaden) oder posturaler Instabilität korreliert sein. <sup>13</sup>

Die exekutiven Funktionen gehören zu den am häufigsten betroffenen kognitiven Funktionen bei IPS. <sup>14-17</sup> Laut einer gemeindebasierten Studie treten dysexekutive Symptome so bereits zu 18% bei der Erstdiagnose des IPS auf <sup>18</sup>, die Prävalenz beträgt ungefähr 30%. <sup>15</sup> Bei Patienten mit IPS äußert sich das dysexekutive Syndrom häufig durch Defizite in der Wortflüssigkeit <sup>19-21</sup> und bei "set shifting tasks", d.h. Wortflüssigkeitsaufgaben mit alternierenden Bedingungen <sup>22</sup>. In der Konzeptbildungs-Subskala der Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), den "Ähnlichkeiten" des WAIS (Wechsler Intelligenz Test für Erwachsene) oder im "Wisconsin Card Sorting Test" sind Patienten mit PD-D im Vergleich zu Patienten mit Morbus Alzheimer besonders beeinträchtigt. <sup>19-21</sup>

In neuroradiologischen Studien wurden dysexekutive Störungen bei Läsionen des prä- und orbitofrontalen Kortex oder subkortikaler Strukturen (insbesondere des Nucleus caudatus oder Thalamus) festgestellt. <sup>23</sup> Diese Ergebnisse stimmen mit der Theorie überein, dass für die exekutive Dysfunktion eine durch Verlust von dopaminergem Input resultierende Dysfunktion der Basalganglienschleifen zwischen präfrontalem Kortex und Ncl. caudatus verantwortlich ist. <sup>24</sup>

Als Test zur Prüfung der exekutiven Funktionen kann außerdem neben den oben genannten die Initiation und Perseverations-Subskala und die Konzeptbildungs-Subskala der Mattis Dementia Rating Scale, sowie die phonemische und semantische Wortflüssigkeit herangezogen werden. <sup>17</sup> Andere Autoren ordnen die einfache semantische und phonemische Wortflüssigkeit jedoch der Sprache, nicht den exekutiven Funktionen zu. <sup>25,26</sup>

Weitere Testbatterien zur Prüfung der exekutiven Funktionen sind zudem u.a. der Stroop-Test oder Trail Making Test (TMT, Arbeitsgedächtnis und Monitoring). <sup>10</sup>

#### **1.2.3.2 Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis**

Der Aufmerksamkeit kommt als globaler "Basisfunktion höherer Hirnleistungen" eine wichtige Rolle und Teilhabe an allen anderen kognitiven Domänen zu. <sup>27</sup>

## Einleitung

Ihre Teilfunktionen sind in der Praxis nur schwierig zu differenzieren und beinhalten unter anderem verbales und visuelles Arbeitsgedächtnis, Fokussierung, Verschiebung, geteilte Aufmerksamkeit, kurzfristige Steigerung und Lösung von Aufmerksamkeit und Vigilanz (Daueraufmerksamkeit). Dem Arbeitsgedächtnis kommt dabei die Aufgabe zu, die aufgabenspezifischen Informationen über eine gewisse Zeit festzuhalten und so eine selektive Verarbeitung zu ermöglichen.<sup>28</sup>

Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen sind häufig bereits unter den anfänglichen subjektiv angegebenen Beschwerden bei Demenz bei Parkinsonsyndrom (PD-D) zu finden.<sup>29</sup> So sind PD-D-Patienten ebenso wie Patienten mit Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) in Aufmerksamkeits-Tasks wie dem "Letter Cancellation Test" (Bsp.: auf einer Vorlage mit wahllos durcheinander gewürfelten Buchstaben alle "A`s" durchstreichen) langsamer, begehen mehr Fehler und ihre Leistung fluktuiert mehr als die von Patienten mit Alzheimer Demenz (AD).<sup>30-32</sup> Auch in Tasks, die die Aufmerksamkeit als Varianz der Reaktionszeiten messen,<sup>30</sup> sowie in dem Aufmerksamkeits-Untertest des MMST schnitten PD-D-Patienten deutlich schlechter ab als Patienten mit Alzheimer Demenz.<sup>32</sup>

Neuropsychologische Studien zeigen, dass Aufmerksamkeitsdefizite bei fast allen Patienten mit Läsionen unterschiedlichster Bereiche des Gehirns gefunden werden können, v.a. im Frontalhirn und Marklager, in subkortikalen aminergen und cholinergen Projektionskernen (Locus coeruleus), im aktivierenden Netzwerk in Thalamus und Hirnstamm, sowie in den Relaiskernen von Thalamus und Basalganglien.<sup>27</sup>

Mehrere neuroradiologische Studien konnten bei Parkinson-Patienten Störungen im präfrontalen Netzwerk bei Aufmerksamkeits-Tasks nachweisen. So zeigten Rowe und Kollegen in einer fMRT-Studie,<sup>33</sup> dass es bei IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollanden zu einer "attention to action"- taskspezifischen funktionellen Diskonnektivität zwischen präfrontalem Kortex und supplementär-motorischem und (lateralem) prämotorischen Kortex kommt. Van Schouwenburg et al.<sup>34</sup> konnten in einer fMRT Studie nachweisen, dass die Konnektivität zwischen dem präfrontalen Kortex und Stimulus-spezifischen visuellen Assoziationsgebieten von der Aktivität im ventralen Striatopallidum abhängt, hervorgerufen durch Ereignisse, die zu Aufmerksamkeitsverschiebungen führen. Dies betont die Wichtigkeit der Basalganglien und ihrer Projektionskreisläufe für die Aufmerksamkeitsfunktionen. Eine verminderte Aufmerksamkeit im Rahmen einer Parkinsonerkrankung führt u.a. zu vermehrten Stürzen.<sup>35</sup>

Empfohlene Verfahren zur Prüfung der Aufmerksamkeit bei IPS-Patienten sind nach Emre et al.<sup>17</sup> u.a. die Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, der Trailmakingtest und die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).

### 1.2.3.3 Gedächtnis

Das Gedächtnis ermöglicht die Speicherung, den Transfer, die Konsolidierung und den Abruf neuer Informationen und bildet die Grundlage des Lernprozesses, der für das Fortbestehen des Individuums notwendig ist.

Das Langzeitgedächtnis verfügt im Gegensatz zum Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis (s.o.) über eine theoretisch unbegrenzte Kapazität und Dauer. Es kann weiter unterteilt werden in das deklarative, oder

## Einleitung

auch explizite Gedächtnis zur Abspeicherung von "mitteilbarem Wissen" und das prozedurale Gedächtnis für erlernte Fähigkeiten und Fertigkeiten (z.B. Geige spielen, schwimmen). Das deklarative Gedächtnis lässt sich wiederum in das episodische Gedächtnis (lebensgeschichtliche Ereignisse) und das semantische Gedächtnis (allgemeine und biografische Fakten) aufteilen.

Auch wenn Gedächtnisstörungen bei PD-D im Vergleich zur AD nicht als das charakteristische Merkmal gelten, treten sie sehr häufig auf, so berichten Noe und Kollegen<sup>31</sup>, dass Gedächtnisstörungen von 67% der PD-D Patienten angegeben wurden, im Gegensatz zu 100% bei Patienten mit AD, ein Ergebnis, das in seiner Tendenz von weiteren neuropsychologischen Vergleichsstudien bestätigt wird.<sup>20,21</sup> Bei weiter fortgeschrittener Demenz scheint sich dieser Unterschied jedoch ganz aufzuheben.<sup>31</sup> Im Gegensatz zur verbreiteten "retrieval deficit hypothesis"<sup>36</sup>, die darin besteht, dass es sich bei der Störung des Langzeitgedächtnisses bei PD-D eher um ein Problem des freien Abrufs ("free recall") als von Wiedererkennen (Speicherung und Transfer) handele, konnten zuletzt auch Einschränkungen des Abrufs mit Hilfestellung ("cued Recall") und des passiven Wiedererkennens ("Recognition") bei PD-D-Patienten gefunden werden.<sup>31,37</sup>

Tierexperimentelle und neuropsychologisch-neuroanatomische Studien ordneten den unterschiedlichen Gedächtnissystemen unterschiedliche neurologische Strukturen zu. Während das kategorische, oder auch explizite Gedächtnis so dem Hippokampus und dem mittleren Temporallappen (MTL) zugeordnet wird<sup>38-40</sup>, scheinen die Basalganglien, insbesondere das Striatum, eine große Rolle bei nicht-deklarativen (prozeduralen) Gedächtnisprozessen zu spielen.<sup>41,42</sup> Neuere fMRT-Studien konnten jedoch auch bei impliziten Gedächtnisaufgaben Aktivierungen des medialen Temporallappens<sup>43</sup> und auf der anderen Seite bei explizitem Sequenz- bzw. Kategorisierungs-Lernen eine Rekrutierung der Basalganglienstrukturen<sup>44</sup> feststellen.

### **1.2.3.4 Visuospatiale Konstruktion**

"Die Fähigkeit, ein Objekt oder Bild als eine Komposition aus Einzelteilen zu sehen und dann aus diesen Teilen eine Kopie des Originals anzufertigen ist bekannt als visuospatiale konstruktive Kognition."<sup>45</sup>

Biesbroek und Kollegen<sup>46</sup> halten fest, dass die visuospatiale Konstruktion als komplexe kognitive Fähigkeit aus den unterschiedlichen Komponenten reine Konstruktion, Visuoperzeption, Aufmerksamkeit und Entscheidungsfindung zusammengesetzt ist.

Konstruktion und Praxis wird typischerweise durch das Kopieren von Objekten oder das Zeichnen von Alltagsgegenständen (z.B. Uhrentest) geprüft.<sup>17</sup> Hierbei können bei PD-D Patienten deutliche Defizite festgestellt werden<sup>47</sup>, die sich in Vergleichsstudien als gleich groß oder größer als bei Patienten mit AD dargestellt haben.<sup>20,21,31</sup> Als Risikofaktoren für ein schlechteres Ergebnis im Uhrentest im Vergleich zur gesunden Kontrolle gelten ein linksseitiger Beginn der IPS-Erkrankung und das Nicht-Vorhandenseins eines Tremors bei Diagnosestellung.<sup>48</sup> Wichtig ist dabei zu bedenken, dass die Tests zur Prüfung der Visuokonstruktion gerade bei IPS-Patienten durch schlechte motorische und andere kognitive Fähigkeiten beeinflusst werden können.

## Einleitung

Neuere fMRT-Studien können zum verbesserten anatomischen Verständnis der Visuokonstruktion beitragen. So konnten Caproni und Kollegen<sup>49</sup> in einer Vergleichsstudie bei der Durchführung spezifischer visuoperzeptiver/visuospatialer neuropsychologischer Tests keinen Unterschied im Ergebnis von nicht-dementen IPS-Patienten und gesunden Kontrollen feststellen, fanden jedoch eine veränderte zerebrale Aktivierung von subkortikalen und kortikalen Strukturen während der Testdurchführung. So wiesen IPS-Patienten eine reduzierte Aktivierung in der rechten Inselregion, im linken Putamen, bds. im Ncl. caudatus und im rechten Hippokampus, sowie eine Überaktivierung des rechten dorsolatero-prefrontalen Kortex und des (v.a. rechten) posterioren Parietalkortex auf.

Auch in einer weiteren Studie an Schlaganfallpatienten konnte durch "lesion-symptom-mapping" (neuropsychologische Testung während fMRT-Aufnahme) gezeigt werden, dass die visuoperzeptive Komponente der durchgeführten Tests durch große rechtshemisphärielle Korrelate im Frontallappen, oberen Temporallappen und supramarginalen Gyrus repräsentiert zu sein scheint, wohingegen die rein konstruktive Komponente im rechten oberen Parietallappen und angulärem sowie mittlerem occipitale Gyrus vertreten ist.<sup>46</sup>

### 1.2.3.5 Sprache

Die gesprochene Sprache ist ein wichtiges Mittel zur Kommunikation des Individuums innerhalb der Gesellschaft.

Zu höher-komplexen Sprachstörungen (i. S. einer Satz- und Textproduktion) bei Patienten mit IPS scheint es bislang eher weniger Studien zu geben, da diese als untypisch für Patienten mit PD-D im Gegensatz zu Patienten mit AD gelten.<sup>17</sup> Eine neue Studie aus China<sup>50</sup> konnte hingegen signifikant schlechtere Ergebnisse von IPS Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen in mehreren Subtests der WAB (Western Aphasia Battery) feststellen.

In einem Review von Altmann und Troche<sup>25</sup> über höher komplexe Sprachproduktion bei IPS Patienten wurden in der Literatur übereinstimmende Hinweise für Beeinträchtigungen bei PD-D Patienten im Sinne von gestörter Wortflüssigkeit<sup>51,52</sup>, reduzierter grammatikalische Fähigkeiten<sup>53</sup> und reduzierter Satzbau-Komplexität<sup>54</sup>, sowie vermindertem Informationsgehalt<sup>53,54</sup>, gefunden, wobei der Einfluss von Defiziten anderer kognitiver Domänen wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen auf die Sprachproduktion wichtig genommen wurden. "So betrifft die Parkinson Erkrankung alle Stadien der Sprachproduktion inklusive Konzeptbildung und funktioneller und positioneller Verarbeitung."<sup>25</sup> Neben den Einflüssen von Defiziten der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen spricht ein schlechteres Ergebnis nicht-dementer IPS Patienten gegenüber gesunden Kontrollen für eine Beteiligung der Basalganglien selbst in der Sprachverarbeitung und Verbproduktion.<sup>55</sup>

In der Literatur bleibt weiterhin strittig, ob die einfache Wortflüssigkeit eher den exekutiven oder den sprachlichen Funktionen zuzuordnen ist. Während Emre et al.<sup>17</sup> in ihrer Übersichtsarbeit zu kognitiven Defiziten bei IPS die Studienlage noch dahingehend interpretierten, die WF der exekutiven Funktion

zuzuordnen, scheinen neuere Studien zunehmend Nachweise auf eine Zugehörigkeit der Wortflüssigkeit als Teilfunktion der Sprache zu finden.<sup>25,26</sup>

### **1.2.4 Affektive und psychotische Symptome bei Morbus Parkinson- Ein Überblick**

Affektive Symptome sind keine Seltenheit im Rahmen der Parkinsonsyndrome: Eine neuere Literaturstudie ergab so unter Patienten mit IPS eine Prävalenz schwerer depressiver Störungen von 17%, leichter depressiver Störungen von 22%, Dysthymie von 13% sowie depressiver Symptome ohne Erfüllung der DSM-Kriterien von 35%.<sup>56</sup> Psychosen mit wahnhaften Störungen und optischen Halluzinationen sowie Verhaltensauffälligkeiten wie die Impulskontrollstörung, sowohl medikamentös induziert als auch im Zusammenhang mit dementiellen Entwicklungen, sorgen im weiteren Krankheitsverlauf häufig für Komplikationen und stationäre Krankenhausaufenthalte. Dadurch wird auch bei langjähriger Parkinsonerkrankung die häusliche Versorgung durch Angehörige und ambulante Pflege häufig zum Problem.<sup>8</sup>

### **1.2.5 Kognitive Störungen bei IPS-Patienten: Definition**

Ein großes Problem vieler Studien zu kognitiven Störungen bei idiopathischem Parkinsonsyndrom war unter anderem lange Zeit die fehlende allgemeingültige Definition von Demenz und MCI bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom. Kürzlich etablierte die Movement Disorders Society solche Richtlinien zur Diagnosestellung von PD-D<sup>17</sup> und PD-MCI.<sup>57,58</sup>

### **1.2.6 Leichte kognitive Störung bei IPS (PD-MCI) - Prävalenz und Klinik**

Bei der PD-MCI handelt es sich um eine leichte kognitive Einschränkung ohne Alltagsrelevanz. Die mittlere Prävalenz des PD-MCI beträgt 27% (mit Schwankungen zwischen 19-38%)<sup>57</sup> und ist assoziiert mit zunehmendem Alter, Krankheitsdauer und Schwere der Erkrankung.<sup>57,59</sup> Als zusätzliche Risikofaktoren konnte außerdem männliches Geschlecht und höheres Alter bei Erkrankungsbeginn festgestellt werden.<sup>59</sup> Das PD-MCI ist zudem assoziiert mit der späteren Entwicklung einer Demenz.<sup>58,60</sup>

Abhängig von der vorliegenden Beeinträchtigung einer oder mehrerer kognitiver Domänen (s.u.) kann die " PD-MCI single domain " und die " PD-MCI multiple domain " unterschieden werden. Sind mind. zwei Tests derselben kognitiven Domäne betroffen, alle anderen Tests jedoch unauffällig, so handelt es sich um ein PD-MCI single domain. Sind mind. zwei Tests aus unterschiedlichen Kategorien betroffen, um ein multiple domain MCI.<sup>58</sup>

Die PD-MCI single domain kann wiederum nach dem betroffenen kognitiven Teilbereich klassifiziert werden. Am häufigsten kommt das nicht-amnestische PD-MCI single domain vor, dann das amnestische PD-MCI single domain, gefolgt von dem nicht-amnestischen multiple domain MCI und schließlich dem amnestischen multiple domain MCI.<sup>59</sup>

### **1.2.7 PD-MCI- Diagnostische Kriterien der Movement Disorders Society**

Um die Diagnosestellung einer leichten kognitiven Störung bei IPS zu erleichtern, wurden kürzlich durch eine von der Movement Disorders Society (MDS) beauftragte Arbeitsgruppe um Litvan et al. allgemeingültige Richtlinien zur Diagnose der PD-MCI festgelegt.<sup>58</sup>

Neben einer wie oben beschriebenen IPS-Diagnose durch die "Brain Bank Kriterien" sollte hierfür zunächst eine durch Patienten, Angehörige oder Untersucher beschriebene graduelle Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten vorliegen. Diese Beeinträchtigung kann mittels umfassender neuropsychologischer Testung oder eines globalen kognitiven Tests festgestellt werden (s.u. Level 1/Level 2- Kriterien) und ist, im Unterschied zu einer PD-D, *ohne signifikante Alltagsrelevanz*.

Die Ausschlusskriterien umfassen andere mögliche Ursachen einer kognitiven Störung wie z.B. zerebrovaskuläre Läsionen, Delir oder Depression oder die Diagnose einer PD-D.

Level 1 und Level 2-Kriterien wurden wie folgt definiert:

#### **1.2.7.1 Level 1- Kriterien MCI bei idiopathischem Parkinsonsyndrom: *Mögliches PD-MCI***

- Beeinträchtigte globale kognitive Screeninguntersuchung, z.B. MDRS (Mattis Dementia Rating Scale), MoCa (Montreal Cognitive Assessment) u.a.
- Oder schlechtes Ergebnis in mindestens zwei kognitiven Tests einer Screeningbatterie, die nicht den Vollständigkeitsansprüchen der Level 2-Kriterien entspricht, d.h. weniger als zwei Tests pro kognitiver Domäne oder Prüfung von weniger als fünf kognitiven Domänen.

#### **1.2.7.2 Level 2- Kriterien für MCI bei idiopathischem Parkinsonsyndrom: *Wahrscheinliches PD-MCI***

- Beeinträchtigung in mindestens zwei Tests einer umfassenden kognitiven Screeningbatterie. Diese sollte wiederum jeweils zwei Tests in allen fünf zu prüfenden kognitiven Domänen enthalten. Bei diesen Domänen handelt es sich um: Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen, Gedächtnis, Sprache, visuospatiale Funktionen.
- Diese Beeinträchtigung kann durch ein Ergebnis des Patienten ein bis zwei Standardabweichungen unterhalb der entsprechenden Normwerte eines bestimmten neuropsychologischen Tests oder durch eine signifikante Verschlechterung bei serieller Testung, oder im Vergleich zu einem geschätzten prämorbidem Level nachgewiesen werden.

### **1.2.8 Demenz bei Patienten mit IPS (PD-D)- Prävalenz, Klinik und Risikofaktoren**

Die PD-D bezeichnet im Gegensatz zur PD-MCI eine *alltagsrelevante* kognitive Verschlechterung im Vergleich zu einem prämorbidem Niveau. Im Gegensatz zur Alzheimer Demenz ist das klinische Bild der PD-D bei leichter bis mittlerer Ausprägung vor allem durch Defizite im Bereich der frontal-exekutiven und der Aufmerksamkeitsfunktionen und nicht ganz so häufig durch Gedächtnisstörungen gekennzeichnet. Eine klinisch-neuropsychologische Abgrenzung zur Demenz mit Lewy Körperchen hingegen ist sehr schwierig

## Einleitung

und gelingt nur durch die zeitliche Abfolge des Auftretens zuerst der motorischen, dann der dementiellen Störung.<sup>17</sup>

Insgesamt liegen heterogene Studienergebnisse zur Häufigkeit dementieller Syndrome bei M. Parkinson vor. In einem systematischen Review aus dem Jahr 2005 berichteten Aarsland et. al über eine Prävalenz von PD-D von ca. 30% in Bevölkerungs-basierten Studien<sup>61</sup>, die Ergebnisse der einzelnen Studien schwanken zwischen 20%<sup>62</sup> und ca. 80%<sup>63</sup> nach acht Jahren Krankheitsverlauf. Die "Sidney Multicenter Study"<sup>64,65</sup> berichtete über eine Demenzrate von 83,2% aller Patienten, die 20 Jahre nach der Erstdiagnose einer idiopathischen Parkinsonerkrankung noch lebten (26% aller Patienten). Gemeindebasierte Studien zeigten eine Neuerkrankungsrate für Demenz von ca. 10% bei allen Patienten mit IPS.<sup>66,67</sup>

Mit zunehmendem Alter und zunehmender Krankheitsdauer steigt das Risiko eine PD-D zu entwickeln.<sup>64</sup> Dubois und Kollegen<sup>68</sup> fanden bei älteren IPS-Patienten mit spätem Krankheitseintritt eine höhere Assoziation mit Demenz als bei jüngeren Patienten mit frühem Onset. Nach Korrektur für den RF "Alter" scheint jedoch das "Alter bei Krankheits-Onset" kein eigenständiger Risikofaktor in Hinblick auf die Entwicklung einer Demenz nach DSM IV zu sein.<sup>69</sup> Die Schwere der motorischen Beeinträchtigungen scheint in Verbindung mit dem Alter einen zusätzlichen Effekt auf das Risiko einer dementiellen Entwicklung zu haben.<sup>70</sup> Ausgeprägte axiale motorische Symptome, Depression und Halluzinationen sind weitere Risikofaktoren.<sup>66</sup> Eine neuere prospektive Kohortenstudie<sup>71</sup> zeigte eine Korrelation der PD-D mit den Risikofaktoren Alter, männlichem Geschlecht, sowie den Baseline-Charakteristika MCI, Vorhandensein einer REM-Schlafverhaltensstörung, kardiovaskulärer autonomer Dysfunktion (Hypertonus und Orthostase), Beeinträchtigung der Farbdiskrimination und Gangstörung.

### **1.2.9 Demenz bei idiopathischem Parkinsonsyndrom- Diagnostische Kriterien der Movement Disorders Society**

Eine durch die von der Movement Disorders Society im Jahr 2007 beauftragte Expertengruppe um Emre, Aarsland und Brown konnte allgemeingültige Richtlinien zur Diagnosestellung der PD-D schaffen.<sup>17,72</sup> Hierbei wurden mehrere Diagnosekriterien festgelegt.

Level 1 und Level 2 Kriterien werden wie folgt definiert:

#### **1.2.9.1 Level 1 Kriterien für PD-D- Diagnosestellung**

- Diagnose einer Parkinsonerkrankung durch die Queen Square Brain Bank Kriterien
- Entwicklung eines langsam beginnenden und fortschreitenden dementiellen Syndroms *nach* Auftreten des Parkinsonsyndroms
- Einschränkung der globalen kognitiven Leistung (z.B. MMST<26/30)
- Alltagsrelevanz und Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) beeinträchtigt
- Defizit in mehr als einer der vier folgenden kognitiven Domänen: Aufmerksamkeit (z.B. "100-7"), exekutive Funktionen (z.B. lexikalische/phonemische Wortflüssigkeit), Visuo-Konstruktion (z.B. Figur kopieren), Gedächtnis (z.B. 3-Wörter-Abruf)



## Einleitung

- Hingegen gilt die Sprache als erhalten. Eine schwere Depression, Delir oder andere Anormalitäten soll ausgeschlossen sein.

### **1.2.9.2 Level 2 Kriterien für PD-D- Genauere Charakterisierung**

- Die Level 2- Kriterien dienen der Erhärtung oder genaueren Exploration einer mittels Level 1-Kriterien gestellten Verdachtsdiagnose PD-D:

- Evaluation folgender Funktionen: Globale kognitive Leistung (z.B. Mattis Dementia Rating Scale < 136/144)

- Subkortiko-frontale Fähigkeiten: 1. Exekutive Funktion mit a) Arbeitsgedächtnis (z.B. Zahlenspanne), b) Konzeptbildung (z.B. Ähnlichkeiten WAIS-4), c) Set Activation, Set Shifting und Set Maintenance (z.B. TMT/Stroop Test), d) Verhaltensinhibition; 2. Apathie (z.B. The Apathy Scale); 3. Langzeitgedächtnis und Abruf (z.B. Rey Auditory Verbal Learning Test)

- Instrumentelle (kortikale-) Funktionen:

1. Sprache (z.B. Boston Naming Test), 2. Visuo-Konstruktion/Visuospatiale Tests (z.B. Uhrentest, Bentontest),

- Neuropsychiatrische Funktionen (Depressionen, Halluzinationen Psychose).

## **1.3 Basalganglienschleifen und ihre Modulation durch THS**

Da grundlegende Kenntnisse der Pathophysiologie der Erkrankung für ein besseres Verständnis der kognitiven Störungen bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom hilfreich sind, soll hierauf im Folgenden hierauf etwas genauer eingegangen werden.

### **1.3.1 Pathophysiologie des IPS und seine Bedeutung für motorische und nicht-motorische Symptome**

Auf zellulärer Ebene kommt es bei dem IPS durch eine fortschreitende Ablagerung intrazellulärer Lewykörperchen und Alpha-Synuklein-Einschlusskörperchen zu einer zunehmenden Degeneration von Nervenzellen.

Das Fortschreiten der Pathologie innerhalb des menschlichen Gehirns lässt sich in die anatomischen und klinischen Stadien nach Braak einteilen (siehe Anhang Abbildung 1).<sup>73,74</sup> Hiernach steigt die Neurodegeneration von den hinteren motorischen Kerngebieten des Nervus glossopharyngeus und des N. vagus graduell über den Hirnstamm aufwärts und schließt dann nach rostral weitere Kerngebiete ein - insbesondere die der Basalganglien-, bis auch der anteromediale temporale Mesokortex und schließlich, über sensibel-assoziierte und präfrontale Areale, auch primär motorische und sensible Areale beeinträchtigt werden.

Durch die oben beschriebene fortschreitende Neurodegeneration lassen sich sowohl bei IPS ohne Demenz als auch bei PD-D und DLK in neuroradiologischen MRT-Studien ähnliche atrophische Veränderungen des Gehirns finden, die sich von denen bei Patienten mit AD und normalen Probanden unterscheiden, wobei innerhalb der Gruppe der Patienten mit PD-D insgesamt eine stärkere globale Atrophie und bilaterale

occipitale Atrophien aufzutreten scheinen. Temporale Atrophien treten am Häufigsten bei AD-Patienten auf, gefolgt von PD-D und dann erst normalen Probanden. SPECT und PET-Studien zeigten demnach ebenso eine ausgeprägtere temporo-parieto-occipitale Hypoperfusion bei Patienten mit PD-D im Gegensatz zu IPS, wobei die Ergebnisse insgesamt nicht konsistent sind.<sup>17</sup>

Studien zu Veränderungen der Neurotransmitter zeigten Hinweise auf größere kortikale cholinerge Defizite bei Patienten mit PD-D im Gegensatz zu IPS- Patienten ohne Demenz.<sup>23,75</sup> Die Ergebnisse von Studien zu unterschiedlichem lokalen Dopaminverlust bei IPS und PD-D hingegen sind widersprüchlich.<sup>17</sup>

### **1.3.3 Die Basalganglien und ihre Projektionen- die Basalganglienschleifen**

In der pathophysiologischen Entwicklung des IPS geht das zweite Braak-Stadium (s.o.) mit der klinischen Manifestation der motorischen Kardinalsymptome einher. Dies resultiert aus einer Degeneration von dopaminergen Neuronen einer Basalganglienstruktur, der Substantia nigra und hat wiederum eine Störung funktioneller motorischer und nicht-motorischer Regelschleifen oder Projektionen, die Basalganglien, Thalamus und kortikalen Strukturen miteinander verbinden, zur Folge. Auf die Substitution des für die Basalganglien- Regelkreisläufe so dringend benötigten Dopamins zielen daher auch die meisten medikamentösen Behandlungsmethoden ab. Die Basalganglien spielen eine wichtige Rolle in der Steuerung motorischer und nicht-motorischer Prozesse durch Verbindungen zu allen Bereichen des Neokortexes und weiteren subkortikalen Strukturen.

Es handelt sich hierbei um ein subkortikales Kerngebiet, das früher als "extrapyramidales System" bezeichnet wurde und beinhaltet Nucleus caudatus und Putamen, Ncl. Accumbens, Globus pallidus pars interna und externa, Claustrum und Corpus amygdaloideum. Assoziierte Strukturen sind Substantia nigra, Ncl. Ruber, sowie Nucleus subthalamicus.<sup>76</sup>

Die Aufgaben der Basalganglien sind seit langem Gegenstand der Forschung. Von dem ursprünglichen Bild eines „Trichters“, der große Informationsmengen aus dem frontalen Kortex filtert, verarbeitet und dann wieder zurückschickt<sup>77</sup> entstand Anfang der 80er Jahre durch Erkenntnisgewinn aus Tierstudien das Modell der Basalganglienschleifen mit fünf parallel laufenden und streng voneinander getrennten Kreisläufen ("segregated circuit"): dem motorischen (mit direktem und indirektem Pfad), okulomotorischen, dorsolateral präfrontalen, lateral orbitofrontalen und dem anterior cingulären oder limbischen Kreislauf.<sup>24</sup> Zwei dieser Schleifen erfüllen einen motorischen Zweck, zwei einen kognitiven und eine reguliert die limbischen Funktionen.<sup>78</sup>

Dieses Modell der Basalganglienschleifen hat sich bis heute gehalten, auch wenn, u.a. seit der Durchführung retrograder viraler Tracingstudien<sup>79,80</sup>, derzeit erneut Hinweisen nachgegangen wird, die gegen die strenge Trennung motorischer und nicht-motorischer Anteile der Basalganglienkreisläufe und für eine spiralenartige Anordnung, Vernetzungen und Interaktionen der Kreisläufe sprechen.<sup>81</sup>

Im Folgenden sollen nun schematisch vergleichend die wichtigsten Basalganglienkreisläufe dargestellt und kurz erläutert werden.

Abb.2

Vereinfachte Darstellung der motorischen, limbischen und kognitiv-assoziativen Basalganglien-Kreisläufe

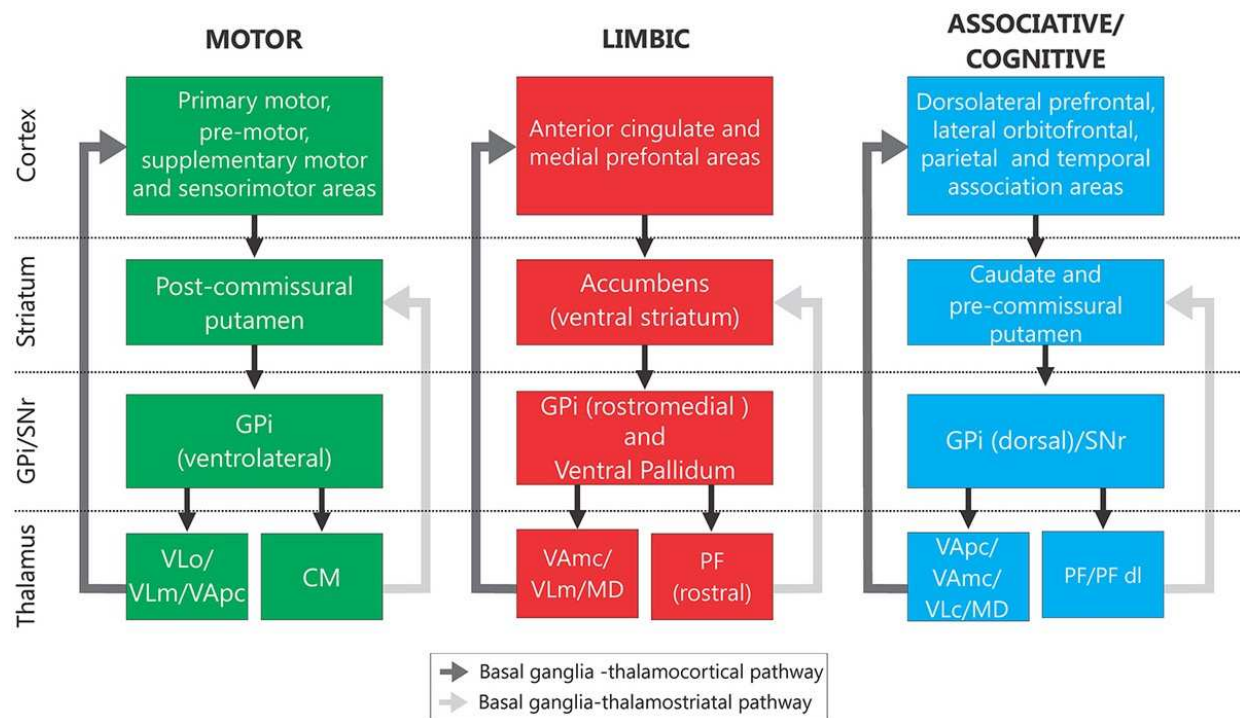


Abbildung 2: Getrennte funktionelle Regelkreise: Basalganglien-Thalamokortikale und BG-Thalamostriatale Schleifen. Informationen, die jeder funktionellen Modalität zugeordnet sind, werden durch getrennte Regionen des zerebralen Kortex, den BG und den Ncl. Thalamicus verarbeitet. Abkürzungen: MD: Mediodorsaler Nukleus; PFdl: dorsolaterale Extension des PF, VAmc: Pars magnocellularis des VA; VApC: Pars parvocellularis des VA; VLc: kaudaler Teil des VL (Ventralis Lateralis), VLd: dorsaler VL; VLm: medialer Teil des VL.

Aus:<sup>82</sup>, basierend auf:<sup>24,80</sup>

Zusammengefasst läuft bei allen Basalganglienschleifen die Erregung aus dem Kortex über das Striatum, dann weiter zum Pallidum und von dort über den Thalamus zurück zum Kortex.

Eine wichtige Rolle für exekutive Funktionen (und nicht-deklarative Gedächtnisaufgaben) spielt insbesondere die dorsolaterale-präfrontale Schleife.<sup>83</sup> Die orbitofrontale Schleife ist mit Motivation, Belohnung und zielgerichtetem Verhalten assoziiert.<sup>84</sup> Die limbische Schleife hingegen scheint bei Desinteresse, Apathie und mangelnder Motivation eine Steuerungsfunktion zu haben.<sup>24,85</sup>

#### 1.4 Die therapeutische Hochfrequenzstimulation (THS) im Nucleus subthalamicus zur Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Ein seit Ende der 1990er Jahre zunehmend eingesetztes und bewährtes Therapieverfahren zur Behandlung des fortgeschrittenen IPS ist die therapeutische Hochfrequenzstimulation.

## Einleitung

Die etablierten Stimulationszielpunkte sind der Ncl. subthalamicus und der Globus pallidus, pars internus (GPi).

Im Rahmen klinischer Vergleichsstudien konnte eine Überlegenheit der tiefen Hirnstimulation (THS) gegenüber dem "best medical treatment" (BTM) auf die motorischen Funktionen und die Lebensqualität bei IPS- Patienten mit Langzeitkomplikationen der Levodopatherapie (motorische Wirkfluktuationen wie z.B. End-of Dose Akinesien und Dyskinesien) nachgewiesen werden.<sup>86-89</sup> Auch nicht-motorische, insbesondere autonome Symptome, können durch die THS verbessert werden.<sup>90,91</sup>

Vergleichsstudien konnten eine ähnliche Wirksamkeit der beiden Stimulationszielpunkte auf die Verbesserung der motorischen Med-Off-Symptome und die Lebensqualität feststellen; aufgrund einer größeren postoperativen Reduktion der dopaminergen Medikation gilt die STN-Stimulation der GPi-Stimulation zur Behandlung des IPS als überlegen und wird daher in den meisten Zentren primär durchgeführt.<sup>92-94</sup>

Eine Erweiterung der Indikationsstellung der THS im STN auf jüngere Patienten mit früh auftretenden motorischen Wirkfluktuationen ist angesichts der jüngsten Forschungsergebnisse möglich, so konnte in einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie auch bei dieser Patientengruppe ein besseres Outcome in Bezug auf Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Wirkfluktuationen und der täglichen "ON-Zeit" durch die THS im STN bds. nachgewiesen werden.<sup>95</sup>

Die Elektroden zur therapeutischen Hochfrequenzstimulation werden im Rahmen eines stereotaktischen Verfahrens in den STN beidseits implantiert, nachdem die Zielpunkte präoperativ mithilfe bildgebender Verfahren wie der stereotaktischen MRT und der Ventrikulographie sowie eines stereotaktischen Atlases errechnet wurden. Nach Implantation werden die Elektroden dann mit einem externen Impulsgeber verbunden, der sich subkutan in Thorax oder Abdomen befindet. Jede Elektrode hat vier Kontakte, die telemetrisch in Bezug auf Polarität, Amplituden, Frequenz und Impulsbreite angesteuert werden können.<sup>96,97</sup>

Die Frage nach dem zugrundeliegenden Wirkmechanismus der (subthalamischen) THS ist noch nicht abschließend geklärt. Lange Zeit wurde von einer direkten Inhibition des STN durch die THS ausgegangen. Die Argumentation hierfür beruhte meist auf der Tatsache, dass die Wirkung der THS mit der von ablativen Verfahren wie der Subthalamotomie<sup>98</sup> oder der Pallidotomie vergleichbar ist<sup>99</sup> und der neurochirurgischen Schädigung des STN in Tiermodellen<sup>100</sup> entspricht.

Unterstützt wurde diese These von experimentellen Forschungsergebnisse zu hemmenden Mechanismen der THS auf zellulärer Ebene wie der Entdeckung von Depolarisationsblockade in STN-Neuronen in Tiermodellen<sup>101</sup> oder der Hyperpolarisation von neuronalen Zellkörpern und Dendriten im Computermodell.<sup>102,103</sup>

Gegen diese These einer reinen Inhibition des STN oder GPi sprechen jedoch Ergebnisse von Studien, die durch Aktivitätsmessung in nachgeschalteten Strukturen eine Überaktivierung der primärstimulierten Struktur feststellen konnten. So konnten Anderson et al.<sup>104</sup> durch Messung im VL des Thalamus in

Tiermodellen eine Überaktivität des GPi nach GPi-Stimulation nachweisen, in anderen Studien konnte eine erhöhte Aktivität des GPi nach STN-Stimulation festgestellt werden, die eine Aktivierung von exzitatorischen Projektionen des STN zum GPi bedeuten würde.<sup>105,106</sup>

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass durch STN- oder GPi-Stimulation vermutlich die Regulation des komplexen Gleichgewichtes zwischen Exhibition und Inhibition innerhalb der Basalganglienschleifen die Hauptrolle für das Verständnis des Wirkmechanismus der THS spielt.<sup>107</sup>

### **1.5 Kognitive und psychiatrische Veränderungen bei Patienten mit IPS und THS im STN**

Die Auswirkungen der THS im STN auf Kognition und Affekt werden nach 25 Jahren tiefer Hirnstimulation weiterhin kontrovers diskutiert. Obwohl die Stimulation im STN in den meisten Zentren als therapeutischer Goldstandard gilt (s.o.), berichten einige Studien über mögliche kognitive oder affektive Nebenwirkungen. Mehrere kontrollierte Studien, die zwischen "best medical treatment" (BMT) und STN-Stimulation verglichen, berichteten so über eine Verschlechterung der verbalen Wortflüssigkeit bei IPS-Patienten mit THS im STN 6 Monate nach Operation.<sup>89,108-111</sup> Auch im weiteren Verlauf nach ein<sup>112</sup>, zwei<sup>113</sup>, bzw. drei Jahren<sup>109</sup> ließ sich dieses Ergebnis reproduzieren.

Ergebnisse anderer Studien zur Kognition bei Patienten mit IPS weisen auf eine Verschlechterung frontal-exekutiver Funktionen sechs Monate nach bilateraler THS im STN hin, wie "Set-shifting"<sup>114</sup> und logische Argumentation<sup>109,115</sup>. Interessanterweise konnten Zangaglia et al. darstellen, dass sich diese Fähigkeiten jedoch im weiteren Verlauf von 12-36 Monaten wieder besserten, sodass es sich hier möglicherweise um eine lediglich transiente Verschlechterung der exekutiven Funktionen handelt.

In Bezug auf Aufmerksamkeit und Gedächtnis gab es in mehreren Studien Hinweise auf Störungen nach sechs Monaten STN-Stimulation im Vergleich zu der BMT-Gruppe, inklusive Verschlechterung des verzögerten Abrufs<sup>89,116</sup>, des Arbeitsgedächtnisses<sup>89</sup>, der Verarbeitungsgeschwindigkeit<sup>89,110</sup>, des verbalen Gedächtnisses<sup>108</sup>. Eine Studie konnte zwei Jahre nach Stimulation eine Verschlechterung des nicht-verbalen Gedächtnisses nachweisen.<sup>113</sup>

Es gibt jedoch nur sehr wenige kontrollierte Studien zum langfristigen (z.B. mehr als vier Jahre) kognitiven Outcome nach THS im STN. Hier sind Zangaglia et al.<sup>115</sup> zu nennen, die in ihrer Studie über eine persistierende Verschlechterung der verbalen Flüssigkeit acht Jahre nach THS im STN berichteten, wobei die durch den MMST gescreenten globalen kognitiven Funktionen in beiden untersuchten Gruppen (BTM vs. THS) signifikant schlechter wurden. Von den ursprünglichen 65 Patienten konnten nach acht Jahren 47 nachuntersucht werden, von diesen hatten drei aus der Kontrollgruppe und fünf aus der STN-THS Gruppe eine Demenz nach MDS-Kriterien entwickelt, wobei der entscheidende Risikofaktor hier das Alter darstellte.

Unter den nicht kontrollierten Studien sind Merola und Kollegen zu nennen<sup>117</sup>, die 184 nicht-demente IPS Patienten 1,3,5, und >5 Jahre nach THS im STN bds. untersuchten. Der Baseline-Parameter "MCI" (23% der Patienten) führte in dieser Studie nach einem Median von 6 Jahren zu PD-D, wohingegen bei Patienten ohne MCI durchschnittlich nach 11 Jahren eine PD-D diagnostiziert wurde. Aybek et al.<sup>118</sup> konnten in einer

## Einleitung

nicht- kontrollierten Studie an 57 Patienten drei Jahre nach STN-Stimulation eine Demenzentwicklung von 24,5 % mit den Baseline- RF Alter, Halluzinationen und schlechtere exekutive Performance feststellen.

Kim et al.<sup>119</sup> untersuchten das kognitive Outcome von 103 präoperativ als nicht-dement gescreenten Patienten 1-7 Jahre nach THS im STN bds. und fanden einen Zusammenhang zwischen MCI bei Baseline und der Entwicklung einer Demenz und dem jährlichen Punktverlust im Minimental-State-Exam (MMST). Sie konnten außerdem einen signifikanten Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeits- und exekutiven Defiziten sowie hoher L-Dopadosis bei Baseline und einer postoperativen dementiellen Entwicklung feststellen.

Auch Fasano und Kollegen<sup>120</sup> konstatierten in einer prospektiven Studie an 20 IPS Patienten acht Jahre nach THS eine Verschlechterung der verbalen Flüssigkeit, sowie eine leichte, aber signifikante Verschlechterung von abstrakter Argumentation, episodischem Gedächtnis und exekutiver Funktionen. Rizzone et al.<sup>121</sup> fanden in ihrer Langzeitsstudie an 26 Patienten eine Konversionsrate zur Demenz nach 11 Jahren THS im STN bds. von 22,7%, untersuchten jedoch keine spezifischen Risikofaktoren.

Auch Studien zum psychiatrischen Outcome nach STN-Stimulation kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während in einigen kontrollierten Studien nach Stimulation im STN vermehrt Depressionen auftraten<sup>122,123</sup>, konnten andere hier entweder keine Unterschiede<sup>89,110,116</sup> oder sogar eine leichte Verbesserung der depressiven Symptome unter tiefer Hirnstimulation feststellen.<sup>108,124</sup> Auch Angst-Symptome können durch die THS reduziert<sup>111</sup>, bzw. verstärkt<sup>123</sup> werden. Apathie wurde in einer Studie nach 6 Monaten vermehrt nachgewiesen<sup>125,126</sup>. Eine große randomisierte, kontrollierte Studie konnte keine direkte Assoziation von THS-STN zu Suizidgedanken- oder Handlungen ausmachen.<sup>127</sup>

Studien zur Lebensqualität zeigten, wie oben bereits erwähnt, meist eine deutliche Verbesserung in der STN-Gruppe im Vergleich zu den Patienten mit BMT<sup>128-130</sup>. Witt und Kollegen<sup>131</sup> konnten in einer Vergleichsstudie (BMT vs. THS im STN) bei insgesamt 119 Patienten interessanterweise einen negativen Effekt von Borderline- Kognition (Screening in der untersten Quartile im MDRS) bei Baseline auf die Lebensqualität nach STN Stimulation feststellen.

### **1.6 Aufgabenstellung und Arbeitshypothese**

Affektive und kognitive Störungen können den Verlauf einer Parkinsonerkrankung verkomplizieren, die Lebensqualität des Patienten und seiner pflegenden Angehörigen beeinträchtigen und ggf. bei Sekundärkomplikationen die Lebensdauer verkürzen.

Affektive und kognitive Veränderungen unter therapeutischer Hochfrequenzstimulation im STN bds. sowie mögliche präoperative Risikofaktoren einer dementiellen Entwicklung werden kontrovers diskutiert. Studien lieferten unterschiedliche Ergebnisse und wurden häufig an kleinen Patientenkohorten und nur über einen kurzen postoperativen Verlauf durchgeführt.

Das Ziel dieser Studie ist eine konsekutive neuropsychologische Nachuntersuchung aller Patienten, die von 1996 bis 2006 an der Charité, Campus Virchow Klinikum eine THS im STN bds. erhalten haben, um die Entwicklung von Kognition, Affekt und Lebensqualität nach langjähriger STN-THS und retrospektiv

## Einleitung

mögliche Prädiktoren einer dementiellen Entwicklung wie z.B. demographische Faktoren oder präoperatives MCI nach MDS-Diagnosekriterien zu erfassen.

### **1.6.1 Hypothesen**

#### **1.6.1.1 Nullhypothese:**

Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der Konversion zur Demenz bei Patienten mit IPS unter langjähriger kontinuierlicher subthalamischer THS und einem präoperativ vorbestehenden milden kognitiven Defizit.

#### **1.6.1.2 Nebenhypothesen:**

1. Es besteht *kein* Zusammenhang zwischen der Konversion zur Demenz bei Patienten mit IPS unter langjähriger kontinuierlicher subthalamischer THS und demographischen Faktoren (Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer) oder präoperativen Defiziten einzelner kognitiver Domänen bzw. neuropsychologischer Tests.
2. Es besteht *kein* Zusammenhang zwischen einer präoperativ festgestellten leichten kognitiven Störung und dem Outcome in Bezug auf Motorik, Lebensqualität und Affekt unter kontinuierlicher subthalamischer THS.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Das Hauptziel war es, kognitive Funktionen nach langjähriger kontinuierlicher bilateraler Hochfrequenzstimulation des Nukleus Subthalamicus bei Patienten mit Morbus Parkinson zu untersuchen und Prädiktoren z.B. das Vorliegen einer präoperativen milden kognitiven Einschränkung, für eine dementielle Entwicklung zu finden.

Sekundäre Zielparameter beinhalteten die Untersuchung von Lebensqualität, Affekt, Motorik und Medikation sowie demographische Variablen.

Zu diesem Zweck wurde die Studie in zwei Abschnitte eingeteilt:

1. Eine retrospektive Analyse der relevanten präoperativ erhobenen Daten aller Patienten, die sich zwischen 1996 und 2006 an der Charité, Virchow Klinikum in der neurochirurgischen Abteilung einer THS bei IPS unterzogen haben

und

2. Eine konsekutive klinische Follow-Up-Untersuchung mit neuropsychologischen Testverfahren aller retrospektiv erfassten Patienten, die sich einverstanden erklärten.

Im Anschluss folgte eine Auswertung der prä- und postoperativen neuropsychologischen Untersuchungen mit Einordnung der Patienten in die Gruppen kognitiv unauffällig, leichte kognitive Störung (MCI) oder Parkinson's Disease Dementia (PD-D) nach Movement Disorders Society Kriterien. Die Ergebnisse wurden dann statistisch ausgewertet.

### **2.2 Teil 1: Retrospektive Studie**

#### **2.2.1 Erhebung von präoperativen Patientendaten und Literaturrecherche**

Die Patientendaten aller Patienten, die sich zwischen 1996 und 2006 an der Charité, Campus Virchow Klinikum in der neurochirurgischen Abteilung einer THS bei IPS unterzogen haben, wurden gemäß den Richtlinien der Ethikkommission mithilfe der klinikinternen Datenbank "Kytree", der klinikinternen Software SAP, dem neurologisch-stationären Archiv und dem Archiv der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Charité, Campus Virchow Klinikum recherchiert.

In die Datenbank "Kytree" der "AG für tiefe Hirnstimulation" der Ambulanz für Bewegungsstörungen des Virchow Klinikums, werden alle Patienten nach THS aufgenommen, um den Informationsfluss in der Behandlung zu gewährleisten.



## Methoden

Zusätzlich wurden bei lückenhaften Daten Arztbriefe der stationären Aufenthalte und, wenn nötig, die Patientenakte aus dem Archiv hinzugezogen. Die Patienten hatten zuvor ihre Einverständniserklärung abgegeben, dass ihre Daten anonymisiert zu Studienzwecken verwendet werden dürfen.

Tabelle 1: Stammdaten der Patienten

<b>Präoperative Allg. Daten</b>	<b>Postoperative Allg. Daten</b>
Geburtsdatum	Nebendiagnosen
Geschlecht	Medikation inkl. L-Dopa-Äquivalenzdosis
Bildungsjahre	Ort der Stimulation
Erkrankungsbeginn	Operateur
Erstsymptome	Peri/Postoperative Komplikationen
Nebendiagnosen	Explantation
Medikation inkl. L-Dopa-Äquivalenzdosis	Diagnose/Änderung
Diagnose	Einstellung des Stimulationssystems
Parkinsondominanztyp	

Zur Einschätzung der präoperativen motorischen Symptome wurden der im Rahmen des stationären Aufenthaltes zum präoperativen Screening durch die neurologischen Stationsärzte erhobene UPDRS im medikamentösen "Off" und medikamentösen "On"-Zustand sowie das Hoehn und Yahr Stadium recherchiert. Schließlich wurden die Ergebnisse der (neuro-) psychologischen präoperativen Testungen aus den Archiven der neuropsychologischen Abteilung und den Patientenakten ausgewertet.

Alle genannten Daten inklusive der neuropsychologischen Tests mit den erreichten Punktzahlen wurden in einer Excel-Tabelle gesammelt und ausgewertet. Wurden bei einem Patienten neuropsychologische oder motorische Tests wiederholt durchgeführt, wurde die sich am nächsten am Operationsdatum befindliche Testung ausgewählt. Ebenso wurde mit der Medikamentendosis verfahren.

Die Literaturrecherche erfolgte vor allem über PubMed/MedLine sowie Lehrbüchern der Neurologie (u.a. die "Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie, Fassung von 2012", "Neurologie Compact") und Neuropsychologie.

### **2.2.2 Patienten**

Die Auswahl der Patienten für die tiefe Hirnstimulation am Standort Charité, Virchow Klinikum, erfolgte gemäß den Kriterien des „Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson`s Disease“ (CAPSIT-PD). Diese schreiben zunächst die klinische Diagnose einer idiopathischen Parkinsonerkrankung nach den United Kingdom Parkinson`s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnosis Criteria vor (s.o.). Zusätzlich erfordern die CAPSIT-PD- Kriterien die Abwesenheit schwerer affektiver Störungen und dementieller Syndrome.<sup>132</sup>

Die Recherchen in den oben beschriebenen Datenbanken ergaben eine Anzahl von 104 ambulant angebundenen Patienten, die sich zwischen 1996 und 2006 einer tiefen Hirnstimulation bei Diagnose eines (fortgeschrittenen) idiopathischen Parkinsonsyndrom an diesem Standort unterzogen haben.

## **2.3 Teil 2: Klinische Follow-Up Studie**

### **2.3.1 Studiendesign der klinischen Studie**

#### **2.3.1.1 Auswahl der Patienten**

Das Ziel war die konsekutive neuropsychologische Nachuntersuchung aller Patienten, die bis zum Jahr 2006 am Standort Charité Campus Virchow Klinikum in der neurochirurgischen Abteilung operiert wurden und deren präoperative Daten im Rahmen der retrospektiven Studie erhoben wurden. Da es sich um eine konsekutive Nachuntersuchung handelte wurden alle Patienten, ungeachtet ihrer Performance in kognitiven und/oder psychiatrischen Tests eingeschlossen.

#### **2.3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

##### **2.3.1.2.1 Einschlusskriterien**

1. Diagnose IPS nach Brainbank Kriterien (s.o.)
2. Bilaterale STN THS bis einschließlich 2006 an der Charité Campus Virchow Klinikum
3. STN-THS nach CAPSIT-PD Protokoll (s.o.)
4. Einverständnis des Patienten, an einer neuropsychologischen Verlaufskontrolle teilzunehmen

##### **2.3.1.2.2 Ausschlusskriterien**

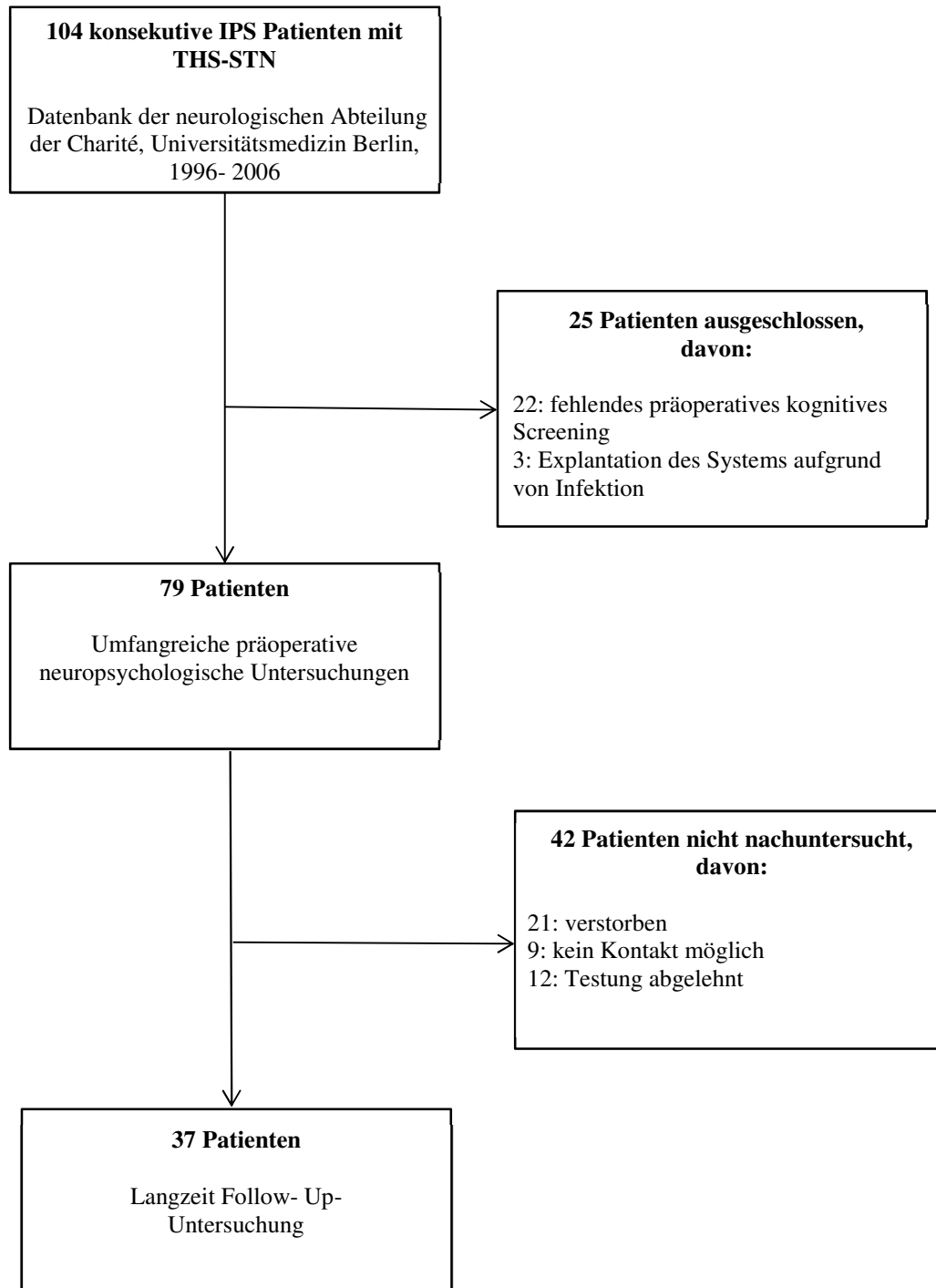
1. Änderung der Diagnose nach STN THS, z.B. zu atypischem Parkinsonsyndrom im Verlauf der Erkrankung
2. Einseitige STN-Stimulation oder Stimulation im GPi/VIM
3. Explantation des Stimulatorsystems
4. Keine auswertbare präoperative neuropsychologische Testung

#### **Zu den Ausschlusskriterien**

Alle Patienten ohne fortgesetzte beidseitige STN-Stimulation, bei denen die Diagnose geändert wurde oder von denen keine präoperative neuropsychologische Untersuchung vorlag, wurden ausgeschlossen. Alle

anderen wurden versucht zu kontaktieren. Von den überlebenden Patienten stimmten 37 Patienten einer Nachuntersuchung zu. (siehe Abb. 3)

Abbildung 3 Schaubild konsekutive Follow-Up Untersuchung aller Patienten.



### 2.3.2 Beschreibung der Untersuchungen

37 Patienten erklärten sich zu einer neuropsychologischen Verlaufsuntersuchung bereit. Die durchgeführte Untersuchung ist an die präoperativ durchgeführten neuropsychologischen Tests angelehnt. Aufgrund der

## Methoden

relativen Heterogenität der präoperativ durchgeführten Testbatterien zwischen den Jahren 1996 und 2006 wurde dabei für die Auswahl der Testbatterie zur Nachuntersuchung nach dem Prinzip des "kleinsten gemeinsamen Nenners" verfahren.

Im Anhang findet sich mit Tabelle 2 ein Überblick über den Ablauf der Untersuchung mit angewandten Tests und deren ungefähre Dauer.

### **2.3.2.1 Untersuchungsablauf**

Die Untersuchungen fanden entweder in den Räumlichkeiten des Virchowklinikums (meist im Anschluss eines Termins in der Ambulanz für Bewegungsstörungen) oder bei weniger mobilen Patienten in der Region Berlin/Brandenburg im Rahmen eines "Hausbesuches" statt. Zur Gewährleistung der Konzentrationsfähigkeit fanden die Untersuchungen ohne Angehörige, in einem möglichst reizarmen, ruhigen, fensterlosen Raum und vormittags zwischen 10:00 und 12:00 Uhr, im Med-ON Stim-ON statt. Die Reihenfolge der Untersuchungen war bei jedem Patienten gleich. Je nach motorischer und kognitiver Verfassung des Patienten variierte die Dauer zwischen 60min und 3h. Manche Patienten brachen die Untersuchung vor dem Ende ab.

### **2.3.3 Testbatterie**

#### **2.3.3.1 Motorisches Assessment**

##### **2.3.3.1.1 UPDRS Teil 3**

Eine etablierte Skala zur Beurteilung der Ausprägung und des Verlaufes der motorischen und nicht-motorischen Symptome eines Patienten mit IPS und ihrer Auswirkungen auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens ist die United Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS).

Im ersten Teil der UPDRS werden Kognition, Affekt und Psychose evaluiert, im zweiten Teil die Selbstständigkeit des Patienten in den Aktivitäten des täglichen Lebens. Der vierte Teil evaluiert Wirkfluktuationen und Dyskinesien. Der dritte Abschnitt des UPDRS beinhaltet den sogenannten UPDRS-Motor-Score. Hier werden die motorischen Symptome des IPS-Patienten durch einen erfahrenen Untersucher bewertet. Jedes Symptom wird einzeln nach Ausprägung auf einer Skala von 0-4 eingestuft.

Im Anschluss wird durch Addition ein Summenscore gebildet, wobei die minimale Punktzahl 0, die maximale 108 beträgt. Höhere Scores sprechen für ausgeprägtere motorische Symptome.<sup>133</sup>

##### **2.3.3.1.2 Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr**

Die Hoehn und Yahr Skala<sup>134</sup> ist ein Instrument zur Erfassung des Schweregrads und der Progredienz der körperlichen Einschränkung von IPS-Patienten. Dabei ist die Zuordnung zu fünf Stadien möglich:

Stadium I: Milde einseitige Symptome;

Stadium II: Beidseitige Symptome, Körperhaltung und Gangbild sind leicht verändert, keine Einschränkung der posturalen Stabilität;

## Methoden

Stadium III: Deutliche Verlangsamung, Störung von Gangbild und beginnende Störung der posturalen Stabilität;

Stadium IV: Schwere Symptomatik. Deutliche Gangstörung und Störung der posturalen Stabilität; Gehhilfe notwendig;

Stadium V: Immobilität.

### **2.3.3.2 Neuropsychologisches Assessment**

#### **2.3.3.2.1 Globale Kognition und Intelligenz**

##### **2.3.3.2.1.1 (Modifizierte) Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)**

Die MDR-Skala dient der Einschätzung der globalen kognitiven Fähigkeiten eines Patienten und besteht aus fünf Subskalen. Die Skala "Aufmerksamkeit" (37 Pkt.) gibt einen Überblick über gerichtete Aufmerksamkeitsfunktionen (Bsp.: auf einer Vorlage mit wahllos durcheinander gewürfelte Buchstaben alle "A" identifizieren) und das Arbeitsgedächtnis (z.B. Zahlenspanne). Eine Einschätzung der sprachlichen und exekutiven Funktionen erfolgt durch die Skalen "Initiierung und Perseveration" (37 Pkt., Bsp: Wortflüssigkeit) sowie "Konzeptbildung", (37 Pkt, Bsp.: Gemeinsamkeiten zwischen Äpfeln und Bananen). Bei der Skala "Konstruktion" (6 Pkt.) erfordert das Kopieren von geometrischen Figuren visuokonstruktive Fähigkeiten und die Subskala "Gedächtnis" (25 Pkt.) prüft neben dem verbalen (z.B. Merken eines Satzes) auch das nicht-verbale Gedächtnis (z.B. Wiedererkennen von Zeichnungen).

Die einzelnen Items sind dabei jeweils hierarchisch organisiert, sodass nach korrekter Beantwortung der ersten Fragen die weiteren Aufgaben bei Vergabe der vollen Punktzahl übersprungen werden können. Neben der Bildung der Subscores erfolgt die Bildung des Summenscores durch Addition; die niedrigste erreichbare Punktzahl beträgt 0, die höchste 144.<sup>135,136</sup>

Bei der vorliegenden Arbeit wurde der Test modifiziert ("Modified Mattis"), da bei der retrospektiven Auswertung der präoperativ durchgeführten MDRS eine Bewertung der letzten Aufgabe (Bildgedächtnis: Wiedererkennen von vier Formen ergibt vier Punkte) nicht möglich war. Durch den Abzug dieser vier Pkt. konnten in der Unterkategorie Gedächtnis daher nur 21 statt 25 Pkt. und bei der Gesamtpunktzahl nur 140 statt 144 Pkt. erreicht werden. Bei den postoperativen Untersuchungen wurde sowohl die modifizierte als auch die nicht modifizierte MDRS bestimmt.

##### **2.3.3.2.1.2 Die MDRS zur Einschätzung globaler kognitiver Fähigkeiten bei IPS-Patienten**

Die MDRS wird zur Diagnostik von MCI und Demenz bei Patienten mit idiopathischer Parkinsonerkrankung empfohlen.<sup>17,57</sup> Es existieren mehrere Versuche zur Festlegung eines Cut-Off-Scores für PD-D, so schlugen Llebaria et al.<sup>137</sup> einen Score von 123/144 Pkt., Turner<sup>138</sup> hingegen einen Score von 133/144 vor (ca. PR 16), wobei das unterschiedliche Ergebnis v.a. durch ein unterschiedliches Bildungsniveau der Patientengruppen bedingt war.

Ein Cut-Off-Score zur Diagnosestellung eines PD-MCI wurde von Villeneuve mit 138/144<sup>139</sup> ermittelt, während Pirogovsky et al. einen Cut-Off von 137/144 für Forschungs- bzw. 139/144 für klinische Zwecke vorschlagen.<sup>140</sup>

Ein an alters- und bildungsnormierten Werten gemessener beeinträchtigter Gesamtscore wurde im Jahr 2007 als Level-1-Kriterium für PD-D<sup>72</sup> sowie im Jahr 2012 als Level-1-Kriterium zur Diagnose der möglichen PD-MCI von Litvan et. al.<sup>58</sup> aufgeführt. Obwohl es keine Normierung der einzelnen Subskalen gibt, können diese zur klinischen (Verlaufs-) Beurteilung der einzelnen kognitiven Bereiche wie oben beschrieben herangezogen werden.<sup>17</sup>

### **2.3.3.2.1.3 Mehrfach Wortschatz Intelligenztest (MWT A/B)**

Der MWT A/B dient der Bestimmung des prämorbidem Intelligenzniveaus. Der Test besteht aus 37 Zeilen mit jeweils fünf nebeneinanderstehenden, ähnlich-klingenden Wörtern, von denen nur eines in der deutschen Sprache existiert. Dieses soll vom Probanden unterstrichen werden. Hierbei gibt es kein Zeitlimit. Die Items sind nach steigendem Schwierigkeitsgrad angeordnet.

Da der Test das reine Wiedererkennen von Bekanntem und Unbekanntem prüft, ist er relativ unabhängig von der aktuell verfügbaren Leistungsfähigkeit und wenig empfindlich gegenüber Störungen (Depression, Psychose) und kann daher als Instrument zur Bestimmung der kristallinen Intelligenz und des (verbalen) Intelligenzquotienten herangezogen werden. Diese Eigenschaften werden auch unter dem Begriff des "Intelligenzspurentest" von Lehrl zusammengefasst.<sup>141</sup>

### **2.3.3.2 Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis**

#### **2.3.3.2.1 Zahlenspanne (Digit Span)**

Der Digit Span ist ein Test, der der Beurteilung der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses dient. Im ersten Teil, der "Zahlenspanne vorwärts", soll der Proband eine Reihe von willkürlich angeordneten Zahlen von 0-9 sofort im Anschluss an ein einmaliges Vorlesen durch den Untersucher wiederholen. Hierbei wird mit einer Reihe von drei Zahlen begonnen. Wiederholt der Patient die Zahlenfolge korrekt, wird die Länge der Reihe um eine zusätzliche Zahl gesteigert. Begeht er einen Fehler, erhält er eine zweite Chance mit einer ebenso langen Zahlenfolge, bei erneutem Fehler wird der Versuch abgebrochen und die letzte korrekte Wiederholung als Testergebnis gewertet.

Die "Zahlenspanne rückwärts" folgt dem gleichen Prinzip, mit dem Unterschied, dass der Proband die vorgelesene Zahlenfolge nicht wiederholen, sondern sie in umgekehrter Reihenfolge, beginnend mit der letzten Zahl, wiedergeben soll. Diese Aufgabe geht über das reine Arbeitsgedächtnis hinaus, da hier eine mentale Manipulation notwendig ist.

Die Zahlenspanne ist ein beliebter Untertest vieler Testbatterien zur Bestimmung der Intelligenz z.B. der Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS<sup>142</sup>, oder der Wechsler Memory Scale (WMS). Altersspezifische Normwerte liegen u.a. in der überarbeiteten Version des Handbuchs der WMS (WMS-R) für eine Stichprobe an 210 gesunden Probanden zwischen 15 und 74 Jahren vor.<sup>143</sup>

### 2.3.3.2 Trailmaking Test (TMT)

Der TMT besteht aus zwei Untertests. Zur Durchführung des TMT-A soll der Proband die willkürlich angeordneten Zahlen 1-25 mithilfe eines Stiftes in aufsteigender Reihenfolge (Bsp.: 1-2-3...) miteinander verbinden. Der TMT-B ist eine Weiterentwicklung des TMT-A, bei dem die Anforderungen höher sind. Hier soll der Proband die Zahlen 1-13 mit den Buchstaben A-L *alternierend* in aufsteigender Reihenfolge verbinden (Bsp.: 1-A-2-B-3-C...). Bestimmt wird jeweils die dafür benötigte Zeit in Sekunden und die Anzahl der begangenen Fehler.<sup>144</sup>

Während der Trailmaking Test A als Verfahren zur Überprüfung der Aufmerksamkeit und psychomotorischen Geschwindigkeit gilt, spiegelt der Trailmaking Test B zusätzlich zu diesen Fähigkeiten durch Anforderung an die *mentale Flexibilität* des Probanden die komplexeren exekutiven Fähigkeiten wider. Um dabei die (psycho-)motorische Geschwindigkeit herauszurechnen, kann die Zeit, die für die Durchführung des TMT-A benötigt wird, von der des TMT-B abgezogen werden.<sup>17,57,58</sup>

Heute gebräuchliche alters- und bildungsspezifische Normwerte wurden durch Tombaugh<sup>145</sup> an 911 gesunden Probanden zwischen 18 und 89 Jahren erhoben.

### 2.3.3.3 Stroop Farb-Wort-Interferenztest (FWIT)

Der "Stroop-Effekt" ist ein beliebtes neuropsychologisches Testprinzip, das seit seiner Erstbeschreibung durch Stroop im Jahr 1935 in zahlreiche, jeweils leicht abgeänderten Testversionen einging.

Der Farb-Wort- Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop von Günther Bäumler<sup>146</sup> besteht aus drei Subtests, die jeweils einer Tafel mit 72 Items entsprechen.

Der erste Untertest wird als "Farbwörter lesen" bezeichnet, und beinhaltet das reine Vorlesen von 72 schwarz gedruckten Farbwörtern ("gelb" "blau" "grün" "rot"). Teil zwei entspricht der Aufgabe "Farbstriche benennen", hier sollen die Farben von 72 in denselben Farben gedruckten schmalen Streifen benannt werden. Bei Teil drei handelt es sich um den "Interferenzversuch", hier wird der Proband aufgefordert, die Druckfarbe von 72 Farbwörtern zu benennen, wobei die Schwierigkeit darin liegt, dass Wort und Farbe nicht übereinstimmen. Dabei werden jeweils die benötigte Zeit und die nicht-selbst-korrigierten Fehler bestimmt.

Die mit den ersten beiden Subtests messbaren kognitiven Leistungsfunktionen dienen der Einschätzung der Lesegeschwindigkeit und Benennung (Nomination). Mit dem Interferenzversuch kann eine Aussage über die Fähigkeit eines Individuums zur *Selektivität*, oder auch Unterdrückung des Vorlesereflexes im Sinne eines "konzentrativen Widerstand gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen oder Interferenzneigung" gemacht werden. Weiterhin kann die Grundgeschwindigkeit der Informationsverarbeitung bestimmt werden.<sup>146-148</sup>

Nach Emre et al.<sup>17</sup> können die ersten beiden Subtests als Parameter der kognitiven Domäne Aufmerksamkeit verwendet werden, während der Interferenztest einer exekutiven Funktionsleistung entspricht.

## Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen der postoperativen Untersuchungen der FWIT nach Bäumler durchgeführt, präoperativ erfolgte jedoch in einigen Fällen stattdessen der "Farb-Wort-Test" (FWT), eine Kurzversion mit 36 Items.

Von Bäumler liegen Normwerte für den FWIT für Erwachsene zwischen 16 und 84 Jahren vor.

### **2.3.3.3 Gedächtnis**

#### **2.3.3.3.1 Wortlistenlernen**

Der verbale Merk- und Lernfähigkeitstest (VLMT) ist eine deutsche Adaptation des 1964 von Rey beschriebenen "auditory verbal learning test" RAVLT.<sup>149</sup>

Der Test besteht aus zwei Listen von 15 ein- bis zweisilbigen Wörtern (Wortliste A und B). Zunächst wird Liste A komplett vorgelesen und der Proband gebeten, sofort danach so viele Wörter zu wiederholen wie er erinnern kann. Dabei spielt die Reihenfolge keine Rolle. Diese Prozedur wird fünfmal wiederholt. Nach dem fünften Durchgang wird eine zweite Liste mit 15 neuen Wörtern, die sogenannte "Störliste B" vorgelesen und ebenfalls sofort danach abgefragt. Nach dem Abfragen von Liste B wird Liste A erneut abgefragt. Nach einer Pause von 20 Minuten erfolgt der "verzögerte Abruf" von Liste A und zum Schluss das "Wiedererkennen", bei dem der Proband aus 50 vorgelesenen Wörtern die Wörter der Liste A passiv wiedererkennen soll, was durch zusätzlich enthaltene Wörter der Liste B und semantisch ähnliche Wörter beider Listen erschwert wird.

Hierbei können unterschiedliche Leistungen des verbalen Gedächtnisses ermittelt werden: unmittelbare Gedächtnisspanne, verzögerter Abruf mit Lernleistung und Konsolidierung des Erlernten in das episodische Langzeitgedächtnis und Wiedererkennen.<sup>150</sup> Normwerte des VLMT wurden u.a. durch Speer und Kollegen erhoben.<sup>151</sup>

Bei den präoperativen Untersuchungen wurden bei einigen Patienten statt des VLMT die Teilaufgabe "Wortlistenlernen" der CERAD-Batterie durchgeführt. Diese funktioniert nach demselben Prinzip, Liste A und Liste B beinhalten allerdings nur 10 Wörter und die Liste A wird nur dreimal vorgelesen, wobei die Reihenfolge variiert.<sup>152</sup>

#### **2.3.3.3.2 Weitere angewandte Tests**

Der Untertest "Gedächtnis" der MDRS (s.o.) beinhaltet sowohl verbale als auch non-verbale Gedächtnisinhalte.

### **2.3.3.4 Exekutive Funktionen**

#### **2.3.3.4.1 Angewandte Tests**

Instrumente zur Untersuchung der exekutiven Funktionen sind, wie oben beschrieben, der Trailmakingtest (TMT)-B, der TMT-(B-A), der Stroop Farb-Wort-Interferenztest und die Untertests Initiation/Perseveration sowie Konzeptbildung des MDRS.<sup>17</sup>



### **2.3.3.5 Visuospatiale Funktionen/Konstruktion**

#### **2.3.3.5.1 Angewandte Tests**

Für eine Testung der visuospatialen Konstruktion wurde der Untertest "Konstruktion" der MDRS verwendet. Da keine Normwerte für die Unterskalen der MDRS vorliegen, wurde ein unterdurchschnittliches Ergebnis durch den gruppeninternen Mittelwert abzüglich der Standardabweichung definiert.

### **2.3.3.6 Sprache**

#### **2.3.3.6.1 Wortflüssigkeit (WF)**

Bei der Testung der spontanen verbalen Flüssigkeit bekommt der Proband die Aufgabe, innerhalb eines bestimmten Zeitraums (hier eine Minute) so viele Wörter wie möglich zu nennen, die entweder mit einem bestimmten Buchstaben des Alphabetes beginnen (phonemische Wortflüssigkeit), oder die in eine bestimmte Kategorie fallen (semantische Wortflüssigkeit). Er wird dabei instruiert, keine Mehrfachnennungen, keine Eigennamen und keine Wörter des gleichen Wortstamms zu nennen und sich auf Wörter, die im deutschen Sprachgebrauch gängig sind, zu beschränken.

Die bei den klinischen Follow-Up Untersuchungen verwendeten Kategorien waren Supermarkt bzw. Lebensmittel, Tiere und Möbel; die phonemisch-lexikalische Wortflüssigkeit wurde für die Buchstaben: F, A und S geprüft. Zusätzlich wurde jeweils ein Gesamtwert für die semantische bzw. die phonemische WF gebildet.

Normwerte im deutschsprachigen Raum existieren als Teil des Regensburger Wortflüssigkeitstests u.a. für Lebensmittel und Tiere, sowie S, K, M und P.<sup>153</sup>

In der Literatur herrscht wie oben beschrieben teilweise Uneinigkeit darüber, ob die semantische und phonemische Wortflüssigkeit beide den exekutiven Funktionen zuzuordnen ist<sup>17,57,72</sup>, ob lediglich die semantische Wortflüssigkeit zur Kategorie der Sprache gehört<sup>154</sup>, oder ob sowohl semantische als auch phonemische Wortflüssigkeit der Sprache anteilig sind.

So konnten Whiteside und Kollegen in einer aktuellen neuropsychologischen Studie Indikatoren für eine exklusive Zuordnung sowohl semantischer als auch phonemischer Wortflüssigkeit zu der Domäne "Sprache" finden und im Gegensatz dazu keinen Zusammenhang zu den exekutiven Funktionen.<sup>26</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurde für eine genauere Einschätzung der sprachlichen Leistungen der Patienten der Ansatz gewählt, die Wortflüssigkeit der (einfachen) Sprache zuzuordnen.

### **2.3.4 Erhebung von Lebensqualität und psychiatrischen Symptomen**

#### **2.3.4.1 Lebensqualität**

##### **2.3.4.1.1 Parkinson`s Disease Questionnaire (PDQ 39)**

Das PDQ 39 ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität bei Parkinsonpatienten. Die Patienten werden gebeten anzugeben, wie häufig sie sich im letzten Monat durch bestimmte Symptome oder Schwierigkeiten, die die Erkrankung mit sich bringen kann, eingeschränkt gefühlt haben. Die Fragen

lassen sich dabei acht Subskalen zu den Themen Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), emotionales Wohlbefinden, Stigmatisierung, soziale Unterstützung, kognitive Funktionen, Kommunikation und körperliche Missempfindungen zuordnen. Bei der Auswertung wird jeder der fünf Antwortmöglichkeiten ein Zahlenwert von 0 (keine Übereinstimmung) bis 4 (völlige Übereinstimmung) zugeordnet. Da die Subskalen jeweils aus einer unterschiedlichen Anzahl von Items bestehen, werden die aufsummierten Rohwerte zur besseren Vergleichbarkeit der Subscores in Prozentwerte transformiert. Für den durch die Gesamtpunktzahl gebildeten Summenscore der Skala konnte eine gute Retest-Reliabilität und Konstrukt-Validität gezeigt werden.<sup>155</sup>

### **2.3.4.1.2 Short Form (36)- Gesundheitsfragebogen (SF36)**

Der SF36 misst die gesundheitsbezogene krankheitsunspezifische Lebensqualität auf Basis einer Selbstbeurteilung. Die Skala beinhaltet Fragen zu den acht Domänen Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. Jede Frage wird dabei gleich gewichtet. Die Auswertung erfolgt durch Umkodierung und Rekalibrierung von 10 der Items, dann wird jeder der acht Skalen durch Summation der Einzelfragen ein Wertebereich zwischen 0 und 100 zugeordnet und schließlich die beiden Summenskalen "psychische Gesundheit" und "körperliche Gesundheit" gebildet.

Dabei erfolgt die Transformation in Relation zu einer Normstichprobe, sodass höhere Werte ein Indikator für eine bessere psychische bzw. körperliche Gesundheit sind.<sup>156</sup>

### **2.3.4.2 Befindlichkeit**

#### **2.3.4.2.1 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF-Langform)**

Der MDBF-Langform ist eine Selbstbeurteilungsskala, bei der Probanden ihre aktuelle Stimmungslage anhand von 24 vorgegebenen positiven und negativen Adjektiven einschätzen sollen. Hierbei ist jedem Adjektiv (z.B. zufrieden, wach, nervös...) ein Punktwert von 1 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr) zugeordnet. Bei der Auswertung können Punktwerte für die drei bipolaren Skalen gute/schlechte Stimmung, Wachheit/Müdigkeit und Ruhe/Unruhe gebildet werden, wobei hohe Werte für eine subjektiv bessere Stimmung, vermehrte Wachheit und größere innere Ruhe des Probanden sprechen.<sup>157</sup>

### **2.3.4.3 Depression**

#### **2.3.4.3.1 Becks Depressionsinventar (BDI)**

Das BDI ist eine Selbstbeurteilungsskala depressiver Symptome. Hier sollen die Patienten 21 Symptomkomplexe wie "Traurigkeit", "Schuldgefühle", "Mutlosigkeit", "Selbstmordgedanken", "Reizbarkeit" u.a. bezüglich ihres Auftretens in den letzten vier Wochen und anhand ihrer Ausprägung von "niemals/nicht vorhanden" (0Pkt.) bis "immer/sehr stark vorhanden" (3Pkt.) bewerten. Der Summenwert gilt dabei als Maß für die Schwere der depressiven Erkrankung und kann maximal 63 Punkten erreichen.<sup>158</sup>

#### **2.3.4.3.2 Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

Die MADRS-Skala ist eine Subskala der CPRS (Comprehensive Psychopathological Rating Scale) und wird als psychiatrisches Fremdbeurteilungsinstrument zur Erfassung einer depressiven Störung eingesetzt. Sie besteht aus 10 Items, die affektiven und vegetativen Symptomen des Patienten entsprechen (z.B. "sichtbare und berichtete Traurigkeit", "Schlaflosigkeit", "Appetitlosigkeit" etc.) und in sieben Abstufungen von 0 (Symptom nicht oder kaum vorhanden) bis 6 (Symptom maximal stark ausgeprägt) durch einen Untersucher im Rahmen eines klinischen Interviews zu beurteilen sind. Aus den Rohwerten der einzelnen Items wird dann durch Aufsummierung ein Gesamtwert mit max. 60 Pkt. gebildet, wobei höhere Werte auf eine stärker ausgeprägte Depression hinweisen.<sup>159</sup>

#### **2.3.4.4 Manie**

##### **2.3.4.4.1 Bech-Rafaelsen Mania Scale (BRMAS)**

Die BRMAS ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Evaluation manischer Symptome. Sie besteht aus 11 Items (z.B. Ideenflucht, Stimmung, Schlaf), die in steigender Ausprägung mit 0-4 bewertet werden können. Die Bewertung erfolgt im Rahmen eines klinischen Interviews mit gezielten Fragen und Beobachtung. Bei der Auswertung wird ein Gesamtwert gebildet, der der Einschätzung des Schweregrads manischer Symptome dient.<sup>160</sup>

#### **2.3.4.5 Angst**

##### **2.3.4.5.1 Becks Angst- Inventar (BAI)**

Beim Ausfüllen des BAI sollen Patienten auf einer vierstufigen Skala (von "überhaupt nicht" bis "stark") angeben, wie sehr sie in den letzten sieben Tagen durch 21 Angstsymptome wie "Hitzegefühle", "Befürchtung des Schlimmsten", "Angst, die Kontrolle zu verlieren" beeinträchtigt waren. Die Summe dient als Einschätzung der Ausprägung einer Angststörung.<sup>161</sup>

#### **2.3.4.6 Apathie**

##### **2.3.4.6.1 Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS-D)**

Die SHAPS-D dient der Erfassung von Anhedonie bei psychiatrischen Patienten durch Selbstevaluierung. Der Patient wird gebeten, anzugeben, inwieweit er in den letzten Tagen Freude in Bezug auf bestimmte Situationen oder Dinge empfinden konnte. Der Fragebogen besteht aus 14 Aussagen (Bspw.: "Ich könnte mein Lieblingsessen genießen."), denen jeweils vier Antwortmöglichkeiten von "Ich stimme voll zu" bis "Ich stimme überhaupt nicht zu" zugeordnet sind. Der Gesamtpunktwert liegt zwischen 14 und 56, wobei ein höherer Wert eine stärker ausgeprägte Anhedonie impliziert.<sup>162,163</sup>

#### **2.3.4.7 Psychose**

##### **2.3.4.7.1 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)**

Die BPR-Skala ist ein Test zur Fremdbeurteilung psychiatrischer Symptome (bspw. Angst, Depression oder Halluzinationen) anhand eines klinischen Interviews und der Beobachtung durch den Untersucher. Die Skala beinhaltet 18 Items (Symptomkomplexe) mit jeweils 7 Ausprägungsgraden von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (ausgeprägt). Die Punkte der einzelnen Items können zu einem Gesamtwert aufsummiert werden, dessen Mindestpunktzahl 18 (keine psychiatrischen Symptome) und dessen maximale Punktzahl 126 (ausgeprägte psychiatrische Symptome) beträgt.<sup>164</sup>

## 2. 4 Methodik der Datenanalyse

### 2.4.1 Definition der abhängigen Variablen/ Outcome

#### 2.4.1.1 Primäre Outcome-Variable: Konversion zu Demenz- PD-D

Als primäre abhängige Variable wurde die postoperative alltagsrelevante kognitive Verschlechterung i.S. einer Konversion zu PD-Demenz (PD-D) gewählt.

Dafür wurde jeder Patient in Bezug auf sein postoperatives neuropsychologisches Ergebnis in eine der folgenden drei Gruppen eingeteilt: 1. kognitiv unauffällig, 2. PD-MCI, 3. PD-D.

Die Einteilung erfolgte dabei anhand der oben beschriebenen Kriterien der Movement Disorders Society nach Level-1 und Level-2- Kriterien für PD-MCI/PD-D. So wurde ein Patient als dement eingestuft, wenn er im globalen kognitiven Screening (MDRS) deutlich *und* zusätzlich in mindestens zwei kognitiven Domänen beeinträchtigt war. Ein Patient galt als kognitiv leicht eingeschränkt (PD-MCI), wenn er 1. nicht den Kriterien für PD-D entsprach und 2. gleichzeitig in mindestens zwei unterschiedlichen Tests in einer oder mehreren kognitiven Domänen eine Beeinträchtigung vorwies.

Um die Definition einer "Beeinträchtigung" in einem neuropsychologischen Test zu erfüllen musste hier eine Verschlechterung im Vergleich zu einem prämorbidem Niveau (präoperative neuropsychologische Untersuchung) und/oder ein Ergebnis unterhalb eines Prozentranges (PR) von 16 im Vergleich mit einer für Alter (sowie ggf. Geschlecht und Bildung) genormten Stichprobe vorliegen. Dabei wurde für jedes Einzelergebnis jedes Patienten Prozentränge gebildet. Ein PR von 16 entspricht dem Mittelwert *plus minus* einer Standardabweichung der Normpopulation.

Ein Überblick über die verwendeten Normierungsstudien befindet sich im Anhang (Tabelle 3).

#### 2.4.1.2 Outcome- Variable: jährliche kognitive Verschlechterung und MDRS-Change pro Jahr THS

Als zusätzliche abhängige Variable wurde die globale kognitive Verschlechterung pro Jahr THS gewählt. Dafür wurde die Punktwertverschlechterung (prä/postoperative Differenz) in der MDRS durch die Jahre mit THS im STN geteilt. Die Outcomevariable wurde als MMChange/JahrTHS bezeichnet. Auch für die anderen kognitiven Tests wurde die Verschlechterung pro Jahr THS berechnet.

#### 2.4.1.3 Weitere Sekundäre Outcome-Variablen: begleitende Testverfahren

Als weitere abhängige Variablen der begleitenden Testverfahren wurden Lebensqualität (PDQ-39 Summenscore, Summenindexscore und Subscores) und affektives Outcome (BDI und MADRS;

## Methoden

Gesamtpunktwerte der einzelnen Tests wie oben beschrieben), Medikation (L-Dopa-Äquivalenzdosis in mg) und motorisches Outcome (UPDRS-Motor-Score im Med-ON Stim-ON inklusive Subskalen) bestimmt.

### **2.4.2 Definition der unabhängigen Variablen**

#### **2.4.2.1 Allgemeine demographische Variablen**

Als Baseline-Parameter wurden das Alter bei Krankheits-Onset, das Alter und die Dauer der Erkrankung bei THS, die L-Dopa-Äquivalenzdosis und der präoperative UPDRS-Motorscore im Med-ON und Med-OFF bestimmt.

Zusätzlich wurden die Variablen Alter und Dauer der Erkrankung in Jahren bei Follow-Up-Untersuchung und die Dauer der therapeutischen HF-Stimulation mit in die statistische Analyse einbezogen.

#### **2.4.2.2 Unabhängige Variable: präoperative Einteilung PD-MCI und kognitiv unauffällig (PD-KU)**

Die kognitive Leistung bei Baseline wurde als möglicher Prädiktor für eine dementielle Entwicklung nach THS untersucht. Dafür wurden alle 37 Patienten retrospektiv anhand ihrer präoperativen neuropsychologischen Ergebnisse in die präoperativen Gruppen PD-MCI und PD-KU eingeteilt. Dabei wurden die MDS-Level-1-Kriterien zur Diagnostik von PD-MCI nach Litvan angewendet (s.o.).

#### **2.4.2.3 Unabhängige Variablen: Untersuchungen bei Baseline**

Als weitere mögliche Prädiktoren für eine Vorhersage des primären Outcomes dementielle Entwicklung (dE) ja/nein, sowie der jährlichen kognitiven Verschlechterung mMDRS/Y wurden die präoperative Wortflüssigkeit, die präoperativen exekutiven Funktionen, die präoperativen Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnistests, die präoperativen Langzeitgedächtnisfunktionen und das präoperative globale kognitiven Funktionen (mMDRS) analysiert.

### **2.4.3 Datenausschlusskriterien**

Da es sich um eine konsekutive Nachuntersuchung handelte, wurden auch Patienten, die die postoperative Untersuchung vorzeitig beendeten, nicht aus der Studie ausgeschlossen, da die Studie sonst durch Ausschluss von kognitiv beeinträchtigten Patienten ein deutliches Bias erfahren hätte. Alle Patienten beendeten die globale kognitive Untersuchung (MDRS).

Neuropsychologische Tests wurden nur dann in die Auswertung aufgenommen, wenn alle ihre Unterfragen/Items beantwortet wurden. Die einzige Ausnahme bildet die präoperative MDRS, die modifiziert wurde (s.o.).

Tests für verbundene Stichproben sowie die kognitive Verschlechterung pro Jahr THS wurde nur für die Tests verwendet, die von einem Patienten sowohl präoperativ als auch postoperativ vorlagen.

## **2.5 Datenanalyse- statistische Tests**

Für alle statistischen Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau  $\alpha$  von 0,05 festgelegt.

### **2.5.1 Deskriptive Statistik**

Für die deskriptive Statistik wurden neben einer Bestimmung von Mittelwert und Standardabweichungen der demographischen Charakteristika sowie aller prä und postoperativen Tests auch die Verschlechterung jedes Einzel- Testergebnis pro Jahr THS jedes Patienten bestimmt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt durch Angabe des Mittelwertes (Standardabweichung), andernfalls ist es gekennzeichnet.

### **2.5.2 Nominale Variablen**

Um Zusammenhänge zwischen nominalen oder ordinalen Variablen zu überprüfen, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, wenn die Durchführung nicht möglich war, wurde ein exakter Test nach Fischer verwendet.

Des Weiteren wurde eine logistische Regression zur Darstellung der abhängigen diskreten Variablen "PD-D postoperativ" von der Variablen "PD-MCI präoperativ" durchgeführt.

### **2.5.3 Metrische Variablen**

Um die Zusammenhänge zwischen Messgrößen zu überprüfen wurde eine nicht-parametrische Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho durchgeführt.

Neben den p-Werten wurde hierbei der Korrelationskoeffizient  $r$  bestimmt. Dieser kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Zur Orientierung schlug Cohen (1988) folgende Interpretationshilfe der Effekthöhe vor:  $r=0,10$  kleiner Effekt;  $r=0,3$  mittlerer/moderater Effekt;  $r=0,5$  starker Effekt.

Des Weiteren erfolgte eine logistische Regressionsanalyse mit Variablen, die eine potentielle Korrelation ( $p < 0,2$ ) zeigten. Als abhängige Variable wurde die Konversion zu Demenz gewählt. Mithilfe der logistischen Regressionsanalyse wurde ein Odds Ratio mit einem 95%igen Konfidenzintervall für PD-D mit und ohne Anpassung für Alter bei OP bestimmt.

Statistische Tests waren zweiseitig und wurden mithilfe der Bonferroni-Korrektur angepasst.

## **2.5.4 Zusammenhänge zwischen kategorischen und metrischen Variablen**

### **2.5.4.1 Tests für unverbundene Stichproben**

Um einen Zusammenhang zwischen nominalen Variablen (Gruppenvariablen) und metrischen Daten zu prüfen wurde ein nicht-parametrischer Test für unverbundene Stichproben (Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt.

### **2.5.4.2 Tests für verbundene Stichproben**

## Methoden

Um eine signifikante Veränderung von Testergebnissen der Patienten zu den zwei unterschiedlichen Zeitpunkten präoperative Untersuchung und Follow-Up zu evaluieren wurde ein nicht-parametrischer Test für verbundene Stichproben (Wilcoxon) durchgeführt.

### **2.6 Software**

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics 22 für Windows.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Ergebnisse

##### 3.1.1 Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien

79/104 Patienten erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien, davon waren 21 in der Zwischenzeit verstorben. 9 Patienten konnten nicht kontaktiert werden (Abb. 2).

37 Patienten erklärten sich einverstanden, an einer neuropsychologischen Follow-Up Untersuchung teilzunehmen.

##### 3.1.3 Patientencharakteristika

Von 79 Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien für eine konsekutive Nachuntersuchung entsprachen, konnten 37 Patienten im Alter von  $67,6 \pm 6,9$  Jahren, mit einer Krankheitsdauer von  $17,1 \pm 5,1$  Jahren nach  $6,3 \pm 2,2$  Jahren mit THS STN nachuntersucht werden.

Von 42 Patienten, die nicht nachuntersucht werden konnten, waren 21 verstorben, konnten neun nicht kontaktiert werden und lehnten 12 Patienten (Alter  $76,1 \pm 7,9$ , Krankheitsdauer  $17,9 \pm 6,1$  Jahre) die Testung ab.

Die demographischen Daten inklusive Medikation der 37 Patienten bei präoperativer Untersuchung und bei klinischem Follow-Up sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Patientencharakteristika präoperativ und postoperativ.

Variable	N	MiWe $\pm$ StAbw	Spannw	N	MiWe $\pm$ StAbw	Spannw
Patientenanzahl	37					
Frauen	14					
Männer	23					
Bildungsjahre	34	$11,5 \pm 2,95$	8,0-17,0			
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)	37	$50,5 \pm 8,3$	33,4-65,4			
Jahre mit THS	37	$6,3 \pm 2,2$	3,6-10,5			
		Präoperative Untersuchung		Follow Up Untersuchung		
Alter (Jahre)	37	$61,8 \pm 7,0$	48,7-73,6	37	$67,6 \pm 6,9$	53,0-81,0
Krankheitsdauer (Jahre)	37	$11,3 \pm 4,2$	2,1-22,9	37	$17,1 \pm 5,1$	6-28



## Ergebnisse

Med. in mg/d:

LEED	37	973,2±407,1	250,0-2100,0	37	592,8±345,2	0,0-1425,0
Entacapone	16	860,0±468,7	200,0-2000,0	4	850,0±341,6	400,0-1200,0
Tolcapon	1	300,0		4	350,0±100,0	300,0-500,0
Amantadin	12	279,2± 146,8	100,0-600,0	5	200,0±141,4	100,0-400,0
Antidepressiva	8			9		
<i>Atyp.Neuroleptika:</i>						
Clozapin	7	41,1±11,9	25,0-50,0	1	25,0	
Quetiapin				1	50,0	
Erkrankungs- stadium (H&Y)	8	2,3±0,4	2,0-3,0	36	3,3±0,8	2,0-5,0
UPDRS Med-ON	31	19,6±10,6	1,0-45,0	37	28,5±11,7	8,0-62,0
UPDRS Med-OFF	28	40,0±15,0	15,0-73,0			

---

Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben: Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten.

Die L-Dopa-Äquivalenzdosen wurden nach dem folgenden Schema berechnet: 100 mg L-Dopa entsprechen 1,5-2 mg Cabergolin, 1 mg.

Präoperativ handelte es sich bei den Pat. mit Antidepressiva um 2 Patienten mit Mirtazapin sowie jeweils 1 Patient mit: Sertralin, Paroxetin, Saroten, Citalopram, Escitalopram, Trimipramin Pergolid; 0.7-1mg Pramipexol, 3-5 mg Ropinerol, 4mg Rotigotin und 60-90mg Piribedil.<sup>1</sup> Postoperativ handelte es sich um 3 Pat. mit Mirtazapin, 2 Pat. mit Venlafaxin, je 1x: Paroxetin, Citalopram, Bupropion, Sertralin.

### 3.1.2 Sterblichkeit

Von 79 Patienten waren 21 Patienten, d.h. 26,6% sicher verstorben (telefonische Informationen durch die Angehörigen). 9 waren nicht kontaktierbar (Alter 74,2±7,9, Krankheitsdauer 21,6±5,2 Jahre), also weder sicher verstorben noch sicher überlebend, sodass die Mortalität zwischen 26,6% und 38% liegen kann.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer aller 79 Patienten (inklusive der später verstorbenen) der vorliegenden Studie betrug zum Zeitpunkt der Operation 13 Jahre. Die (sicher) verstorbenen Patienten

waren bei Ableben seit durchschnittlich 21,8 Jahren an Parkinson erkrankt und davon durchschnittlich 4,9 Jahre STN-stimuliert.

### **3.1.4 Vergleich der prä- und postoperativen Motorik**

Im Vergleich zur präoperativen Untersuchung kam es nach durchschnittlich  $6,3 \pm 2,2$  Jahren chronischer THS zu einer signifikanten motorischen Verschlechterung um  $7,1 \pm 14,0$  Punkte, das entspricht 36,2%, im UPDRS Teil 3 (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben,  $p = 0,006$ ).

### **3.1.5 Überprüfung der Effektivität: Medikamentenreduktion nach STN-THS**

Im Vergleich zur präoperativen Untersuchung zeigte sich zum Nachuntersuchungszeitpunkt eine signifikante Reduktion ( $p=0,000$  im Wilcoxon-Test) der Levodopaäquivalenzdosis um 39,1%

## **3.2 Langzeit-Entwicklung: Vergleich prä- und postoperativer kognitiver Testergebnisse**

Im Vergleich zwischen präoperativer und Follow-Up- Untersuchung nach durchschnittlich 6,3 Jahren mit chronischer THS im STN bds. konnte bei den Patienten eine signifikante Verschlechterung der globalen kognitiven Performance (MDRS) festgestellt werden (siehe Tabelle 5). Innerhalb der MDRS sind dabei die Subtests "Aufmerksamkeit" und "Initiation & Perseveration" signifikant betroffen, während die Subtests Gedächtnis, Konstruktion und Konzeptbildung unverändert waren. Hierzu ist anzumerken, dass die Skala "Initiation und Perseveration" zu einem nicht unerheblichen Teil (20 von 37 Pkt.) aus der Wortflüssigkeitsaufgabe (Supermarkt) besteht.

Die Patienten wiesen unter chronischer THS eine signifikante Verschlechterung ihrer sprachlichen und exekutiven Funktionen auf. So kam es zu einer Reduktion der Wortflüssigkeit in allen geprüften Untertests (Supermarkt, Tiere, Möbel, F, A, S). Zudem stieg die Fehlerzahl des TMT-B statistisch signifikant an.

Der TMT-B bzw. TMT(B-A) wurde zwar deskriptiv (MiWe) schlechter, d.h. die Patienten brauchten durchschnittlich länger für die Aufgabe, aber statistisch konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Von den Aufmerksamkeitsfunktionen verschlechterte sich der TMT-A zwar deskriptiv (Mittelwerte) aber nicht signifikant; die Zahlenspanne vorwärts des Arbeitsgedächtnisses wurde im postoperativen Verlauf signifikant besser, während sich die ebenso zu den Aufmerksamkeitsfunktionen zählende Zahlenspanne rückwärts nicht signifikant änderte.

In Bezug auf das verbale Gedächtnis konnte nach chronischer THS in den Bereichen "Wortliste Gesamt/ Lernaufbau" (aufsummierte Lernleistung aller fünf Durchgänge der Liste A) und "freier Abruf" eine Verschlechterung nachgewiesen werden, während der "verzögerte Abruf" und das "Wiedererkennen" insgesamt nicht signifikant schlechter wurden.

Tabelle 5: Prä- und postoperative Testergebnisse

## Ergebnisse

Test	N	Präoperativ MiWe±StAbw	N	Postoperativ MiWe±StAbw	p
<b>Globale Kognition</b>					
MDRS Gesamt /140	32	136,3±3,2	37	126,0±20,9	<b>0,001</b>
MDRS Gedächtnis /21	32	19,8±1,7	37	18,3±3,7	0,07
MDRS Aufmerksamkeit / 37	32	36,0±1,2	37	34,4±4,1	<b>0,01</b>
MDRS Initiation&Pers. /37	32	35,8±2,1	37	30,4±8,7	<b>0,001</b>
MDRS Konstruktion /6	32	6,0±0	37	5,5±1,6	0,10
MDRS Konzeptbildung/39	32	38,7±0,7	37	37,1±6,7	0,18
<b>Sprache</b>					
"Sup." /1min	31	22,8±5,6	37	17,0±8,5	<b>0,01</b>
"Tiere" /1min	27	21,6±5,8	32	15,0±6,1	<b>0,00</b>
"Möbel" /1min	17	14,0±3,7	28	10,8±4,4	<b>0,04</b>
"F" /1min	20	12,6±4,1	28	8,5±5,2	<b>0,00</b>
"A" /1min	20	12,8±5,3	28	8,5±4,7	<b>0,003</b>
"S" /1min	21	13,2±4,9	28	9,9±5,8	<b>0,02</b>
"FAS"	17	39,4±11,6	27	26,0±15,3	<b>0,006</b>
"SupTierMöb"	15	60,9±10,5	28	44,7±16,9	<b>0,03</b>
<b>Kurz- und Langzeitgedächtnis</b>					
RAVLT total (Items 1 bis 5)	29	46,1±8,3	33	36,7±13,7	<b>0,00</b>
Wortliste B/15	29	5,5±1,8	31	4,5±2,1	0,07
Freier Abruf/15	28	9,1±3,0	30	7,3±3,9	<b>0,04</b>
Verzögerter Abruf/15	26	8,7±3,2	28	7,2±3,8	0,11

## Ergebnisse

Wiedererkennen/15	21	12,1±3,3	28	12,4±2,6	0,43
-------------------	----	----------	----	----------	------

### Exekutive Funktionen

Trailmaking B (Sekunden)	18	98,5±44,2	28	171,3±137,3	0,11
Fehler TMT B	18	0,6±0,8	28	2,3±2,7	<b>0,009</b>
Trail B minus Trail A (Sek.)	18	48,1±31,5	28	98,5±2,2	0,10
Stroop Interferenz (Sekunden)	22	109,9±50,5	22	165,2±117,9	0,1

### Arbeitsgedächtnis

Zahlenspanne vorwärts	30	6,9±1,7	37	8,1±2,2	<b>0,004</b>
Zahlenspanne rückwärts	30	5,0±1,2	37	4,6±2,1	0,15

### Aufmerksamkeit

Trailmaking A (Sekunden)	21	52,7±17,0	32	98,4±103,6	0,53
Stroop Wörter (Sekunden)	12	23,1±10,6	23	51,1±21,7	<b>0,02</b>
Stroop Farben (Sekunden)	12	34,9±15,4	22	82,1±45,0	<b>0,02</b>

Mittelwerte und Standardabweichungen der präoperativen und der postoperativen Ergebnisse neuropsychologischer Tests aller Patienten mit Signifikanzniveau p. Fett gedruckte p-Werte sind signifikant.

Bei der MDRS handelt es sich um eine modifizierte MDRS (s.o.): die maximal zu erreichende Punktzahl betrug 140.

### 3.3 Präoperative neuropsychologische Ergebnisse

Präoperativ zeigten 83,3% (30/36) der Patienten Defizite in mindestens einem der durchgeführten Tests. Am Häufigsten betroffen waren die Domänen Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis mit 80% der Patienten (24/30), die in mindestens einem der Tests ein reduziertes Ergebnis aufwiesen, dann Gedächtnisfunktionen (53%, 17/32), exekutive Funktionen (46,2%, 12/26) und schließlich die Sprache (28,6%, 10/35).

In der Betrachtung der Einzeltests waren am häufigsten eingeschränkt: TMT-A (76%), Zahlenspanne rückwärts (57%), WL Total (46,9%), Zahlenspanne vorwärts (37%), TMT-B (36%), WL verzögerter Abruf

## Ergebnisse

(34,5%), Farb-Wort Interferenztest (27%), phon. WF (25,9%), Wortliste Wiedererkennen (21,7%), und die semantische WF (8,6%).

Anhand der retrospektiven Analyse der präoperativen kognitiven Testdaten erfolgte eine Einteilung der Patienten nach Movement Disorders Society Level-1-Kriterien (s.o.) in PD-MCI und IPS-kognitiv unauffällig (PD-NC).<sup>57,58</sup>

Eine detaillierte Tabelle zur Einteilung jedes Patienten inklusive der Prozenträge aller relevanten präoperativ untersuchten Tests befindet sich im Anhang (Tabelle 6).

### 3.3.1 Prävalenz der PD-MCI bei Baseline

Von den 37 Patienten wurden retrospektiv 9 Patienten (24,4%) als präoperativ kognitiv unauffällig und 28 Patienten (75,7%) als präoperativ PD-MCI nach MDS- Level-1-Kriterien (s.o.) eingestuft (siehe Tabelle 6 im Anhang). Kein Patient war dement. Die Prävalenz der PD-MCI betrug somit 75.700/100.000 innerhalb der Gruppe der IPS-Patienten.

Bei 21 der PD-MCI Patienten handelte es sich um ein PD-MCI multiple domain (mindestens zwei kognitive Domänen betroffen), davon bei 14 um ein amnestisches und bei 6 um ein nicht amnestisches PD-MCI. Bei vier Patienten handelte es sich um ein PD-MCI single domain (Aufmerksamkeit) und bei zwei Patienten um ein PD-MCI single domain (Gedächtnis).

Tabelle 7: Retrospektive präoperative Einstufung der Patienten anhand ihrer Testergebnisse

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	IPS- kognitiv unauffällig	9	24,3	24,3	24,3
	PD- MCI (MDS Kriterien)	28	75,7	75,7	100,0
	Gesamtsumme	37	100,0	100,0	

Übersicht über den prozentualen Anteil der Patienten mit PD-MCI.

### 3.3.2 Charakterisierung der Patienten mit PD-MCI bei Baseline- allgemein

Verglichen mit den kognitiv unauffälligen IPS-Patienten gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede der Patienten mit einer leichten kognitiven Störung (PD-MCI) in Bezug auf Alter, Krankheitsdauer, Bildung, L-Dopa-Äquivalenzdosis und motorische Symptome.

Ebenso gab es keine Unterschiede der beiden Gruppen in Bezug auf die Lebensqualität und die affektiven/neuropsychiatrischen Symptome.

Tabelle 8: Follow-Up Untersuchungen beider Outcome-Gruppen

## Ergebnisse

Variable	PD-NC	PD-MCI	p
Patienten gesamt	9	28	
Männer	7	16	
Frauen	2	12	
Krankheitsjahre	10,6±2,6	11,5±4,6	0,436
Alter Disease Onset	53,0±6,8	49,7±8,7	0,357
Alter	62,7±7,2	60,5±7,1	0,446
L-Dopaäquivalenzdosis	1138,3±479,1	973,2±407,1	0,304
UPDRS on	18,9±9,1	19,9±11,3	0,928
UPDRS off	38,6±9,0	40,5±17,0	0,859
Bildungsjahre	11,3±3,3	11,6±2,8	0,697

MiWe und StAbw sowie p-Werte der Follow-Up Untersuchungen der Pat. mit und ohne präoperativem MCI.

### 3.3.3 Neuropsychologische Charakterisierung der Patienten mit und ohne PD-MCI bei Baseline

Neuropsychologische Merkmale, die die Patienten mit PD-MCI von denen ohne MCI (PD-KU) unterschieden waren ein reduziertes Ergebnis im Untertest verbales und non-verbales Gedächtnis der MDRS, in der Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, sowie im Maß für der verbalen Intelligenz (MWT-A/B). Für alle weiteren Tests konnten keine gruppenspezifischen signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Siehe Tabelle 9 im Anhang.

### 3.4 Postoperative Ergebnisse- Neuropsychologische Testungen

Postoperativ zeigten 91,9% (34/37) der Patienten Defizite in mindestens einem der durchgeführten neuropsychologischen Tests. Die häufigsten betroffenen kognitiven Domänen waren die Aufmerksamkeit (75%, 27/36), das Gedächtnis (73%, 24/33), die exekutiven Funktionen (63,3%, 19/30) und die Sprache (51,4%, 19/37).

Der am häufigsten betroffene Untertest war der Lernaufbau der Wortliste Gesamt (72,7% defizitär), TMT-A (56%) und TMT-B (54%), Wortliste verzögerter Abruf (50%). Etwas weniger betroffen waren Zahlenspanne rückwärts (49%), phon. WF (41,4%), semantische WF (40,5%), Farb-Wort-Interferenztest (27%), Wiedererkennen der Wortliste (17,9%) und Zahlenspanne vorwärts (8%).

Zur Einteilung der Patienten nach Movement Disorders Society Level-1-Kriterien<sup>17,57,58</sup> in IPS-kognitiv unauffällig (PD-NC), PD-MCI und PD-Demenz (PD-D) anhand ihrer kognitiven Tests bei Follow-Up wurde erneut ein Vergleich aller postoperativ durchgeführten Einzeltests mit Normstichproben durchgeführt.

Eine detaillierte Tabelle zur Einteilung jedes Patienten inklusive der Prozentränge aller relevanten untersuchten Tests befindet sich im Anhang (Tabelle 10).

### 3.4.1 Prävalenz der PD-Demenz bei Follow-Up

Von den 37 Patienten wurden nach durchschnittlich 6,3 Jahren mit therapeutischer Hochfrequenzstimulation im STN bds. 7 Patienten (18,9%) als kognitiv unauffällig, 15 (40,5%) als PD-MCI nach MDS- Level-1-Kriterien und 15 (40,5%) als PD-D nach MDS- Level-1-Kriterien eingestuft (Zur Einstufung Siehe auch Tabelle 10 im Anhang).<sup>17,58</sup>

Die Prävalenz der PD-D betrug somit 40.500/100.000 innerhalb der Gruppe der PD-Patienten. nach durchschnittlich 17,1 Krankheitsjahren und 6,3 Jahren mit THS im STN bds.

Die 15 Patienten mit PD-MCI wiesen postoperativ ein PD-MCI multiple domain auf. Davon waren bei 13 der Patienten auch mnestiche Funktionen betroffen (mnestiche PD-MCI multiple domain), bei zwei Patienten keine mnestiche Funktionen betroffen (nicht-amnestiche PD-MCI multiple domain).

Es gab postoperativ keinen Patienten mit PD-MCI single domain.

Tabelle 11: Häufigkeit der kognitiven Defizite: Postoperative Einstufung der Patienten

	Häufigkeit	Prozent
Kogn unauff	7	18,9
MCI	15	40,5
PD-D	15	40,5
Gesamtsumme	37	100,0

### 3.4.2 Charakterisierung der Patienten mit PD-D bei Outcome- allgemein

Verglichen mit den kognitiv unauffälligen PD-Patienten und den Patienten mit postoperativer PD-MCI gibt es bei den Patienten, die unter bilateraler THS im STN eine PD-D entwickelt haben keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, LEED und Stimulationsdauer.

Einen hoch-signifikanter Unterschied zwischen den PD-D-Patienten und den lediglich leicht oder gar nicht kognitiv eingeschränkten Parkinsonpatienten besteht jedoch in der Krankheitsdauer und UPDRS im Med-ON Stim-ON.

Tabelle 12: Übersicht Gruppenvergleich dementer und nicht-dementer (PD-MCI/PD-NC) Patienten bei Follow-Up

Variable	PD-MCI/PD-NC MiWe $\pm$ StAbw	PD-D MiWe $\pm$ StAbw	p
Krankheitsjahre	15,0 $\pm$ 4,1	20,2 $\pm$ 4,8	<b>0,004</b>
THS-Jahre	5,7 $\pm$ 1,8	7,2 $\pm$ 2,4	0,095
Alter	67,6 $\pm$ 7,3	67,7 $\pm$ 6,7	0,938
L-Dopaäquivalenzdosis	601,5 $\pm$ 330,5	580,0 $\pm$ 377,1	0,757
UPDRS on	23,7 $\pm$ 7,8	36,1 $\pm$ 12,9	<b>0,002</b>

Demographische Variablen bei Follow Up nach Gruppeneinteilung Konversion zu Demenz, Mittelwerte, Standardabweichung und p-Values des Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben.

### 3.4.3 Charakterisierung der Patienten mit PD-D bei Outcome- neuropsychologisch

Bei Vergleich der neuropsychologischen Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen "Konversion zur PD-D" und "keine Konversion zur PD-D" (d.h. Patienten mit PD-MCI oder ohne kognitive Einschränkungen) ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied in der globalen kognitiven Leistung, in den exekutiven Domänen (Stroop Interferenztest, TMT-B/TMT-B-A und MDRS Subtests), der Sprache (phonemische und kategorische Wortflüssigkeit) und dem nicht-verbale und verbale Langzeitgedächtnis inklusive Abruf und Wiedererkennen.

Für die Domänen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis sowie Konstruktion sind die Gruppenunterschiede weniger eindeutig. So ist das Outcome der beiden Gruppen für den TMT-A sowie für den Untertest "Aufmerksamkeit" der MDRS zwar hochsignifikant, für die Untertests "Wörter lesen" und "Farbstriche erkennen" des Stroop FWIT jedoch nicht signifikant, ebenso wenig für das Arbeitsgedächtnis (Zahlenfolge vorwärts und rückwärts).

Tabelle 13: Kognitive Tests bei Follow Up nach Gruppeneinteilung Konversion zu Demenz.

Test	N	IPS ohne Demenz MiWe $\pm$ StAbw	N	PD-D MiWe $\pm$ StAbw	p
Globale Kognition					
MDRS Gesamt /140	22	136,6 $\pm$ 2,9	15	110,5 $\pm$ 26,1	<b>0,000</b>



## Ergebnisse

MDRS Gedächtnis /21	22	20,4±1,0	15	15,3±4,1	<b>0,000</b>
MDRS Aufmerksamkeit / 37	22	35,6±1,6	15	32,6±5,8	<b>0,020</b>
MDRS Initiation&Pers. /37	22	35,7±2,3	15	22,6±8,9	<b>0,000</b>
MDRS Konstruktion /6	22	6,0±0,0	15	4,7±2,3	0,181
MDRS Konzeptbildung/39	22	38,8±0,4	15	34,6±10,2	<b>0,009</b>

## Sprache

"FAS"	18	32,3±15,1	9	13,4±4,0	<b>0,001</b>
"SupTierMöb"	18	54,0±13,2	10	27,9±6,3	<b>0,000</b>

## Kurz- und Langzeitgedächtnis

RAVLT total (Items 1 bis 5)	21	42,3±12,2	10	25,6±9,3	<b>0,001</b>
Verzögerter Abruf/15	18	8,9±3,3	10	4,2±2,6	<b>0,001</b>
Wiedererkennen/15	18	13,2±2,4	10	10,8±2,4	<b>0,004</b>

## Exekutive Funktionen

Trailmaking B (Sekunden)	22	118,2±64,5	6	366,2±162,1	<b>0,000</b>
Fehler TMT B	22	1,7±2,5	6	4,7±2,3	<b>0,010</b>
Trail B minus Trail A (Sek.)	22	69,0±54,2	6	207,0±236,1	<b>0,029</b>
Stroop Interferenz	17	133,9±35,5	4	306,0±240,4	<b>0,017</b>

## Arbeitsgedächtnis

Zahlenspanne vorwärts	22	8,5±2,0	15	7,4±2,3	0,154
Zahlenspanne rückwärts	22	5,1±2,1	15	3,9±2,0	0,131

## Aufmerksamkeit

Trailmaking A (Sekunden)	22	49,2±19,8	10	206,7±130,9	<b>0,000</b>
--------------------------	----	-----------	----	-------------	--------------

## Ergebnisse

Stroop Wörter (Sekunden)	18	46,6±16,7	5	67,4±31,3	0,093
Strop Farben (Sekunden)	17	71,1±20,0	5	119,6±82,2	0,108

---

Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte im Gruppenvergleich aufgelistet. Wilcoxon-Test mit p-Values (asymptotische, zweiseitige Signifikanz). Bei der MDRS handelt es sich um eine modifizierte MDRS (s.o.): die maximal zu erreichende Punktzahl betrug 140. Die Gruppe IPS ohne Demenz beinhaltet Patienten die kognitiv unauffällig sind und Patienten mit PD-MCI.

### 3.5 Überprüfung der Nullhypothese: Präoperatives PD-MCI und kognitive Verschlechterung im postoperativen Verlauf

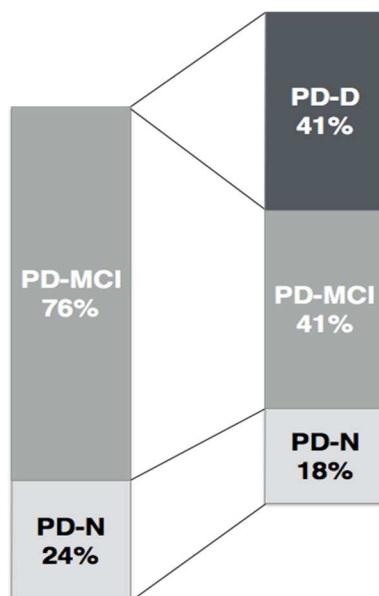
Für eine Überprüfung der Nullhypothese wurden Unterschiede in der Verteilung und Zusammenhänge zwischen einem präoperativen PD-MCI als Baselinevariable sowie zwei verschiedenen Outcomeparametern untersucht:

1. Konversion zur Demenz bei Follow-Up (ja/nein)
2. Jährliche Veränderung der globalen Kognition unter STN-THS (MMChange/JahrTHS).

#### 3.5.1 Präoperatives PD-MCI und Konversion zu Demenz bei Follow-Up- Hypothesentest und Regressionsanalyse

Im Folgenden soll zunächst ein deskriptiver Überblick über die prozentuale Verteilung der prä- und postoperativen kognitiven Ergebnisse anhand eines Schaubildes erfolgen.

Abbildung 4: Prozentuale Verteilung prä- und postoperativer kognitiver Gruppen



## Ergebnisse

Die linke Säule stellt die präoperative Zuordnung der Patienten, die rechte Säule die Einordnung bei Verlaufskontrolle unter chronischer STN-THS zu den drei kognitiven Gruppen dar. Die Prozentangaben erfolgen in Bezug auf die Gesamtzahl der Patienten (N=37).

PD-MCI: IPS Patienten mit leichtem kognitiven Defizit, PD-D: IPS-Patienten mit Demenz, PD-N: Patienten ohne kognitive Einschränkungen.

### 3.5.1.1 Hypothesentest

Um einen möglichen Unterschied bei Patienten mit und ohne PD-MCI bei Baseline in Bezug auf die Konversion zu einer PD-Demenz im Verlauf nach chronischer Hochfrequenzstimulation aufzudecken wurde ein Hypothesentest durchgeführt.

Aufgrund der eher geringen Gruppengrößen wurde anstelle eines Chi-Quadrat- Testes ein exakter Test nach Fischer durchgeführt. Die Fehlerwahrscheinlichkeit einer Verwerfung der Nullhypothese beträgt 26%. Diese Fehlerwahrscheinlichkeit ist deutlich größer als das zuvor festgelegte Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  (bzw. 5%). Dies bedeutet, dass die Nullhypothese nicht verworfen werden konnte und es keine statistisch signifikante unterschiedliche Häufigkeit zwischen Patienten mit und ohne präoperativem PD-MCI nach MDS-Level-1- Kriterien und einer postoperativen Konversion zur Demenz im Langzeit-Outcome gibt.

Tabelle 14: Kreuztabelle PräOP-Kognition ("präoperativ MCI/ kognitiv unauffällig") mit Konversion zu PD-D ("postoperative Konversion zu PD-D/ keine Konversion zu PD-D").

		Konversion zu PD-D	
		NC/MCI Post OP	PD-D Post OP
PräOP-Kognition	KU Prä OP	Anzahl 7	2
		Erwartete Anzahl 5,4	3,6
	MCI Prä OP	Anzahl 15	13
		Erwartete Anzahl 16,6	11,4
Gesamtsumme		Anzahl 22	15
		Erwartete Anzahl 22,0	15,0

## Ergebnisse

	Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Exakter Test nach Fisher		0,262	0,186
Anzahl der gültigen Fälle	37		

Überblick über die erwarteten und tatsächlichen Häufigkeiten der Fälle in einer Kreuztabelle sowie die statistische Signifikanz des exakten Tests nach Fisher.

### 3.5.1.2 Regressionsanalyse

Im Anschluss wurde eine logistische Regression zur Darstellung möglicher Zusammenhänge zwischen einem präoperativ bestehenden PD-MCI und einer postoperativen Konversion zur Demenz durchgeführt. Es wurde die Odds Ratio mit einem 95%igen Konfidenzintervall mit und ohne Anpassung für das Alter zum Zeitpunkt der Implantation der Elektroden zur STN-Stimulation, Geschlecht und Bildung bestimmt. Das Ergebnis der an Alter, Geschlecht und Bildung angepassten Untersuchung zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis, aber einen Trend (adjusted OR, 10,7, 95% CI 0,9-123,4 p=0,057) zu einer Assoziation zwischen präoperativem PD-MCI und der Konversion zu Demenz während der postoperativen Nachbeobachtung.

In der folgenden Tabelle sind die Werte für die Variablen aufgeführt.

Tabelle 15: Variablen in der Gleichung

	Regressions- Koeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Prä-OP Kognition	2,3	1,2	3,6	1	<b>0,057</b>	10,3
Alter Post-OP(1)	-0,2	1,1	0,0	1	0,863	0,8
Geschlecht(1)	-21,7	11115,19	0,0	1	0,998	0,0
Bildung, kodiert	0,6	1,2	0,2	1	0,625	1,8
Konstante	-2,6	2,3	1,2	1	0,276	0,1

Der Wald-Test entspricht dem T-Test und prüft über den Standardfehler, ob die einzelnen Prädiktoren einen signifikanten Einfluss haben

Die Exp(B) geben die entlogarithmierten logit-Koeffizienten als Odds-Ratio wieder. Eine 1 bedeutet keine Veränderung, somit keinen Einfluss des Prädiktors.

### **3.5.2 Präoperatives MCI und jährliche Veränderung der globalen Kognition unter STN-THS- Tests für verbundene Stichproben**

Als Outcome-Parameter für die globale Kognition wurde die modifizierte MDRS gewählt (s.o.), wobei für jeden einzelnen Patienten die Differenz des prä- und des postoperativen MDRS-Punktwertes gebildet wurde. Da die Patienten jedoch unterschiedlich lange stimuliert wurden, d.h. der Zeitraum zwischen den Testzeitpunkten variierte, wurde ein Parameter bestimmt, der diese zeitliche Komponente berücksichtigt, indem die Punktwertdifferenz durch die Jahre mit THS dividiert wurde. Dieser Parameter wurde als MMChange/JahrTHS bezeichnet. Der Mittelwert betrug -1,56 Pkt./JahrTHS (range -2.2-19.8 Pkt./Jahr THS).

Um einen möglichen statistisch signifikanten Unterschied der jährlichen Veränderung im mMDRS zwischen Patienten mit und ohne MCI festzustellen, wurde ein Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt.

Die Fehlerwahrscheinlichkeit einer Verwerfung der Nullhypothese betrug 78,5% (asymptomatische zweiseitige Signifikanz  $p=0,785$ ). Diese Fehlerwahrscheinlichkeit ist deutlich größer als das zuvor festgelegte Signifikanzniveau  $\alpha= 0,05$  (bzw. 5%). Das bedeutet, dass die Nullhypothese nicht verworfen und damit in der vorliegenden Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientin mit und ohne präoperativem PD-MCI nach MDS-Level-1- Kriterien in Bezug auf eine mögliche postoperative Konversion zur Demenz festgestellt werden konnte.

### **Zusammenfassung**

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne eine PD-MCI bei Baseline bezüglich eines reduzierten globalen kognitiven Outcomes nach langfristiger THS im STN bds. gefunden werden. Die Nullhypothese konnte somit nicht verworfen werden. Eine Regressionsanalyse zeigte jedoch einen Trend zu einem Zusammenhang zwischen PD-MCI und Konversion zu Demenz unter STN-THS im Langzeitverlauf.

Gibt es andere präoperative Prädiktoren für eine Abnahme der kognitiven Leistung im postoperativen Verlauf? Diese Frage soll durch eine Überprüfung der Nebenhypothesen geklärt werden.

### **3.6 Überprüfung der Nebenhypothesen**

Durch die Überprüfung der Nebenhypothesen soll zunächst untersucht werden, ob es Hinweise auf Zusammenhänge zwischen demographischen Faktoren oder dem Ergebnis einzelner neuropsychologischer Tests/ Domänen bei Baseline und dem postoperativen kognitiven Outcome gibt.

In einem zweiten Schritt sollen mögliche Unterschiede im affektiven und neuropsychiatrischen Outcome bei Patienten mit und ohne präoperativ festgestellter leichter kognitiver Störung aufgedeckt werden.

### 3.6.1 Präoperative Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne spätere Konversion zur PD-D

Im Folgenden finden Sie deskriptive Informationen zu einigen präoperativ erhobenen Baselineparametern im Gruppenvergleich „kognitives Outcome bei Follow-Up“.

Tabelle 16: Demographische Variablen bei Baseline deskriptiv anhand von kognitivem Outcome.

Baselineparameter	NC postop MiWe±StAbw	MCI postop MiWe±StAbw	PD-D postop MiWe±StAbw
Alter KH-Onset	57,1±7,4 45,2-65,4	50,4±7 38,4-58,9	47,6±8,6 33,4-60,6
Alter bei STN-THS	65,9±5,1 59,0-72,5	60,7±7,9 48,8-73,6	61,08±6,4 50,5-71,8
KHJ bei STN-THS	8,8±4,7 2,1-13,9	10,23±2,6 6,6-16,2	13,5±4,4 6,8-22,9
UPDRS On präop	14,6±11,3 1,0-35,0	21,5±11,3 7,5-45,0	20,67±9,5 8,5-41,0

Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Spannweiten.

Im ersten Teil der Ergebnisse wurde berichtet, dass Patienten mit Entwicklung einer PD-Demenz unter chronischer THS bei der Nachuntersuchung eine signifikant längere Krankheitsdauer und stärker ausgeprägte motorische Symptome (UPDRS-ON) als IPS-Patienten ohne Demenz aufwiesen.

Nun sollen die Ergebnisse der Unterschiede dieser beiden Gruppen bei Baseline, d.h. bei der präoperativen Untersuchung statistisch dargestellt werden.

Dafür wurde ein Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben mit der abhängigen Variable "Konversion zu PD-D/ keine Konversion zu PD-D" und den unabhängigen Variablen "demographische Variablen" und "neuropsychologische Testergebnisse in der präoperativen Untersuchung" durchgeführt.

Zur Bestimmung von Geschlechterunterschieden und Konversion zu PD-D wurde ein Hypothesentest angewandt.

#### 3.6.1.1 Demographische Merkmale und Konversion zu PD-Demenz

In der Untersuchung der präoperativen demographischen Merkmale war erneut die Krankheitsdauer bei Implantation der Elektroden zur tiefen Hirnstimulation der entscheidende Faktor. Hingegen zeigten das

## Ergebnisse

Alter, die Bildungsjahre, Medikamentendosis oder Motorik bei Baseline keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit und ohne spätere dementielle Entwicklung.

Tabelle 17: Unterschiede demographischer Variablen bei Baseline bei Pat. mit und ohne Konversion zu Demenz.

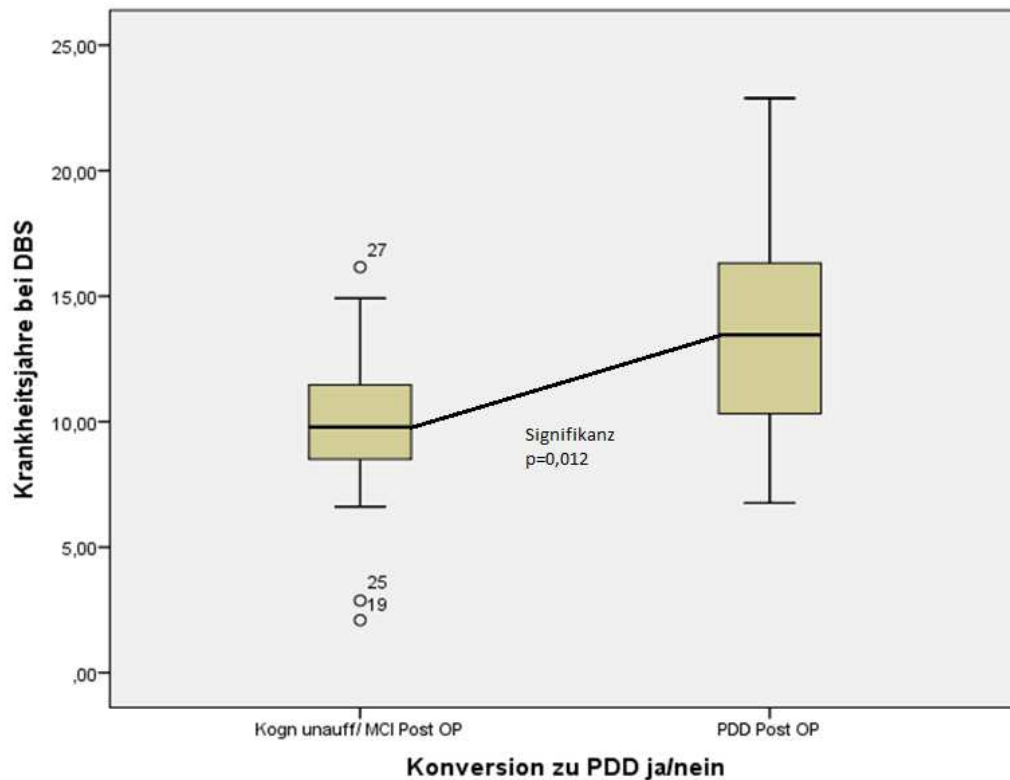
Variable	N	PD-NC/PD-MCI MiWe $\pm$ StAbw	N	PD-D MiWe $\pm$ StAbw	p
Krankheitsjahre bei THS	22	9,8 $\pm$ 3,3	15	13,5 $\pm$ 4,4	<b>0,012</b>
Alter bei präOp-U	22	61,5 $\pm$ 7,6	15	60,3 $\pm$ 6,6	0,525
Alter bei THS	22	62,3 $\pm$ 7,4	15	61,1 $\pm$ 6,4	0,496
Alter Disease Onset	22	52,6 $\pm$ 7,7	15	47,6 $\pm$ 8,6	0,095
Bildungsjahre Schule+ Ausbildung	22	11,3 $\pm$ 2,7	12	12,0 $\pm$ 3,2	0,456
LEED	22	1022,3 $\pm$ 410,4	15	901,3 $\pm$ 405,2	0,403
UPDRS ON	19	19,0 $\pm$ 11,5	12	20,7 $\pm$ 9,5	0,626
UPDRS OFF	18	39,5 $\pm$ 15,1	10	40,7 $\pm$ 15,6	0,867

Mittelwerte und Standardabweichungen sowie p-Wert (asympt. zweiseitige Signifikanz) des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben.

Im Folgenden soll der Zusammenhang zwischen den Krankheitsjahren bei DBS und der Konversion zu PD-D graphisch dargestellt werden.

Abbildung 5: Boxplot Krankheitsdauer bei DBS mit Konversion zu PD-Demenz:

## Ergebnisse



Boxplot mit p-Wert (asympt. zweiseitige Signifikanz) nach dem Man-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben.

### 3.6.1.2 Geschlecht und Konversion zu PD-D

Um Geschlechterunterschiede im Zusammenhang mit einem Auftreten von PD-D unter chronischer THS zu überprüfen wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Hier konnte keine statistisch signifikante Differenz in der Verteilung des Geschlechtes nachgewiesen werden, es gab jedoch einen Trend zu einer häufigeren Entwicklung einer PD-D unter STN-THS bei männlichem Geschlecht ( $p=0,065$ ).

Tabelle 18: Kreuztabelle Geschlecht \*Konversion zu PD-D ja/nein und Chi-Quadrat- Test

			Konversion zu PD-D ja/nein		
			NC/ MCI	PD-D	Gesamtsumme
Geschlecht	weiblich	Anzahl	11	3	14
		Erwartete Anzahl	8,3	5,7	14,0
	männlich	Anzahl	11	12	23
		Erwartete Anzahl	13,7	9,3	23,0



## Ergebnisse

Gesamtsumme	Anzahl	22	15	37
	Erwartete Anzahl	22,0	15,0	37,0
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	
Pearson-Chi-Quadrat	3,4 <sup>a</sup>	1	0,065	
Anzahl der gültigen Fälle	37			

Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests mit erwarteten und tatsächlichen Häufigkeiten und asymptotischer zweiseitiger Signifikanz.

a. 0 Zellen (0,0%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 5,68.

### 3.6.1.3 Kognitive präoperative Testergebnisse und Konversion zu PD-Demenz

Im retrospektiven Vergleich der neuropsychologischen Untersuchungen der Patienten mit späterer Konversion zu einer PD-D zu den kognitiv unauffälligen oder nur leicht eingeschränkten Patienten, fanden sich signifikante Unterschiede in dem Untertest Gedächtnis der MDRS sowie in den Untertests Lernzuwachs und Wiedererkennen des verbalen Gedächtnistests (VLMT).

Alle anderen kognitiven Tests bzw. Domänen wiesen keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich auf.

Tabelle 19: Präoperative Testergebnisse der Patienten mit (PD-D) und ohne (Summenwert PD-NC/PD-MCI) spätere Demenz.

Test bei Baseline	N	PD-NC/PD-MCI MiWe±StAbw	N	PD-D MiWe±StAbw	p
Globale Kognition					
MDRS Gesamt	20	136,9±3,2	12	135,3±3,0	0,12
MDRS Gedächtnis	20	20,4±1,2	12	18,8±2,0	<b>0,01</b>
MDRS Aufmerksamkeit	20	36,0±1,3	12	36,0±0,9	0,80
MDRS Initiation&Pers.	20	36,2±1,6	12	35,3±2,6	0,17
MDRS Konstruktion	20	6,0±0,0	12	6,0±0,0	1,00
MDRS Konzeptbildung	20	38,7±0,6	12	38,8±0,9	0,214

## Ergebnisse

### Sprache

"Sup."	20	23,2±5,9	11	22,0±5,4	0,562
"Tiere"	14	22,6±5,4	13	20,5±6,2	0,342
"Möbel"	10	14,7±4,2	7	13,0±2,6	0,277
"F"	12	12,8±4,5	8	12,3±3,6	0,969
"A"	12	12,9±5,4	8	12,6±5,5	0,908
"S"	13	14,3±5,0	8	11,5±4,4	0,178
"FAS"	11	38,6±13,0	6	40,8±9,4	0,481
"SupTierMöb"	9	61,1±13,4	6	60,5±4,4	0,906

### Kurz- und Langzeitgedächtnis

Wortliste A Gesamt 1-5	17	48,5±6,6	12	42,8±9,6	0,334
Wortliste A Lernzuwachs (5-1)	17	6,7±2,7	12	5,8±1,6	<b>0,041</b>
Wortliste B	17	5,7±1,9	12	5,2±1,8	0,528
Freier Abruf	17	9,4±2,3	11	8,6±3,9	0,431
Verzögerter Abruf	16	9,3±2,2	10	7,7±4,4	0,212
Wiedererkennen	13	13,3±1,9	8	10,1±4,3	<b>0,035</b>

### Präorbides (verbales)

#### Intelligenzniveau

MWT-A/B	19	29,8±4,3	10	27,3±7,4	0,446
---------	----	----------	----	----------	-------

### Exekutive Funktionen

Trailmaking B (Sek)	13	100,6 ±47,0	7	93,0±40,1	0,805
Fehler TMT B	13	0,5±0,8	5	0,6±0,9	0,910

## Ergebnisse

Trail B- Trail A (Sek.)	13	48,6±33,8	5	46,6±27,9	0,961
-------------------------	----	-----------	---	-----------	-------

### Arbeitsgedächtnis

Zahlenspanne vorwärts	19	7,0±1,8	5	6,8±1,7	0,929
-----------------------	----	---------	---	---------	-------

Zahlenspanne rückwärts	19	4,9±1,2	11	5,2±1,3	0,579
------------------------	----	---------	----	---------	-------

### Aufmerksamkeit

Trailmaking A (Sek)	14	52,6±16,4	7	52,9±19,3	0,940
---------------------	----	-----------	---	-----------	-------

Mittelwerte und Standardabweichungen sowie p-Werte für den Gruppenvergleich für unverbundene Stichproben (Mann-Whitney-U-Test). Modifizierte MDRS (max. Punktzahl 140).

### 3.6.2 Die jährliche kognitive Veränderung unter STN-THS

Analog zu der Bildung des oben beschriebenen Outcome-Parameters MMChange/JahrTHS wurden die Differenzen der prä- und postoperativen Ergebnisse aller anderen neuropsychologischen Tests nach Division durch die Jahre mit THS als Outcome-Parameter Change/JahrTHS bezeichnet.

Beispielsweise reduzierte sich die Gesamt-Lernleistung der Patienten in der Wortliste des RAVLT durchschnittlich pro Jahr Follow-Up um 1,7 Wörter und die verbale Flüssigkeit um 2,4 Wörter ("FAS") respektive 2,4 Wörter ("Supermarkt-Tiere-Möbel").

Tabelle 20: Veränderungen pro Jahr THS einiger ausgewählter neuropsychologischer Tests

Test: Change/JahrTHS	N	MiWe±StAbw	Spannweite
MMDRS Gesamt	32	-1,6±3,8	-19,8- 2,2
Wortliste Gesamt Wörter	26	-1,7±2,2	-6,4- 2,2
Wortliste			
Wiedererkennen Wörter	15	-0,1±0,3	-0,6- 0,4
TMT-A Sek.	19	4,0±12,2	-8,8- 37,7
TMT-B Sek.	16	4,7±16,3	-26,0- 33,8
FehlerTMT-B	16	0,3±0,5	-0,4- 1,5
Digit Span vw	30	0,2±0,4	-0,6- 1,1

## Ergebnisse

Digit Span rw	30	-0,1±0,4	-0,9-	0,9
Supermarkt	31	-0,7±1,6	-4,9-	2,5
"F"	17	-0,8±0,9	-2,2-	1,0
"FAS"	14	-2,4±2,9	-8,5-	2,3
Supermarkt-Tiere-Möbel	12	-2,4±3,5	-8,9-	2,7

---

Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten einiger ausgewählter Change/JahrTHS-Parameter. Differenzen wurden als "postoperatives Ergebnis *minus* präoperatives Ergebnis" berechnet, sodass Untersuchungen, die die *benötigte Zeit* messen positive und Tests, die die *erreichte Punktzahl* berechnen, bei einer durchschnittlichen Verschlechterung negative Vorzeichen haben.

### 3.6.3 Zusammenhänge zwischen Baselinefaktoren und der jährlichen kognitiven Veränderung

#### 3.6.3.1 Die kognitive Veränderung pro Jahr THS in Korrelation mit den Baselinefaktoren Krankheitsdauer und Alter bei Baseline

Um Zusammenhänge zwischen den Baseline-Parametern Alter und Krankheitsdauer bei THS und einem Nachlassen der kognitiven Leistung in den einzelnen neuropsychologischen Tests unter THS aufzuzeigen wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

Die Dauer der Erkrankung bei THS (KHJ bei THS) war demnach moderat bis stark mit der jährlichen Abnahme der globalen Kognition (MDRS Gesamt) korreliert (Tabelle 21).

Bezüglich der einzelnen Domänen der MDRS zeigte die Krankheitsdauer bei THS eine Korrelation mit einer zunehmenden Einschränkung in der exekutiven MDRS-Subskala Initiation und Perseveration. (Die Subskala "Konstruktion" wurde nicht mit aufgeführt, da hier insgesamt bei lediglich drei der Patienten eine postoperative Abnahme des Punktwertes zu verzeichnen war, während die restlichen Patienten das gleiche Ergebnis wie präoperativ erzielten).

Zusätzlich gab es Zusammenhänge der Krankheitsdauer bei THS mit einer folgenden Einschränkung von TMT-A und Zahlenspanne rückwärts, ebenso mit der phonemischen Wortflüssigkeit "F" und dem TMT-B bzw. TMT-(B-A). Auch die Veränderung der kategoriale Wortflüssigkeit ("Supermarkt") und das Langzeitgedächtnis mit "Wortliste Gesamt", freiem und verzögertem Abruf des VLMT waren mit der Dauer der Erkrankung bei THS korreliert.

Das Alter der Patienten bei THS war nicht mit postoperativen Veränderungen der kognitiven Tests korreliert.

Tabelle 21: Korrelationsanalyse: Krankheitsjahre und Alter bei Baseline (THS) der Patienten und Testdifferenzen pro Jahr THS.

Ergebnisse

Change/JahrTHS	N	KHJ bei THS		Alter bei THS	
		r	p	r	p
<b>Globale Kognition</b>					
MDRS Gesamt	32	-0,418	<b>0,017</b>	-0,091	0,620
MDRS Gedächtnis	32	-0,304	0,091	-0,009	0,963
MDRS Aufmerksamkeit	32	-0,313	0,081	-0,013	0,943
MDRS Initiation & Pers.	32	-0,442	<b>0,011</b>	0,140	0,446
MDRS Konzeptbildung	32	-0,181	0,322	0,230	0,205
<b>Sprache</b>					
"Sup."	31	-0,475	<b>0,007</b>	-0,090	0,630
"Tiere"	24	-0,341	0,103	0,019	0,929
"Möbel"	14	-0,262	0,262	0,037	0,899
"F"	17	-0,525	<b>0,031</b>	0,059	0,823
"A"	16	-0,326	0,217	-0,321	0,226
"S"	17	-0,292	0,256	0,029	0,911
<b>Kurz- und Langzeitgedächtnis</b>					
RAVLT total (1 bis 5)	26	-0,418	<b>0,034</b>	0,132	0,519
Freier Abruf/15	23	-0,596	<b>0,003</b>	-0,106	0,631
Verzögerter Abruf/15	19	-0,563	<b>0,012</b>	-0,082	0,740
Wiedererkennen/15	15	-0,434	0,106	-0,095	0,737
<b>Exekutive Funktionen</b>					
Trailmaking B (Sek)	15	0,556	<b>0,025</b>	0,121	0,656
Trail B- Trail A (Sek.)	15	0,521	<b>0,046</b>	0,168	0,550

## Ergebnisse

### Arbeitsgedächtnis

Zahlenspanne vorwärts	30	0,742	0,788	0,138	0,469
Zahlenspanne rückwärts	30	-0,366	<b>0,047</b>	0,035	0,853

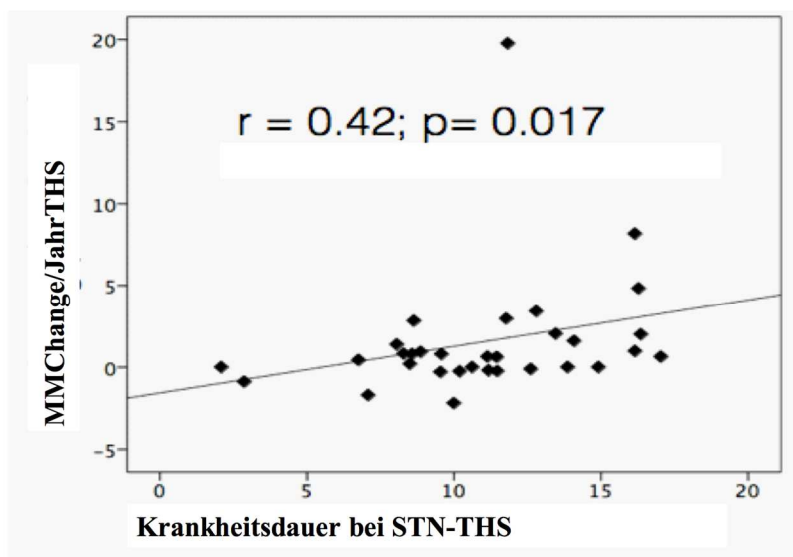
### Aufmerksamkeit

Trailmaking A (Sek)	19	0,537	<b>0,018</b>	-0,188	0,442
---------------------	----	-------	--------------	--------	-------

Korrelationskoeffizient  $r$  und  $p$ -Wert der Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho.

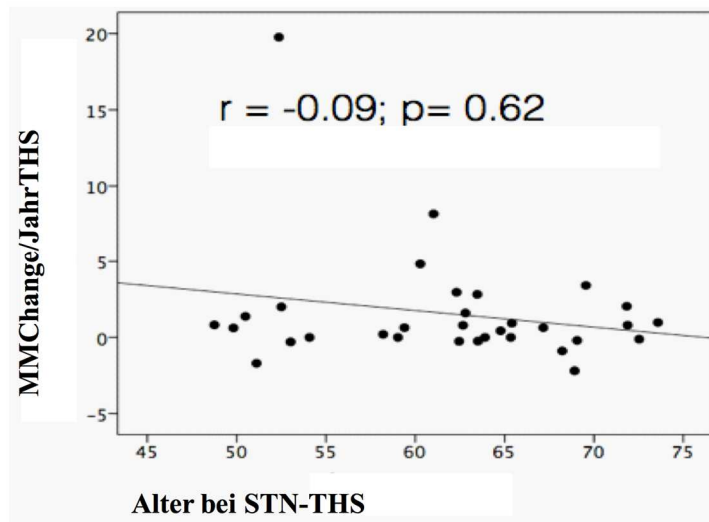
Bei der MDRS handelte es sich um eine modifizierte MDRS (s.o.): die maximal zu erreichende Punktzahl betrug 140.

Abbildung 6: Korrelation der jährlichen Veränderung der Mattis Dementia Rating Scale unter STN-THS mit der Krankheitsdauer bei Operation.



Punkt-Streu-Diagramm (Korrelation nach Spearman-Rho), Signifikanzniveau  $p$  und Korrelationskoeffizient  $R$ .

Abbildung 7: Korrelation der jährlichen Veränderung der Mattis Dementia Rating Scale unter STN-THS mit dem Alter bei Operation.



Punkt-Streu-Diagramm (Korrelation nach Spearman-Rho), Signifikanzniveau  $p$  und Korrelationskoeffizient  $R$ .

### 3.6.2 Die kognitive Veränderung pro Jahr THS in Korrelation mit den Baselinefaktoren Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis.

Der TMT-A, der zur Überprüfung der Aufmerksamkeit herangezogen werden kann, zeigte keine Korrelation zu postoperativen kognitiven Veränderungen, die Zahlenspanne rückwärts, stellvertretend für die Funktion des Arbeitsgedächtnisses, bei Baseline war mit einer nachfolgenden Reduktion des Punktwertes in der Langzeitgedächtnis-Domäne "Wiedererkennen" der VLMT korreliert (Tabelle 22, siehe Anhang).

### 3.6.3 Die kognitive Veränderung pro Jahr THS in Korrelation mit den Baselinefaktoren sprachliche Funktionen.

Die sprachlichen Funktionen (phonemische und semantische Wortflüssigkeit) bei Baseline (Tabelle 23 im Anhang) zeigten einen Zusammenhang mit einer auf die THS folgenden Einschränkung der phonemischen Wortflüssigkeit "S", dem Trailmaking Test B (Indikator für exekutive Funktionen), dem Langzeitgedächtnis (Wiedererkennen) und den Aufmerksamkeitsfunktionen (TMT-A).

Eine reduzierte präoperative kategoriale Wortflüssigkeit war mit einer Abnahme der Zahlenspanne rückwärts und der exekutiven Funktionen (TMT-B/TMT-B-A) im Verlauf vergesellschaftet.

### 3.6.4 Die kognitive Veränderung pro Jahr THS in Korrelation mit dem Baselinefaktor Gedächtnis

Die präoperative verbale Gedächtnisleistung war korreliert mit einer jährlichen Reduktion der phonemischen Wortflüssigkeit "S" unter THS. Ein reduziertes präoperatives passives verbales Gedächtnis

war mit einem jährlichen Rückgang der phonemischen Wortflüssigkeit "F" sowie mit der jährlichen Abnahme des Gedächtnisses (AVLT total und verzögerter Abruf) vergesellschaftet.

In Tabelle 24 im Anhang sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse aufgeführt.

### 3.7 Resultate begleitender Testverfahren- sekundäres Outcome

#### 3.7.1 Psychiatrische Tests

##### 3.7.1.1 Vergleich der präoperativen und postoperativen psychiatrischen Testergebnisse

Die Patienten erreichten postoperativ insgesamt signifikant höhere Werte auf der Selbstbeurteilungsskala für depressive Symptome (BDI), während die Fremdbeurteilungsskala für Depressionen MADRS keinen statistisch signifikanten Unterschied im prä-postoperativen Vergleich zeigte (Tabelle 25). Unter chronischer THS kam es zu keiner Zunahme der (fremdbewerteten) Maniesymptome. Auch Angst und Anhedonie wurden nicht verstärkt durch die Patienten angegeben. Schließlich zeigten die Patienten nach THS keine signifikant veränderten Werte auf der Fremdbeurteilungsskala psychotischer und anderer psychiatrischer Symptome (BPRS).

Tabelle 25: Präoperative und postoperative Ergebnisse psychiatrischer Tests

Test	N	Präoperativ MiWe±StAbw	N	Postoperativ MiWe ±StAbw	p
Affekt					
BDI	35	12,1±7,1	22	15,8±8,2	<b>0,024</b>
MADRS /60	31	10,0±8,0	33	9,4±5,8	0,746
BRMAS /48	11	3,7±6,6	27	3,2±3,4	1,000
Angst					
BAI	18	16,7±9,9	20	21,5±9,1	0,594
Anhedonie					
SHAPS-D /14	20	1,4±2,6	21	1,8±2,1	0,893
Psychose					
BPRS /126	21	25,1±4,4	31	25,5±5,4	0,392

Wilcoxon- Analyse für verbundene Stichproben. Das Signifikanzniveau p wurde als  $\leq 0.05$  definiert.

##### 3.7.1.2 Psychiatrische Tests und Demenz

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Patienten mit und ohne PD-D hinsichtlich ihres psychiatrischen Outcomes bei Follow-Up festgestellt werden. Allerdings lagen aus verschiedenen Gründen insgesamt weniger der selbstständig auszufüllenden Fragebögen von Patienten mit als von Patienten ohne PD-D vor.

Bei der durchgeführten Analyse handelte es sich um einen Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben.



### 3.7.1.3 Psychiatrische Tests und allgemeine Parameter

Es bestand keine Korrelation zwischen Ergebnissen bei Outcome oder Baseline der psychiatrischen Tests und L-Dopa-Äquivalenzdosis oder Krankheitsdauer.

### 3.7.2 Lebensqualität und Befindlichkeit

Im Vergleich zwischen präoperativer sowie der Follow-Up- Untersuchung (Tabelle 26) nach durchschnittlich 6,26 Jahren mit chronischer THS im STN bds. konnte bei den Patienten eine signifikante Reduktion der subjektiven, krankheitsspezifischen Lebensqualität festgestellt werden (PDQ-39). Die gesundheitsbezogene, krankheitsunspezifische psychische und physische Lebensqualität (SF36) blieb hingegen statistisch unverändert, auch wenn sich deskriptiv (MiWe) im Krankheitsverlauf ein niedrigerer körperbezogener Summenscore des SF36 zeigte. Die Befindlichkeit der Patienten, gemessen mit dem MDBF erfuhr keine signifikante Veränderung, ein leichter Trend war allenfalls deskriptiv hin zu verstärkter Müdigkeit zu verzeichnen.

Tabelle 26: Präoperative und postoperative Ergebnisse der Tests zu Lebensqualität und Befindlichkeit aller Patienten

Test	N	Präoperativ MiWe±StAbw	N	Postoperativ MiWe±StAbw	p
Lebensqualität					
PDQ 39	29	64,5±22,3	22	82,7±29,1	<b>0,002</b>
SF 36 KSK	22	31,1±8,2	13	24,1±9,2	0,114
SF 36 PSK	22	42,6±8,0	13	42,2±13,9	0,646
Stimmung/Befindlichkeit					
MDBF gute/schlechte Stimmung	16	27,6±7,9	13	26,2±8,7	0,932
MDBF Wachheit/Müdigkeit	14	26,0±6,8	13	23,9±8,8	0,116
MDBF Ruhe-Unruhe	16	25,2±10,2	14	26,1±5,9	0,526

Wilcoxon-Analyse, Mittelwerte und Standardabweichungen mit Signifikanzniveau p (asymptotische, zweiseitige Signifikanz des Wilcoxon-Test). Fett gedruckte p-Werte sind signifikant.

## Ergebnisse

In einer detaillierten Auswertung der postoperativen PDQ-39 anhand der 8 definierten Subskalen lässt sich erkennen, dass dabei besonders die Mobilität und die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) eingeschränkt sind. Weiterhin erleben viele Patienten die Kommunikation als eingeschränkt. Am geringsten fühlten sich die Patienten durch ihre Erkrankung stigmatisiert und sozial vernachlässigt. Die Vergleichbarkeit der einzelnen Subskalen untereinander ist durch die Transkription aller Werte auf eine Skala zwischen minimal 0 (keine Einschränkungen) und maximal 100 (maximale Einschränkungen) gewährleistet.

Tabelle 27: PDQ-39-Subskalen postoperativ.

Test PDQ Skala	MiWe $\pm$ StAbw	Spannweite
Mobilität	74,1 $\pm$ 20,2	45,0-100,0
ADL	62,9 $\pm$ 30,3	4,2-100,0
Emotionales Wohlbefinden	47,9 $\pm$ 24,4	4,2-100,0
Stigma	25,0 $\pm$ 21,8	0-75,0
Soziale Unterstützung	27,9 $\pm$ 18,2	0-58,3
Kognitive Funktionen	43,4 $\pm$ 26,2	6,3-100,0
Kommunikation	50,8 $\pm$ 22,0	8,3-83,3
Körperl. Missempfindungen	37,8 $\pm$ 17,7	0-68,8
Summenskala PDQ39-SI	46,3 $\pm$ 15,2	13,2-73,2

Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten. Der PDQ-39-Summenindex (SI) wurde aus allen Subskalen gebildet. ADL=Aktivitäten des täglichen Lebens.

In der Korrelationsanalyse zeigte sich eine negative Korrelation der PDQ-39 mit dem kognitiven Subscore der SF36 ( $r=-0,8$ ,  $p<0,01$ ) sowie mit dem globalen Kognitionsscore mMDRS ( $r=-0,5$ ,  $p=0,02$ ), sowie eine positive Korrelation mit dem MADRS ( $r=0,7$ ,  $p<0,01$ ).

### 3.7.3 Lebensqualität und Demenz

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Patienten mit und ohne PD-D hinsichtlich ihrer Lebensqualität bei Follow-Up festgestellt werden. Bei der durchgeführten Analyse handelte es sich um eine Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben.

### 3.7.4 Motorische Entwicklung und Demenz

Die Patienten erzielten durchschnittlich einen präoperativen UPDRS-Motorscore im Med-ON von 20/108 Punkten (Tabelle 28). Während der Follow-UP-Untersuchung zeigte sich eine signifikante Abnahme der motorischen Funktionen im UPDRS-Motorscore im Med-ON Stim-ON von auf 29/108 ( $p = 0,006$ , Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben). Eine Untersuchung im Stim-OFF und/oder Med-OFF wurde postoperativ nicht durchgeführt.

Das Hoehn und Yahr-Stadium verschlechterte sich signifikant ( $p = 0,034$ , Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben) von 2,3/5 auf 3,3/5 im ON-Zustand.

Die postoperative UPDRS-Skala wurde in die folgende Subskalen unterteilt: Bradykinese (Items 19, 23-26 und 31), Tremor (Items 20-21), Rigor (Item22), Posturale Instabilität (Item29), Gangstörung (Item 30), axialer Score (Items18, 27-30) und Sprache (Item18).

Tabelle 28: Postoperative motorische Subscores des UPDRS- Teil3.

Test/Subscore	MiWe $\pm$ StAbw	Spannweite
UPDRS Med-ON Stim-ON	28,5 $\pm$ 11,7	8,0-62,0
Bradykinese (19, 23-26, 31)	14,0 $\pm$ 6,6	3,0-37,0
Tremor (20-21)	1,82 $\pm$ 2,4	0-10,0
Rigor (22)	5,2 $\pm$ 3,1	0-11,0
Posturale Instabilität (29)	1,9 $\pm$ 1,0	0-4,0
Gangstörung (30)	2,1 $\pm$ 1,0	1,0-4,0
Axialer Score (18, 27-30)	8,4 $\pm$ 4,5	2,0-18,0
Sprache (18)	1,6 $\pm$ 1,0	0-3,0

Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten.

#### 3.7.4.1 Motorische Unterschiede von Patienten mit und ohne PD-D bei Follow-Up

Patienten mit PD-Demenz wiesen im Vergleich zu den nicht-dementen IPS-Patienten (Tabelle 29) im Med-ON und Stim-ON statistisch signifikant stärker ausgeprägte Bewegungsarmut (Bradykinese), Kopf- und Extremitätenrigor sowie sogenannte "axiale Symptome" auf. Zu den axialen Funktionen zählen Sprechen, Aufstehen vom Stuhl, Körperhaltung, Gangbild und posturale Stabilität. Für Tremor, Sprache, posturale Instabilität und Gangbild (die letzten beiden auch unter dem sogenannten PIGD-Subtyp zusammengefasst) erzielte die PD-D-Gruppe zwar deskriptiv höhere Mittelwerte, ohne dass jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag.

Tabelle 29: Motorisches Outcome im UPDRS-3 im Gruppenvergleich der Patienten mit PD-Demenz mit IPS-Patienten ohne alltagsrelevante kognitive Defizite.

Variable	PD-MCI/PD-NC MiWe±StAbw	PD-D MiWe±StAbw	p
UPDRS ON Gesamt	23,7±7,8	36,1±12,9	<b>0,003</b>
Bradykinese	11,5±4,4	17,6±7,7	<b>0,012</b>
Tremor	1,7±2,4	2,1±2,5	0,529
Rigor	4,1±2,7	6,8±3,0	<b>0,018</b>
Post Instabilität	1,8±0,8	2,1±1,3	0,449
Gang	1,9±1,0	2,4±1,0	0,129
PIGD	3,6±1,6	4,5±2,1	0,213
Axialer Score	7,0 ±3,6	10,5±5,0	<b>0,032</b>
Sprache	1,4±1,1	2,0±0,8	0,111
H&Y	3,2±0,7	3,5±0,8	0,208

Mann-Whitney-U Tests mit Mittelwerten, Standardabweichungen sowie asymptotischer zweiseitiger Signifikanzniveau p.

### 3.7.5 Lebensqualität und motorisches Outcome

Da die Patienten unter chronischer STN-Stimulation in der PDQ-39 v.a. Einschränkungen ihrer Lebensqualität im Bereich der Motorik (Unterskalen "Mobilität", "ADL" und "Kommunikation") angegeben hatten (s.o.), wurde eine Zusammenhangsanalyse (Korrelation) zwischen PDQ-39 und dem motorischen Teil der UPDRS und ihrer Subscores durchgeführt (Tabelle 30 im Anhang).

Hier bestätigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Summenindexscore der PDQ-39 und dem Gesamtscore des UPDRS sowie dem Hoehn und Yahr Stadium. Der Summenindex der PDQ-39 war zudem stark mit den UPDRS-Subscores Bradykinese, Gangstörung, axiale Symptome und dem sogenannten PIGD-Typ korreliert.

Die PDQ-39-Subskala "Mobilität" korrelierte stark mit dem UPDRS-Gesamtwert im Med-ON Stim-ON, dem Hoehn und Yahr Stadium, PIGD, Gangstörung und axialen Symptomen. Die PDQ-Subskala "ADL" (Aktivitäten des täglichen Lebens) korrelierte mit UPDRS-Teil 3-Gesamtscore, dem Hoehn und Yahr Stadium, einer PIGD, Gangstörung, axialen Symptomen und der Sprache.

## Ergebnisse

Die Skala "emotionales Wohlbefinden" zeigte moderate Zusammenhänge mit Bradykinese, Gangstörung und axialem Score. Die PDQ-Unterskala "kognitive Funktionen" wiederum korrelierte stark mit dem Gesamt-UPDRS, dem Hoehn und Yahr Stadium, dem PIGD-Subtyp, der Gangstörung und den axialen Symptomen.

Weiterhin gab es starke Korrelationen der PDQ-Skala "Kommunikation" mit den UPDRS-Scores Bradykinese und Sprache.

PDQ-"Stigma", "soziale Unterstützung" und "körperliche Missempfindungen" wiesen keine Zusammenhänge zu den motorischen UPDRS Unterskalen oder dem Krankheitsstadium auf.

### **3.7.6 Lebensqualität und Baseline-Kognition**

In der vorliegenden Kohorte konnten keine Unterschiede in Bezug auf die globale Lebensqualität (Summenindex der PDQ-39) unter langjähriger STN-Stimulation zwischen Patienten mit und ohne präoperativen kognitiven Defiziten (PD-MCI vs. PD-NC bei Baseline) dargestellt werden ( $p=0,9$  im Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben). Dies bedeutet, dass präoperativ kognitiv leicht eingeschränkte Patienten in der vorliegenden Studie keine schlechtere Lebensqualität im postoperativen Verlauf aufwiesen.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Einleitung**

Das Ziel der Studie war es, Langzeitveränderungen von Kognition, Affekt, Lebensqualität und motorische Symptome bei Patienten mit Morbus Parkinson unter chronischer, bilateraler Hochfrequenzstimulation im STN, einer etablierten Behandlungsmethode, zu untersuchen. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Fragestellung, ob ein vorbestehendes, leichtes kognitives Defizit (PD-MCI) oder andere Faktoren eine Konversion zur Parkinson-Demenz unter STN-Stimulation voraussagen.

Einleitend wird zunächst auf die Mortalität des untersuchten Patientenkollektivs eingegangen.

### **4.2 Sterblichkeit**

Eine Sterblichkeit von 26,6% (bis maximal 38% inklusive der nicht kontaktierbaren Patienten) im untersuchten Patientenkollektiv bei einer Gesamt-Krankheitsdauer von 21,8 Jahren und ca. 5 Jahren STN-Stimulation ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Sidney Multicenter Study an (medikamentös behandelten) IPS-Patienten mit 38% nach 10 Jahren, ca. 66% nach 15 Jahren und von 74% Mortalitätsrate nach 20 Jahren Krankheitsverlauf. Einschränkend ist zu bemerken, dass es sich im hier untersuchten Patientenkollektiv um selektierte Patienten handelt, die bereits präoperativ eine Krankheitsdauer von  $11,3 \pm 4,2$  Jahre aufwiesen. Die durchschnittliche Dauer von Krankheits-Onset bis zum Tod der Patienten der Sidney Multicenter Studie betrug 12,4 Jahre.<sup>64,65</sup>

Die individuellen Todesursachen wurden nicht erhoben, weshalb keine Aussage zu System-assoziierten Gründen gemacht werden kann, wobei diese aufgrund der vergleichbaren Überlebensrate nicht wahrscheinlich sind.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der präoperativen und postoperativen neuropsychologischen Untersuchungen verglichen.

### **4.3 Kognitive Funktionen unter kontinuierlicher subthalamischer Hochfrequenzstimulation**

Veränderungen der kognitiven Funktionen nach STN-THS wurden im Rahmen vieler Studien untersucht, die Ergebnisse sind jedoch insgesamt inkonsistent und Defizite teilweise transient.

Die kognitive Entwicklung der hier untersuchten Patienten im Verlauf zwischen präoperativer und postoperativer Untersuchung unter chronischer, bilateraler THS im STN zeigte eine signifikante Herabsetzung der globalen kognitiven Funktionen (MDRS), der komplexeren Aufmerksamkeitsfunktionen (MDRS Subskala Aufmerksamkeit), der exekutiven Funktionen (MDRS- Subskala Initiation & Perseveration, Fehler des TMT-B), der Sprache (Wortflüssigkeit semantisch und phonemisch) sowie der verbalen Gedächtnis-Teilfunktionen Lernaufbau und freier Abruf.

Im Gegensatz dazu konnte für die Visuokonstruktion, die Gedächtnis-Subskala des MDRS, den verzögerten Abruf und das Wiedererkennen verbaler Gedächtnisinhalte, die Aufmerksamkeitsfunktionen TMT-A und

die Arbeitsgedächtnisfunktion Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, sowie die exekutiven Teilfunktion kognitive Flexibilität im TMT-B und -(B-A) keine Unterschiede gefunden werden.

Ein Großteil der Einschränkungen des Gesamt-MDRS der Kohorte lässt sich durch eine Reduktion der Wortflüssigkeit erklären, die immerhin 20 von 37 Punkten der Subskala "Initiation und Perseveration" des MDRS ausmacht. Das Nachlassen der sprachlichen Leistung zeigte sich in allen Subkategorien der semantischen und phonemischen verbalen Flüssigkeit. Die jährliche Abnahme der globalen kognitiven Funktionen betrug 1,6/140 Punkten (modifizierte MDRS), d.h., 1,1%.

Dieses Ergebnis ist insgesamt nicht nur konsistent mit dem vieler kontrollierter Studien zum Verlauf der ersten sechs Monate nach STN-Stimulation,<sup>89,108-111</sup> sondern ebenso zu Studien, die den weiteren Verlauf in den ersten ein bis drei Jahren nach Stimulation untersuchten.<sup>112</sup>

Die wenigen Langzeit-Studien an STN-stimulierten IPS-Patienten wie Zangaglia et al.<sup>115</sup> und Fasano et al.<sup>120</sup> bestätigen die beobachtete andauernde Reduktion der verbalen Flüssigkeit jeweils acht Jahre nach Operation zur tiefen Hirnstimulation im STN bds.

Parsons et al. hingegen konnten in einer quantitativen Metaanalyse aller Studien zwischen 1990 und 2006 (28 Kohortenstudien mit N=612 Patienten) bei IPS-Patienten nach STN-THS lediglich eine moderate Reduktion der semantischen und phonemischen Wortflüssigkeit feststellen. Es konnte kein Zusammenhang der kognitiven Einschränkung zu Alter, Krankheitsdauer, Stimulationsparametern oder Veränderungen in der Dopaminäquivalenzdosis festgestellt werden.<sup>165</sup>

Die Veränderungen in Bezug auf das deklarative Gedächtnis und exekutive Funktionen sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Fasano et al. zur langfristigen kognitiven Entwicklung der STN-stimulierten IPS-Patienten über acht Jahre.<sup>120</sup>

Auch im Vergleich zu Studien an IPS-Patienten ohne THS im natürlichen Krankheitsverlauf scheinen hier ebenfalls insbesondere Aufmerksamkeitsstörungen und exekutive Defizite bereits häufig bei Diagnosestellung aufzutreten und im Verlauf der Erkrankung weiter zuzunehmen.<sup>18,29</sup> Weiterhin sind vor allem Störungen der Wortflüssigkeit<sup>19,20</sup>, aber auch Gedächtnisstörungen<sup>31</sup> im normalen Krankheitsverlauf insbesondere bei Fortschreiten der Erkrankung häufig beschrieben.

Im Anschluss soll nun die Zuordnung der Patienten in die Kategorien "kognitiv unauffällig", "PD-MCI" und "PD-D" in den aktuellen Forschungskontext erfolgen. Danach wird das neuropsychologische Profil der so zugeordneten Patienten prä- bzw. postoperativ näher untersucht.

#### **4.4 Konversion zur Demenz- Prävalenzen von PD-MCI und PD-D**

Die Einteilung der Patienten erfolgte wie oben beschrieben anhand der Level-1 Kriterien zur Diagnostik eines PD-MCI und einer PD-D der Movement Disorders Society.

Anhand ihrer Anwendung zeigte sich, dass kein Patient (N=0) der Kohorte von 37 Patienten retrospektiv präoperativ die Diagnose einer PD-D aufwies, d.h., kein Patient hatte bereits bei Baseline eine globale

kognitive Einschränkung im Vergleich zu einem prämorbidem Niveau erfahren *und* Defizite in mindestens zwei kognitiven Domänen.

Ein Grund hierfür war möglicherweise unter anderem die Einschlusskriterien für die therapeutische THS nach CAPSIT<sup>132</sup>, die ein Testergebnis der MDRS von mindestens 130/144 Punkte forderte, sodass Patienten mit geringerer globaler kognitiver Leistung nicht operiert und damit auch nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

Von 37 Patienten wurden 9 Patienten (24,4%) retrospektiv als kognitiv unauffällig eingestuft. 28 Patienten (75,7%) wiesen ein PD-MCI nach MDS- Level-1-Kriterien (s.o.) auf (siehe Anhang Tabelle 6).

Nach durchschnittlich 11,3 Jahren Krankheitsdauer und 6,26 Jahren therapeutischer Hochfrequenzstimulation im STN bds. hatten 15 von 37 Patienten (40,5%) eine Parkinsondemenz entwickelt. Weitere 15 Patienten (40,5%) wiesen ein leichtes kognitives Defizit bei IPS auf, während sieben Patienten (18,9%) keine kognitiven Defizite präsentierten.

Im Vergleich zu Studien an nicht-STN-stimulierten IPS-Patienten lässt sich zunächst eine in Großbritannien durchgeführte Studie heranziehen, hier zeigten bereits 36% aller neudiagnostizierten PD-Patienten (N=159) ein mildes kognitives Defizit.<sup>18</sup> Eine weitere Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf des IPS von Broeders et al. verwendete die MDS-Kriterien bei N=123 Patienten und fand eine Prävalenz der PD-MCI bei Baseline von 35% und nach drei Jahren von 53%. Fünf Jahre nach Beginn der Erkrankung litten 50% der nicht-dementen Patienten unter einem MCI.<sup>166</sup> In einer großen prospektiven Multicenter-Kohortenstudie an IPS-Patienten ohne STN-Stimulation wurde nach einer Krankheitsdauer von 6,8 Jahren (durchschnittliches Alter von 68,6 Jahren) eine Prävalenz von PD-MCI mit 30,6% und PD-D von 13,1% festgestellt.<sup>167</sup>

Die in der vorliegenden Studie festgestellte höhere Prävalenz der PD-MCI mit 76% bei Baseline im Vergleich zu den erwähnten Studien ist in Anbetracht der steigenden Prävalenz der PD-MCI mit der Dauer der Erkrankung durch die durchschnittlich längere Krankheitsdauer (11,3 Jahre) erklärbar. Ferner handelt es sich um ein ausgewähltes Patientenkollektiv, welches bei fortgeschrittener Erkrankung für eine operative Therapie vorgesehen ist.

Interessant stellt sich aufgrund der hier fehlenden BMT-Kontrollgruppe ein Vergleich der Ergebnisse in Bezug auf die Prävalenz der PD-D (40,5% bei 17,11 Krankheitsjahren) mit der nicht-operierter IPS-Patienten der Sidney Multicenter Study dar. Hier zeigt sich eine ähnlich hohe Prävalenz der PD-D von 48% nach 15 Jahren und 83,2% nach 20 Jahren Krankheitsdauer.<sup>64,65</sup>

Die Prävalenzen der hier vorgestellten Studie an Patienten mit chronischer STN-THS bei IPS für die Entwicklung einer PD-Demenz sind also mit denen von IPS-Patienten unter best medical treatment in der Literatur durchaus vergleichbar. Dies spricht eher gegen eine krankheitsmodifizierende Wirkung der STN-THS in Bezug auf die globale kognitive Entwicklung. Eine statistisch valide Aussage in Bezug auf die Sicherheit der STN-THS kann jedoch aufgrund der fehlenden Kontrollkohorte hier nicht getätigt werden.



#### **4.4.1 Präoperative Charakterisierung der Patienten**

Im Vergleich der präoperativen Daten beider Patientengruppen (PD-kognitiv unauffällig mit PD-MCI) gibt es in der vorliegenden Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Krankheitsdauer, L-Dopa-Dosis und motorische Symptome.

In der neuropsychologischen Untersuchung schnitten die Patienten mit PD-MCI im Vergleich zu den Patienten ohne kognitive Einschränkungen schlechter im Untertest verbales und non-verbales Gedächtnis der MDRS, in der Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, sowie in der verbalen prämorbidem Intelligenz bzw. dem Bildungsniveau (MWT-A/B) ab. Das heißt, es lagen Defizite vor allem in den Bereichen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis sowie Gedächtnis vor. Für die weiteren Tests konnten keine gruppenspezifischen statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.<sup>21</sup> der Patienten mit PD-MCI wiesen ein PD-MCI multiple domain (14 amnestisch, 6 nicht-amnestisch) auf, lediglich vier ein PD-MCI single domain (Aufmerksamkeit) bzw. ein PD-MCI single domain (Gedächtnis).

Die Ergebnisse der uns vorliegenden präoperativen Untersuchungen zeigen also eine etwas andere Verteilung des kognitiven Profils bei Patienten mit PD-MCI als andere Studien, in denen das nicht-amnestische single domain MCI bei IPS-Patienten vorherrschte.<sup>59</sup>

Die Einteilung der MCI-Subtypen nach vorherrschender Domäne war jedoch in der vorliegenden Studie aufgrund der „missing data“ nur eingeschränkt möglich.<sup>57,58</sup>

Die häufigsten betroffenen Domänen waren die Aufmerksamkeitsfunktionen (80%), Gedächtnis (53%), exekutive Funktionen (46,2%) und Sprache (28,6%).

Neuropathologische Mechanismen der Entwicklung eines PD-MCI sind ebenso wie die der PD-D noch nicht vollständig geklärt, es gibt jedoch Hinweise auf die Ursachen: neben pathologischen Lewykörperchen-Ablagerungen sowohl kortikal als auch im limbischen System und der Dysfunktion dopaminerger frontostriataler Kreisläufe scheinen Amyloidplaques und cholinerge Defizite eine übergeordnete Rolle zu spielen.<sup>59</sup>

#### **4.4.2 Postoperative Charakterisierung der Patienten**

Neuropsychologisch wiesen die Patienten mit PD-D im Vergleich mit kognitiv unauffälligen Pat. und Patienten mit PD-MCI der vorliegenden Studie nach durchschnittlich 6,26 Jahren mit therapeutischer Hochfrequenzstimulation im STN bds. besonders ausgeprägte Defizite in der globalen kognitiven Leistung, den exekutiven Domänen, der Sprache und dem Langzeitgedächtnis inklusive Abruf und Wiedererkennen auf, wohingegen die Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis sowie die Visuokonstruktion weniger eindeutige Unterschiede zeigten.

Alle 15 Patienten mit PD-MCI wiesen ein PD-MCI multiple domain auf (13/15 auch mit mnestischen Defiziten). Weiterhin war insgesamt die Aufmerksamkeit mit 75% die am häufigsten betroffene kognitive Domäne, die weiteren kognitiven Domänen zeigten sich jedoch nun im Vergleich zu den präoperativen Untersuchungen stärker betroffen: Gedächtnis (73%), exekutive Funktionen (63,3%) und Sprache (51,4%).

Dies scheint zum Teil dem Ergebnis zu widersprechen, das von Emre und Mitarbeiter in der großen Übersichtsarbeit zur Etablierung allgemeingültiger Standards zur Diagnostik der PD-D beschrieben wurde. Emre et al. zeigten auf, dass im Gegensatz zur Alzheimer Demenz das klinische Bild der PD-D bei leichter bis mittlerer Ausprägung vor allem durch Defizite im Bereich der frontal-exekutiven und der Aufmerksamkeitsfunktionen und nicht ganz so häufig durch Gedächtnisstörungen gekennzeichnet ist. Dazu ist jedoch anzumerken, dass auch Emre et al eine Annäherung des kognitiven Profils bei Fortschreiten der Parkinson-Demenz an das der Alzheimer-Demenz beschreiben.<sup>17</sup>

Da in der vorliegenden Studie nicht zwischen leicht-, mittel- und stark ausgeprägter Demenz unterschieden wurde, -auch weil die durch die Movement-Disorders Task Force definierten Abgrenzungen lediglich zwischen PD-kognitiv unauffällig, PD-MCI und PD-D unterscheiden- ist eine deutliche Langzeitgedächtnisstörung nicht als untypisch oder mit der aktuellen Literatur uneins zu werten, da hier alle Stadien der PD-Demenz mitabgebildet werden.

Im Folgenden soll nun die zentrale Fragestellung und Nullhypothese dieser Arbeit - Gibt es einen Zusammenhang zwischen einem MCI bei Baseline und der Entwicklung einer Demenz von Patienten mit chronischer STN-THS eingegangen werden, bevor im nächsten Kapitel andere Faktoren wie Krankheitsdauer, Stimulationsdauer, Alter, Geschlecht, aber auch neuropsychologische Defizite einzelner Tests bei Baseline untersucht werden, die potentiell Einflüsse auf die Entwicklung einer Demenz unter STN-THS haben könnten.

### **4.5 MCI bei Baseline- ein Demenz-begünstigender Faktor bei Patienten mit IPS und STN-THS?**

Das Ziel der konsekutiven Studie war es, Prädispositionsfaktoren für eine dementielle Entwicklung unter bilateraler chronischer STN-THS aufzudecken. Dabei bestand ein Schwerpunkt in der Fragestellung, ob ein vorbestehendes PD-MCI bei stimulierten Patienten eher zu einer Demenz im Langzeitverlauf führt.

In der vorliegenden Kohorte konnte zwar mittels Regressionsanalyse ein Trend, jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem präoperativ bestehenden PD-MCI und einer dementiellen Entwicklung unter chronischer bilateraler tiefer Hirnstimulation festgestellt werden.

Zusätzlich konnte keine Verbindung zwischen dem Vorliegen einer MCI bei Baseline und einer folgenden jährlichen Abnahme der globalen kognitiven Funktion (d.h., des individuellen rechnerisch bestimmten Punktverlustes in der MDRS pro Jahr THS) unter STN-THS festgestellt werden.

Das bedeutet, dass trotz eines Trends die Nullhypothese nicht verworfen werden konnte.

In Studien an STN-stimulierten IPS-Patienten konnten meist Zusammenhänge zwischen einem präoperativ vorliegenden MCI und einer postoperativen kognitiven Einschränkung aufgedeckt werden.

So beschrieben Merola et al.<sup>117</sup> in ihrer nicht-kontrollierten Studie an nicht-dementen IPS-Patienten, die sich einer THS im STN bds. unterzogen, dass der Risikofaktor MCI (bei 23% der Patienten bei Baseline vorhanden) nach einem Median von sechs Jahren zur PD-D führte, während Patienten ohne MCI bei Baseline nach einem Median von 11 Jahren eine Demenz entwickelten.

Ebenso wie Merola et al. fanden Kim et al. bei einer Untersuchung des kognitiven Outcomes von 103 präoperativ als nicht-dement gescreenten Patienten 1-7 Jahre nach THS im STN bds. einen Zusammenhang zwischen präoperativen Aufmerksamkeits- und exekutiven Defiziten sowie einer hohen L-Dopa-Dosis und einer schnelleren kognitiven Abnahme i.S. eines größeren jährlichen Punktverlustes im Minimal-State-Exam (MMST). Weiterhin stellten exekutive Defizite bei Baseline einen Risikofaktor für die Entwicklung einer PD-D im Verlauf dar. Bei Baseline zeigten 63,1% ein PD-MCI und entwickelten damit ebenfalls wahrscheinlicher eine Demenz im Follow-Up.<sup>119</sup>

Auch eine aktuellere prospektive Kohortenstudie an nicht-stimulierten IPS-Patienten<sup>71</sup> zeigte einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines MCI bei Baseline und einer späteren Entwicklung einer PD-D.

Gründe für die divergierenden Ergebnisse in den o.g. Studien könnten neben unterschiedlichen Auswahlkriterien der Patienten sowie der angewandten Tests auch u.a. in den nicht immer klar vorgegebenen Cut-Offs der neuropsychologischen Tests sowie der in den MDS-Kriterien offen formulierten Empfehlung, ein unterdurchschnittliches Testergebnis im Rahmen von ein bis zwei Standardabweichungen unterhalb der Norm festzulegen. In der vorliegenden Studie wurde ein defizitäres Testergebnis bei einem Prozentrang von kleiner bzw. gleich 16 (d.h. Mittelwert abzüglich einer Standardabweichung) definiert; d.h. es handelt sich um sehr sensitive Kriterien, sodass die Prävalenzen für das PD-MCI ggf. eher höher ausfallen (s.o.).

### **4.6 Weitere potentielle Demenz-beeinflussende Faktoren**

#### **4.6.1 Krankheitsdauer**

In der vorliegenden Kohorte leben Patienten mit PD-D mit 20,2 (4,84) Jahre signifikant länger mit ihrer Parkinsonerkrankung als die IPS-Patienten ohne Demenz mit 15,0 (4,07) Jahren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Darüber hinaus korreliert die Krankheitsdauer mit der kognitiven Verschlechterung und folgerichtig mit der Konversion zur Demenz.

Auch eine bereits längere Krankheitsdauer bei THS-Stimulation stellt einen Prädispositionsfaktor für eine spätere PD-D dar, ist jedoch hoch mit der Krankheitsdauer bei Follow-Up-Untersuchung korreliert, sodass es sich hier nicht um zwei unabhängige Faktoren zu handeln scheint.

Zum Vergleich beträgt bei nicht-stimulierten IPS-Patienten die allgemeine Prävalenz der PD-D 20%-30%<sup>17</sup>, nach einem Krankheitsverlauf von 15 Jahren bereits 48%, nach 20 Jahren Krankheitsverlauf leiden bereits 83,2% aller überlebenden Patienten an PD-D.<sup>64,65</sup>

Die Krankheitsdauer scheint daher eine wichtige Rolle für die Entwicklung einer Demenz mit oder ohne tiefe Hirnstimulation darzustellen.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden konsekutiven Beobachtung von Patienten mit IPS und STN-THS wiesen im Vergleich zu den weiter oben aufgeführten aktuellen Studien an nicht-stimulierten IPS-Patienten keine höhere Prävalenz für eine PD-D auf. Ein mögliches Bias liegt natürlich -wie in jeder konsekutiven

Studie- in den aufgrund des teilweise langen Beobachtungszeitraumes nicht nachuntersuchbaren Patienten ("lost to follow-up").

#### **4.6.2 Dauer der Stimulation**

Im Gruppenvergleich gab es hingegen innerhalb der in Bezug auf Alter, Krankheitsdauer und Stimulationsdauer heterogenen Kohorte keinen Unterschied zwischen nicht-dementen und dementen Patienten in der Dauer der STN-Stimulation.

#### **4.6.3 Alter**

In der vorliegenden Studie spielte das Alter der Patienten alleine keine entscheidende Rolle für die Entwicklung einer Demenz unter chronischer STN-THS.

Dies steht im Widerspruch zu Ergebnissen von Studien, die das Alter als wichtigsten Risikofaktor für eine dementielle Entwicklung bei IPS und chronischer tiefer Hirnstimulation im STN konstatierten.<sup>114,115</sup>

Ebenso zeigten Studien an IPS-Patienten ohne THS einen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Entwicklung einer PD-D.<sup>71</sup>

Letztlich kann die untergeordnete Rolle, die das Alter in der vorliegenden Studie für die Entwicklung einer Demenz spielt, am ehesten durch die extrem heterogene Rekrutierung gerade zu Beginn des Verfahrens der tiefen Hirnstimulation von sehr lange erkrankten, jungen und alten Patienten mit deutlich fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom erklärt werden.

#### **4.6.4 Geschlecht**

Weiterhin zeigt sich in der vorliegenden Studie zwar keine statistische Signifikanz in Bezug auf Geschlechterunterschiede und Entwicklung einer Demenz bei Parkinsonpatienten mit chronischer THS-STN, jedoch ein Trend zu einer erhöhten Häufigkeit einer dementiellen Entwicklung bei Männern ( $p=0,065$ ), dieser Risikofaktor wurde bereits von klinischen Studien an nicht-stimulierten, medikamentös behandelten IPS-Patienten beschrieben.<sup>59,71</sup>

#### **4.6.5 Präoperative neuropsychologische Defizite**

In der Betrachtung der präoperativen neuropsychologischen Charakteristika zeigen sich lediglich Unterschiede im deklarativen nicht-verbalen und verbalen Gedächtnis bei später kognitiv unauffälligen oder dementen IPS-Patienten. Spezifisch handelte es sich hierbei um ein niedrigeres Ergebnis in der MDRS-Subskala "Gedächtnis", dem Lernaufbau der Wortliste A im VLMT/RAVLT (Durchgänge 1 bis 5 addiert), sowie dem passiven Wiedererkennen der Wortliste A des RAVLT. Alle anderen kognitiven Tests bzw. Domänen wiesen jedoch interessanterweise keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich postoperative Demenz ja/nein auf.

Eine Korrelation oder Untersuchung der Abhängigkeit der Variablen wurde nicht durchgeführt.

Zu dieser Fragestellung gibt es eine heterogene Studienlage, so zeigen Studien an nicht-stimulierten Patienten Hinweise darauf, dass sowohl nicht-amnestische MCI-Subtypen und exekutive Defizite, verbale Flüssigkeit und visuospatiale Defizite, aber auch Sprach- und Gedächtnisstörungen eine PD-Demenz vorhersagen können.<sup>58</sup>

Im Folgenden soll eine vertiefende Diskussion der wichtigsten der untersuchten kognitiven Domänen, Exekutive Funktionen/Sprache, Aufmerksamkeit und Gedächtnis erfolgen.

### **4.7 Domänenspezifische Auswertung**

#### **4.7.1 Exekutive Funktionen und Sprache**

Exekutive und sprachliche Defizite nahmen im zeitlichen Verlauf der Studie zusammenfassend deutlich zu.

Aufgrund der bereits zuvor erläuterten Kontroversen um die Zuordnung der Wortflüssigkeit zur Sprache bzw. zu den exekutiven Funktionen soll die Diskussion der beiden Domänen hier gemeinsam erfolgen.

Um die exekutiven Funktionen zu prüfen wurden, wie durch die Movement Disorders Society (MDS) empfohlen, unterschiedliche Tests eingesetzt: Die beiden Subskalen Initiation und Perseveration sowie Konzeptbildung der MDRS, der Trailmaking Test (TMT-) B und TMT (B-A) und der Farb-Wort-Interferenztest nach Stroop ("FWI"; Farbwörter lesen).<sup>17,58</sup>

Da die Werte der globalen Kognition mittels modifizierter MDRS gesondert für jeden Patienten erhoben wurden, werden bei der übersichtlichen Darstellung der Ergebnisse zur Einordnung der Patienten in die Subgruppen KU, PD-MCI, PD-D lediglich die beiden von der MDRS unabhängigen Tests TMT-B sowie FWI betrachtet, um keine Dopplungen zu erhalten. (siehe auch Tabellen 6 und 10 im Anhang)

Die Sprache wurde mittels einfacher phonemischer und semantischer Wortflüssigkeit überprüft.<sup>25,26</sup>

Zur Einzelbetrachtung der präoperativen exekutiven Funktionen konnten 26 Patienten herangezogen werden. Von den verbleibenden 11 Patienten lagen präoperativ weder Ergebnisse des TMT-B noch der FWI vor, die Gründe dafür liegen in einer zu Beginn des operativen Verfahrens fehlenden allgemeingültigen neuropsychologischen umfangreichen Screeningbatterie.

Präoperativ zeigten 46,2% der Patienten Defizite in mindestens einem der beiden angewandten exekutiven Tests. 52,8% erreichten normwertige Ergebnisse. In der Einzelbetrachtung zeigten sich bei 36% der getesteten Patienten Defizite beim Trailmaking Test B bei 27% der Patienten Einschränkungen beim Farb-Wort-Interferenz-Test.

Bei Follow-Up konnten 30 von 37 Patienten zur Untersuchung der exekutiven Funktionen herangezogen werden. Die restlichen 7 Patienten brachen die Untersuchung verfrüht ab oder lehnten die Durchführung der genannten Tests aufgrund der höheren Komplexität der Aufgaben ab.

In der Einzelbetrachtung wiesen nunmehr 63,3% eine exekutive Dysfunktion auf. Es zeigte sich postoperativ eine statistisch deutliche Abnahme der Leistung im TMT-B mit nunmehr 54% defizitärer Ergebnisse und etwas geringer des Farb-Wort-Interferenztest (27%).

## Diskussion

In der Betrachtung der sprachlichen Funktionen/Wortflüssigkeit wiesen präoperativ 28,6% der Patienten in mindestens einer der beiden getesteten Kategorien (phonemisch/semantisch) ein Ergebnis mehr als eine Standardabweichung unterhalb der Norm auf. Dabei zeigten lediglich 8,6% Patienten semantische und 25,9% Patienten phonemische Defizite.

Bei Follow-Up nun ließen sich bei 51,4% der Patienten sprachliche Defizite in mind. einer Kategorie feststellen. Immerhin 40,5% aller Patienten hatten dabei Defizite der semantischen, 41,4% der phonemischen Wortflüssigkeit. Weder präoperativ noch bei Follow-Up gab es Patienten mit einem exekutiven oder sprachlichen single domain MCI.

Die Patienten der vorliegenden Studie wiesen unter chronischer THS und Fortschreiten der Erkrankung im direkten Vergleich prä/postoperativ eine signifikante Reduktion ihrer Wortflüssigkeit in allen geprüften Untertests (Supermarkt, Tiere, Möbel, F, A, S), einen geringeren Punktwert in der Subskala Initiation & Perseveration der MDRS, sowie der Fehleranzahl des Trailmakingtestes B auf.

Defizite in der phonemischen Wortflüssigkeit bei Baseline zeigten bei der vorliegenden Population einen Zusammenhang zu einer vergleichsweise rascheren postoperativen Reduktion der exekutiven Funktionen (TMT-B, phon WF "S"), der Aufmerksamkeitsfunktionen (TMT-A) sowie der Gedächtnisfunktionen (Wiedererkennens des Wortlistenlernens).

Es konnten keine Vergesellschaftung zwischen exekutiven oder sprachlichen Defiziten bei Baseline und einer postoperativen Entwicklung einer Demenz festgestellt werden. Es gab in der vorliegenden Studie einen Zusammenhang zwischen einer höheren Krankheitsdauer bei THS und einer nachfolgenden zunehmenden Abnahme des Punktwertes der Subskala Initiation und Perseveration der MDRS, sowie einem Nachlassen in den Wortflüssigkeits-Tasks "F" (phonemische WF) und "Supermarkt" (semantische WF) und Trailmaking B/ B-A. Dies könnte im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der frontotemporalen Dysfunktion im Rahmen der Krankheitsprogression stehen.

Die Beobachtung einer deutlichen Zunahme sprachlicher und exekutiver Defizite im postoperativen Verlauf nach THS bei IPS-Patienten deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien zu IPS und THS-STN, die nach einem postoperativen Verlauf von sechs Monaten, einem, zwei und drei Jahren eine Reduktion der Wortflüssigkeit, des Set-Shiftings und der logischen Argumentation nachwiesen.<sup>109,112,113</sup>

Kim et al.<sup>119</sup> stellen 1-7 Jahre nach THS im STN bds. bei 103 Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen exekutiven Defiziten bei Baseline und einer postoperativen dementiellen Entwicklung fest. Borden und Mitarbeiter<sup>168</sup> hingegen fanden trotz einer ebenfalls signifikanten Reduktion in der semantischen und phonemischen Wortflüssigkeit (WF) postoperativ und sechs Monate nach OP keinen Zusammenhang zwischen präoperativen exekutiven Defiziten und einer Entwicklung einer PD-D im Verlauf. Die präoperative phonemische Wortflüssigkeit stellte einen unabhängigen Faktor für eine herabgesetzte phonemische WF nach sechs Monaten dar. Borden et al. ordneten in ihrer Studie die Entwicklung einer PD-D am ehesten dem natürlichen Krankheitsverlauf zu.

Es bleibt zu vermuten, dass die Anzahl der Patienten in der vorliegenden Studie mit exekutiven Defiziten zumindest postoperativ noch höher liegen würde. So konnten bei einigen psychomotorisch und kognitiv

sehr verlangsamten Patienten Tests wie Bspw. der Stroop oder der Trailmaking Test B, die die zur Durchführung benötigte Zeit (und Fehler) als Testergebnis verwenden, nicht in die Statistik eingehen, da diese Patienten häufig den Test abbrechen oder nicht zu Ende führen konnten. Patienten, die aufgrund von einer sehr eingeschränkten exekutiven Funktion den Test postoperativ nicht zu Ende führen konnten, konnten somit rechnerisch nicht berücksichtigt werden, zeigten jedoch deutliche Defizite. Es handelt sich dabei um sieben Patienten, zu denen aus den oben genannten Gründen keine genauen Angaben zur longitudinalen Veränderung der exekutiven Funktionen in der Einzeltestung vorliegen. Es kann jedoch angenommen werden, dass bei diesen sieben Patienten eine, wenn auch aufgrund der "missing data" nicht numerisch darstellbare, deutliche Reduktion der exekutiven Funktionen eingetreten ist, die den Trend des o.g. Ergebnisses noch unterstreicht.

### **4.7.2 Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis**

Insgesamt lässt sich in der hier vorliegenden Studie keine ausgeprägte Reduktion der Aufmerksamkeitsfunktionen im Langzeitverlauf nach STN-THS darstellen.

Als Tests für die Aufmerksamkeitsfunktionen (Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis) wurden wie durch die MDS vorgeschlagen der Trail-Making-Test A, die Zahlenspanne vorwärts und die Zahlenspanne rückwärts gewählt. Ebenso wurden die ersten beiden Untertests des Stroop Farb-Wort-Interferenztests "Wörter" und "Farben" den Aufmerksamkeitsfunktionen zugeordnet.<sup>17,58</sup>

In der vorliegenden Studie wurden die ersten drei genannten Tests aufgrund der breiteren Verfügbarkeit für die statistische Erfassung ausgewählt. Präoperativ zeigten 80% aller Patienten, bei denen Tests zur Aufmerksamkeit vorlagen, Defizite in mindestens einem der drei geprüften o.g. Untertests verglichen mit der Normalbevölkerung. Damit handelte es sich um die häufigste betroffene kognitive Domäne.

Vier der Patienten mit PD-MCI wiesen präoperativ ein single domain PD-MCI (Aufmerksamkeit) auf. Von den geprüften Untertests schnitten die Patienten am häufigsten unterdurchschnittlich im Trailmakingtest A ab (76%), dann in der Zahlenspanne rückwärts (57%) und in der Zahlenspanne vorwärts (37%). Dies lässt sich dahingehend interpretieren, dass Aufmerksamkeitsaufgaben, die wie der Trailmakingtest A v.a. die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit betrafen, besonders häufig Defizite aufwiesen. Bei Tests, die Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis benötigten, zeigten ebenfalls mehr als die Hälfte der Patienten bei Baseline eine eingeschränkte Leistung. Bei reinen Arbeitsgedächtnisaufgaben, wie der Zahlenspanne vorwärts, wiesen hingegen weniger Patienten, d.h. ca. ein Drittel, Defizite auf.

Postoperativ lagen bei 75% der Patienten Defizite in mindestens einem der drei Aufmerksamkeits-Tasks vor, damit war auch postoperativ weiterhin die Aufmerksamkeit/das Arbeitsgedächtnis die häufigste betroffene kognitive Domäne. Innerhalb dieser Domäne war weiterhin mit 56% am häufigsten der TMT-A betroffen als Marker für psychomotorische Verlangsamung und Aufmerksamkeitsstörungen. Interessanterweise zeigten postoperativ nur noch lediglich 8% der Patienten in der Zahlenspanne vorwärts, d.h. dem "reinen" Arbeitsgedächtnis, unterdurchschnittliche Ergebnisse gemessen an der Normalpopulation. 49%, d.h. fast die Hälfte der Patienten, hatten im Gegensatz dazu Schwierigkeiten mit

der Zahlenspanne rückwärts, einem Maß für das Arbeitsgedächtnis inklusive mentaler Manipulation. Postoperativ wies keiner der PD-MCI Patienten ein single domain MCI in Bezug auf Aufmerksamkeitsfunktionen auf.

In der longitudinalen Betrachtung der einzelnen Tests gab es im Vergleich der präoperativen zu den Follow-Up-Untersuchungen keine signifikante gruppenspezifische interindividuelle Verschlechterung von TMT-A oder Zahlenspanne rückwärts. Die "Aufmerksamkeits"-Subskala der MDRS wurde schlechter. Die Zahlenspanne vorwärts des Arbeitsgedächtnisses unter chronischer THS im STN änderte sich nicht, bzw. besserte sich eher.

Dabei ist zu bedenken, dass die Verschlechterung der MDRS-Subskala "Aufmerksamkeit" natürlich nicht die veränderte Alterskategorie berücksichtigte, in die viele Patienten nun nach 6,27 Jahre STN-THS fielen. Diese wurden bei der Einzelbetrachtung der Testergebnisse im Rahmen der Normierung berücksichtigt. Es konnten in der vorliegenden Studie keine Zusammenhänge zwischen Störungen der Aufmerksamkeitsfunktionen bei Baseline und einer postoperativen dementiellen Entwicklung (MMChange/JahrTHS) festgestellt werden (Siehe Tabelle 22 im Anhang).

Eine längere Krankheitsdauer bei THS korrelierte in der vorliegenden Studie mit einer nachfolgenden schnelleren jährlichen Reduktion der Aufmerksamkeitsfunktionen (TMT-A, Zahlenspanne rückwärts). (Siehe Tabelle 21)

Präoperative Defizite von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis (Zahlenspanne rückwärts) waren in der vorliegenden Studie deutlich mit einer postoperativen Langzeitgedächtnis-Störung (jährlicher Punktverlust beim Wiedererkennen des Wortlistenlernen) korreliert (siehe auch Tabelle 22 im Anhang). Dies unterstützt die These, dass Aufmerksamkeitsfunktionen und Gedächtnisfunktionen bei IPS eng verknüpft sind.<sup>36</sup>

In der aktuellen Literatur finden sich Hinweise auf eine Reduktion des Arbeitsgedächtnisses im kurzzeitigen Verlauf nach sechs Monaten STN-THS im Vergleich zur BMT-Gruppe<sup>89,110</sup>, wobei die kürzere Beobachtungsdauer und dadurch in den Hintergrund rückenden Faktoren wie Alter und Krankheitsdauer ggf. eine Rolle spielen.

Eine kontrollierte prospektive Studie an nicht-operierten Parkinsonpatienten zeigte ebenfalls im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine Verschlechterung aller kognitiver Domänen außer der Aufmerksamkeit nach drei bzw. fünf Jahren Krankheitsverlauf, ähnlich wie in der vorliegenden Beobachtung.<sup>169</sup>

In Bezug zu Aufmerksamkeitsdefiziten bei Baseline und folgender dementieller Entwicklung gibt es eine heterogene Studienlage. Kim et al.<sup>119</sup> identifizieren 1-7 Jahre nach THS im STN (N=103) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeitsdefiziten bei Baseline und einer späteren dementiellen Entwicklung. Bei nicht-stimulierten Patienten konnten mehrere Studien (u.a. Hobson et al.)<sup>60</sup> als neuropsychologische Prädiktoren für eine PD-D lediglich andere neuropsychologische (Bspw. exekutive und visuospatiale) Defizite, jedoch keine Aufmerksamkeitsdefizite konstatieren.



Studien über den natürlichen Krankheitsverlauf des IPS beschreiben Aufmerksamkeitsstörungen ebenso wie in der vorliegenden Studie häufig bereits unter den früh angegebenen Beschwerden bei kognitiven Störungen.<sup>29</sup>

### 4.7.3 Gedächtnis

Im longitudinalen Verlauf der vorliegenden Studie nahmen Gedächtnisstörungen (insb. Lernaufbau) deutlich zu, während der verzögerte Abruf und Wiedererkennen, im Sinne der Retrieval-Hypothese, eher erhalten blieben. Eine präoperativ vorliegende mnestiche Dysfunktion unterschied in der vorliegenden Studie Patienten mit und ohne spätere Konversion zu Demenz unter STN-THS.

Die ausgewählten Tests beinhalten den verbalen und nicht-verbalen Unterteil der "Gedächtnis" Subskala der MDRS und das Wortlistenlernen nach RAVLT/VLMT/CERAD als Überprüfung des verbalen deklarativen Gedächtnisses. Innerhalb des Wortlistenlernens wurden mit dem Gesamtlernaufbau der Wortliste A, dem freien Abruf, dem verzögerten Abruf und dem (passiven) Wiedererkennen unterschiedliche Bereiche geprüft.

Klassischerweise wären im Sinne der "Retrieval"-Hypothese (s.o.) bei kognitiv eingeschränkten IPS-Patienten Gedächtnisstörungen v.a. im Bereich des "Storing" und "Encoding", entsprechend Defiziten im Gesamtlernaufbau und freien Abruf nach Vorlesen einer Störliste angesiedelt, während verzögerter Abruf und Wiedererkennen erhalten sind.<sup>29</sup>

Präoperativ wiesen 53% der getesteten Patienten Defizite in mindestens einer Kategorie des verbalen Gedächtnisses auf. 15 (47%) Patienten erreichten in allen Subkategorien normwertige Ergebnisse. Die nicht getesteten fünf Patienten wurden, wie oben beschrieben, nicht mit in die Statistik einbezogen.

Fast die Hälfte der Patienten (46,9%) hatten Defizite im Gesamtlernaufbau der Wortliste, gut ein Drittel aller Patienten (34,5%) beim verzögerten Abruf und lediglich ein Fünftel (21,7%) im Wiedererkennen. Diese Ergebnisse sprechen insgesamt eher für eine Untermauerung der Retrieval-Hypothese.

Präoperativ wiesen zwei der 28 Patienten mit PD-MCI ein single domain PD-MCI (Gedächtnis) auf. Postoperativ stellte sich dies nicht dar, kein Patient wies ein postoperatives PD-MCI single domain auf.

Postoperativ erreichten lediglich 27% getesteten Patienten ein völlig unauffälliges Ergebnis der mnesticen Funktionen, 73% hingegen ein defizitäres. Die vier nicht getesteten Patienten hatten vor Durchführung des Wortlistenlernens die Untersuchung aufgrund von reduziertem AZ und/oder eingeschränkter Kognition abgebrochen. Drei Patienten brachen während der Durchführung des Wortlistenlernens die Untersuchung ab, sodass der Lernaufbau (Wortliste Gesamt) noch durchgeführt und verwertet werden konnte. Die besagten drei Patienten zeigten hier defizitäre Ergebnisse. 73% Patienten hingegen erreichten in mindestens einer der drei geprüften Unterkategorien ein Ergebnis weniger als eine Standardabweichung unterhalb des genormten Durchschnitts. Von diesen wiesen 55% Defizite in mindestens zwei Untertests auf. Weiterhin präsentierten die meisten, nun insgesamt fast drei Viertel aller Patienten (72,7%) ein Defizit im Wortlistenlernen/Lernaufbau, die Hälfte (50%) Schwierigkeiten im verzögerten Abruf und weniger als ein Fünftel (17,9%) im Wiedererkennen.

Die longitudinale Entwicklung der Patienten beinhaltete eine signifikante Reduktion der Gedächtnisteilfunktionen Lernaufbau (Wortliste gesamt) und freier Abruf. Verzögerter Abruf und Wiederkennen wiesen hingegen keine Veränderung auf. Auch die Gedächtnis-Subskala der MDRS veränderte sich nicht signifikant. Weiterhin schien also die Retrieval-Hypothese in der hier untersuchten Kohorte auch unter STN-THS im Langzeitverlauf zuzutreffen.

Die Geschwindigkeit des Rückgangs mnestischer Funktionen im Verlauf korrelierte v.a. mit der Krankheitsdauer bei Operation zur tiefen Hirnstimulation.

Präoperative Unterschiede in der Gedächtnis-Subskala der MDRS unterschieden Patienten mit und ohne PD-MCI signifikant voneinander. Außerdem zeigten Patienten, die später unter chronischer, bilateraler Hochfrequenzstimulation im STN dement wurden, bei Baseline bereits signifikant geringere Punktwerte in der MDRS-Subskala Gedächtnis, Gesamtlernliste und Wiederkennen der VLMT.

Präoperative mnestische Defizite waren ebenfalls mit einer schnelleren Abnahme der Wortflüssigkeit ("F", "S") und des verbalen Gedächtnisses (Gesamtlernliste und freier Abruf) vergesellschaftet. (Siehe Tabelle 24 im Anhang) Dies unterstützt die bereits oben beschriebene These, dass Gedächtnisfunktionen und Aufmerksamkeit/exekutive Funktionen eng miteinander verknüpft sind.<sup>36</sup>

Mehrere Studien beschrieben Gedächtnisstörungen sechs Monate nach STN-Stimulation im Vergleich zu der BMT-Gruppe, inklusive Verschlechterung des verzögerten Abrufs<sup>89,116</sup>, des Arbeitsgedächtnisses, der Verarbeitungsgeschwindigkeit, sowie des verbalen Gedächtnisses.<sup>108</sup> Die Arbeitsgruppe um Yaguez et al. berichtete über eine signifikante Einschränkung des freien Abrufs des verbalen Gedächtnisses neun Monate nach STN-THS.<sup>170</sup> Eine weitere Studie konnte zwei Jahre nach Stimulation eine Beeinträchtigung des nicht-verbalen Gedächtnisses nachweisen.<sup>113</sup>

Die Studiengruppe um Broeders und Mitarbeiter<sup>169</sup> stellten bei 53% der nicht-stimulierten IPS-Patienten eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden deutliche Abnahme der kognitiven Funktionen, insbesondere der psychomotorischen Geschwindigkeit und des Gedächtnisses, fest, wobei Gedächtnisstörungen bei Baseline ähnlich wie in der hier vorliegenden Studie mit einer folgenden kognitiven Verschlechterung zusammenhingen.

## **4.8 Sekundäres Outcome- Zusammenhänge zwischen Kognition, Motorik, Lebensqualität und psychiatrischen Symptome**

### **4.8.1 Motorische Entwicklung und Kognition**

Die durchgeführten körperlichen und neuropsychologischen Untersuchungen erfolgten immer im besten "ON-Zustand" der Patienten, wie oben beschrieben. In der vorliegenden Studie wurde zunächst im longitudinalen Verlauf eine signifikante Zunahme des Gesamtscores der UPDRS Teil 3 oder auch UPDRS-Motorscore (im Folgenden nur noch als "UPDRS" benannt) im Med-ON (respektive postoperativ: Med-ON Stim-ON) und des Hoehn und Yahr Stadiums im ON festgestellt.

Dabei erhöhte sich der durchschnittliche Punktwert der UPDRS um 9 Punkte von 20/108 auf 29/108. Das Hoehn und Yahr-Stadium im ON stieg signifikant, durchschnittlich von 2,3 auf 3,3 von 5.

In einer Übersichtsarbeit von W. Poewe<sup>171</sup> lässt sich eine sehr große Varianz der natürlichen und medikamentös behandelten Krankheitsprogression des IPS ablesen. So waren in Studien der Prä-Levodopa-Ära Patienten bereits 7-9 Jahre nach Krankheits-Onset im Stadium 4 und nach 10 Jahren im Stadium 5 der Hoehn und Yahr Skala angelangt. Spätere Studien an medikamentös behandelten Patienten zeigten einen deutlich langsameren Verlauf durch die verfügbare symptomatische Therapie, jedoch bei einem sehr breiten Spektrum zwischen 6 und 40 Jahren Krankheitsverlauf von Krankheits-Onset bis zum Erreichen des Stadiums 4 oder 5. Das zweite Stadium war respektive nach 3-11 Jahren, Stadium 3 nach 4-19 und Stadium 4 nach 7-26 Jahren erreicht worden.<sup>171</sup>

Die Patienten dieser Studie wiesen bei Baseline bereits eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 11,30 Jahren und bei Follow-Up von 17,11 Jahren auf, befanden sich also sowohl prä- als auch postoperativ innerhalb des Ranges der durch Poewe et al. beschriebenen Studien zum normalen Krankheitsprogress.

Im Gruppenvergleich der dementen und nicht-dementen Patienten bei Follow-Up wiesen diejenigen mit PD-D einen signifikant höheren Wert der UPDRS im Med-ON Stim-ON sowie im Detail deutlich höhere Subscores für Bradykinese, Rigor und axiale Symptomatik (d.h. Gangbild, posturale Stabilität, Sprechen, Aufstehen vom Stuhl und Körperhaltung) auf.

Zusätzlich korrelierten die postoperativen globalen motorischen Funktionen (UPDRS-3-Gesamtscore sowie das H&Y-Stadium), ebenso wie bei näherer Betrachtung der UPDRS die axialen Symptome, der PIGD-Subtyp (s.o.) und Gangstörungen, mit der Subskala "kognitive Funktionen" der PDQ-39.

Es zeigten sich also Hinweise auf Zusammenhänge zwischen einer Progression der motorischen Defizite, insbesondere der nicht dopaminerg-beeinflussbaren Symptome und reduzierteren kognitiven Funktionen bei der Studienkohorte, wie in der Literatur in großen gemeindebasierten, prospektiven Studien und Reviews zu nicht-stimulierten IPS-Patienten,<sup>15,67,71</sup> aber auch in kleineren Studien an STN-stimulierten IPS-Patienten beschrieben.<sup>112</sup>

### **4.8.2 Lebensqualität und Kognition**

Die Parkinson-spezifische Lebensqualität (PDQ-39) nahm im Vergleich zwischen Baseline und Follow-Up unter chronischer bilateraler Hochfrequenzstimulation und 6 Jahren Krankheitsverlauf signifikant ab ( $p < 0,01$ ), während die krankheitsunspezifische Lebensqualität der Short Form 36 (SF36) unverändert blieb. Die reduzierte parkinsonspezifische Lebensqualität korrelierte mit einer reduzierten globalen kognitiven Funktion (des SF36 und mMDRS), Stimmung (MADRS) und motorischer Funktion (UPDRS und Hoehn und Yahr Stadium), insbesondere der axialen Symptome, was den Einfluss nichtmotorischer und motorischer Funktionen auf die Lebensqualität bestätigt.<sup>7,172</sup>

Hingegen erfuhr auch die Befindlichkeit der Patienten als Maß der MDBF keine signifikante Veränderung. Patienten mit Konversion zu Demenz unterschieden sich in Bezug auf die Lebensqualität nicht signifikant von Patienten mit normaler Kognition oder PD-MCI.

In der vorliegenden Kohorte konnten ebenso keine Differenzen zwischen Patienten mit und ohne präoperatives leichtes kognitives Defizit in Bezug auf eine postoperative Reduktion der Lebensqualität aufgezeigt werden.

In der aktuellen Literatur gibt es diesbezüglich heterogene Ergebnisse. Neuere Studien hatten einen Zusammenhang zwischen einem leichten kognitiven Defizit präoperativ und einem deutlich schlechteren Outcome in Bezug auf die Lebensqualität unter THS-STN trotz vergleichbarer motorischer Verbesserung gezeigt.<sup>131</sup>

Das Ergebnis der hier vorliegenden Studie deckt sich jedoch mit der neusten Studie an einer größeren Patientenkohorte, die keine Zusammenhänge zwischen MDRS-Ergebnis und späterem Outcome in Bezug auf die Lebensqualität herausfinden konnte.<sup>173</sup>

Viele kontrollierte Studien zum kurzfristigen Verlauf nach STN-THS konnten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten im Gegensatz zu medikamentös behandelten IPS-Pat. aufzeigen.<sup>86-89,108,124</sup>

Zur Exploration möglicher Ursachen einer Reduktion der Lebensqualität im postoperativen Verlauf der hier untersuchten Studienkohorte wurden die einzelnen Subskalen in der vorliegenden Untersuchung etwas genauer beleuchtet. Hier zeigte sich, dass sich die Patienten durch ihre Erkrankung eher wenig stigmatisiert und sozial vernachlässigt fühlten. Die größte Unzufriedenheit der Patienten mit STN-THS herrschte in Bezug auf die Bereiche Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens und Kommunikation.

Da diese Teilqualitäten der Lebensqualität an die Beweglichkeit und Motorik respektive motorische Sprechstörungen gebunden sein könnten, wurde eine Korrelationsanalyse mit den Subskalen der UPDRS durchgeführt, die im Folgenden erläutert werden soll.

### **4.8.3 Motorik und Parkinson-spezifische Lebensqualität**

Motorische Defizite und die subjektive, krankheitsspezifische Lebensqualität (PDQ-39) waren bei der Follow-Up-Untersuchung stark miteinander korreliert. So konnten Zusammenhänge zwischen dem Summenscores der PDQ-39 und dem Gesamtwert der UPDRS, des Hoehn und Yahr Stadiums und einzelnen Unterscores der UPDRS festgestellt werden. Dies bedeutet, dass hohe UPDRS-3-Werte und höhere Krankheitsstadien mit einer reduzierten Lebensqualität (entspricht einem höheren PDQ-SI) einhergingen.

Patienten mit einer starken Bradykinese, einer ausgeprägten Gangstörung und einer deutlichen axialen Symptomatik bewerteten ihre Lebensqualität zusätzlich deutlich schlechter. Weiterhin war das Vorhandensein des sogenannten "PIGD-Typs" (Posturale Instabilität und Gangstörung) deutlich mit einer reduzierteren allgemeinen Lebensqualität vergesellschaftet.

Die, wie oben beschrieben, insgesamt am stärksten negativ besetzte Skala "Mobilität" korrelierte stark mit dem UPDRS im Med-ON Stim-ON, dem Hoehn und Yahr Stadium und Symptomen wie posturaler Instabilität, Gangstörung und axialen Symptomen.

Die ebenso als defizitär bewerteten Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) wiederum zeigten Zusammenhänge zu den gleichen motorischen Funktionen wie die o.g. Skala "Mobilität" mit zusätzlicher Korrelation zum Feature "Sprache" der UPDRS.

Die "Kommunikation" als Teilaspekt der Lebensqualität wiederum war mit den motorischen Symptomen Bradykinese und Sprache der UPDRS korreliert.

Insgesamt lassen sich also die nachgewiesene longitudinale Reduktion der subjektiven, krankheitsspezifischen Lebensqualität der hier untersuchten Patientenkohorte eher weniger mit kognitiven Veränderungen, als mit der motorischen Entwicklung im Rahmen der Symptomprogredienz, -insbesondere der Symptome, die nicht durch L-Dopa/die STN-THS beeinflussbar sind und zu einer Einschränkung in den Alltagsaktivitäten führen- in Verbindungen bringen und so erklären.

Axiale Symptome wurden auch in Studien an nicht-stimulierten IPS-Patienten in Verbindung mit einer zunehmenden Reduktion der Lebensqualität gebracht und stellen einen wichtigen Faktor für eine zunehmende Behinderung dar, die sich auf die ADL auswirkt.<sup>174</sup>

Die wichtige Frage, ob das beobachtete Fortschreiten der axialen, nicht-L-Dopa-responsiven Symptome ein natürlicher Verlauf der Erkrankung ist oder ob es sich hierbei um Erscheinungen handelt, die durch die STN-THS induziert oder zumindest beschleunigt werden, konnte bislang noch nicht beantwortet werden. Dafür werden in der Zukunft weitere große kontrollierte Studien benötigt.

#### **4.8.4 Affektive und psychiatrische Symptome**

Im Vergleich der präoperativen Ergebnisse und der postoperativen Follow-Up Untersuchung zeigt sich eine signifikante Zunahme der depressiven Symptome in der Selbstbeurteilungsskala BDI. In der Fremdbeurteilungsskala MADRS gab es keine longitudinalen Unterschiede. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass sich der BDI u.a. auch relativ stark auf kognitive Aspekte bezieht.

Es zeigten sich keine Veränderungen der Patienten unter langfristiger, chronischer bilateraler STN-Stimulation in Bezug auf manische Symptome, Anhedonie (Freudlosigkeit) oder Angst. Ebenso gab es keine Zunahme der Werte auf einer Fremdbeurteilungsskala psychotischer und anderer psychiatrischer Symptome (BPRS).

Es zeigen sich bei der Follow-Up-Untersuchung interessanterweise keine relevanten Gruppenunterschiede in Bezug auf affektive und andere psychiatrische Symptome von dementen und nicht-dementen Patienten unter chronischer bilateraler STN-Stimulation. Dazu muss jedoch bedacht werden, dass die kognitiv am schwersten eingeschränkten Patienten häufig nicht mehr in der Lage waren, die Selbstbeurteilungsskalen auszufüllen und daher weniger Fragebögen dementer Patienten als von Patienten ohne Demenz vorlagen. Strutt et al. berichteten ebenso über ein höheres psychologisches Stresslevel und Depressionen sechs Monate nach STN-DBS als eine Vergleichsgruppe mit BMT. Weiterhin berichteten sie über eine Zunahme von Angstsymptomen, die sich in der vorliegenden Studie nicht darstellte.<sup>122,123</sup>

Castelli et al. konnten im Gegensatz dazu sogar eine leichte Verbesserung im BDI 15 Monate nach STN-Stimulation feststellen, auch hier gab es keine Veränderungen der Angstsymptome und der Apathie.<sup>108,124</sup>

Mehrere Autoren konnten keine Unterschiede in Bezug auf Depression im prä-postoperativen Vergleich nachweisen.<sup>89,110,116</sup> Apathie wurde in einer Studie nach 6 Monaten verstärkt nachgewiesen.<sup>125,126</sup>

In einer großen Übersichtsstudie von Temel et al. wurden 1398 Patienten eingeschlossen, die sich einer STN-THS unterzogen. 8% dieser Patienten entwickelten Depressionen, 4% (Hypo-) Manie, lediglich 2% Angststörungen. Apathie und andere psychiatrische Störungen wurden in weniger als 0,5% beobachtet. Ca. 50% der Patienten erlebte keine Verhaltensveränderungen.<sup>175</sup>

### **4.9 Kritik/Limitationen**

Eine der wichtigsten Limitationen der vorliegenden Studie besteht darin, dass sie nicht kontrolliert ist, d.h. keine Vergleichskohorte von Patienten ohne STN-Stimulation und mit Best Medical Treatment (BMT) aufweist. Darauf konnte hier nicht zurückgegriffen werden, da ein Teil der Studie aus einer retrospektiven Analyse der präoperativ erhobenen Testergebnisse bestand und nur stimulierte Patienten in der Datenbank der Arbeitsgruppe für Tiefe Hirnstimulation der AG Bewegungsstörungen archiviert und in der Sprechstunde angebunden waren.

Dieser Limitation wurde versucht, im Rahmen der Diskussion durch Vergleich mit (neuropsychologischen) Langzeitergebnissen großer Kohortenstudien, wie der Sidney Multicenter Studie zu begegnen. Durch diese Vorgehensweise konnten Tendenzen beschrieben werden, jedoch keine statistisch hochwertigen Aussagen getroffen werden.

Der Umfang der vorhandenen Stichprobe ist mit präoperativ 79 und bei Follow-Up 37 Patienten nicht besonders groß, ein wichtiger Grund hierfür ist die Sterblichkeit, die im Langzeitverlauf aufgrund des breiten zeitlichen Rahmens eine immer größere Rolle spielt. Verglichen mit der Sidney Studie sind dort ebenfalls nach 20 Jahren Krankheitsverlauf von 149 Patienten nur noch 30 verbleibend. Man könnte diesem Problem lediglich durch einen noch breiteren Multicenter-Ansatz entgegen.

Datenlücken entstanden vor allem durch präoperative Unterschiede in der neurokognitiven Untersuchung, die zu Beginn der Einführung des operativen Verfahrens auch in der ersten CAPSIT-Version noch wenig standardisiert war und dadurch eher individuell und Symptom-orientiert angepasst wurde.

Bei der Follow Up-Untersuchung, bei der eine genormte Untersuchungsbatterie verwendet wurde, kamen Datenlücken durch vorzeitigen Abbruch der Untersuchung durch die Patienten zustande. Die Gründe hierfür rangierten zwischen schlechtem AZ, motorischen Defiziten/psychomotorischer Verlangsamung, axialen Symptomen wie Dysarthrophonie, Konzentrationsschwäche, Müdigkeit, Ungeduld und vereinzelt auch Frustration über eine herabgesetzte kognitive Leistung.

Eine Beobachtung war, dass Patienten mit niedrigeren kognitiven Ergebnissen deutlich mehr Zeit benötigten. So rangierte die Zeitdauer für die Durchführung der gesamten neuropsychologischen Testung zwischen 40 Minuten und knapp drei Stunden. Dadurch waren diese Patienten schneller am Ende ihrer Kräfte und brachen früher die Untersuchung ab. Sicherlich sind auch psychiatrische, insbesondere affektive Symptome diesbezüglich nicht zu vernachlässigen.

## Diskussion

Insgesamt konnten immerhin 20/36 Patienten die neuropsychologische Follow-Up Untersuchung nicht komplett bis zum Ende durchführen. Von diesen wurden später 13 der Gruppe der Patienten mit PD-D, 6 der Gruppe der Pat. mit PD-MCI und nur ein Patient der kognitiv unauffälligen Gruppe zugeordnet.

Die neuropsychiatrischen Fragebögen wurden den Patienten teilweise mit nach Hause gegeben und diese gebeten, sie nach Ausfüllen zurückzusenden, wobei Frankierung und Briefumschläge bereitgestellt wurden. Trotzdem und trotz eines erneuten Erinnerungsbriefes kamen nur 22 der 36 psychiatrischen Fragebögen zurück. Innerhalb der jeweiligen Fragebögen führten Fehler beim Ausfüllen, d.h. z.B. einzelne, nicht beantwortete Items zu einer nicht-Auswertung des gesamten Tests.

Um die Transparenz zu gewährleisten wurden zu jedem statistischen Test die Anzahl der Probanden  $N=X$  angegeben. Vorher-Nachher Vergleiche fanden im Sinne einer interindividuellen Bestimmung lediglich bei Patienten statt, bei denen die Untersuchung sowohl präoperativ als auch bei Follow-Up vollständig vorlag. Der wichtigste Test, die Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), wurde präoperativ von 31/36 und postoperativ von 36/36 Patienten vollständig erhoben, um dies zu gewährleisten, befand sich diese Untersuchung unter den jeweils zuerst durchgeführten Tests.

Eine weitere Limitation der Studie beinhaltet, dass die Follow-Up Untersuchung lediglich zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurde. Des Weiteren konnte aufgrund der breiten konsekutiven Nachuntersuchung von operierten Patienten zwischen 1996 und 2006, das heißt in einem Zeitraum über 10 Jahre keine definierte Nachuntersuchung zu einem festgelegten Zeitpunkt stattfinden (z.B. nach 6,5 Jahren STN-THS), sondern es befanden sich Patienten mit sehr unterschiedlich langer STN-THS-Dauer unter den nachuntersuchten Patienten.

Bei der Auswertung musste eine allgemeingültige Definition von PD-Demenz/MCI gewählt werden. Eine Einteilung anhand der umfangreicheren MDS-Level-2-Kriterien konnte wie oben beschrieben nicht durchgeführt werden, es erfolgte eine Einteilung anhand der MDS-Level-1 Kriterien. Die gewählte Einteilung für pathologische Ergebnisse in den einzelnen neuropsychologischen Tests mit "Mittelwert plus/minus einer Standardabweichung" entspricht eher strengen Kriterien und die Ergebnisse wären bei einer Wahl von Mittelwert plus/minus zwei Standardabweichungen ggf. anders ausgefallen.

Das Vorhandensein eines Lerneffektes der einzelnen kognitiven Testungen ist aufgrund der deutlichen Zeitspanne zwischen prä- und postoperativen Untersuchungen nicht anzunehmen.

Schließlich sind die einzelnen kognitiven Domänen aufgrund der Orientierung an präoperativ durchgeführten Tests unterschiedlich stark vertreten mit einem Schwerpunkt auf Tests zu Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Gedächtnis und exekutiven Funktionen und einer Vernachlässigung von Visuokonstruktion und Sprache.

Weiterhin können tagesabhängige Schwankungen in der kognitiven Performance gerade im Rahmen der Wirkfluktuationen nicht ausgeschlossen werden. In dem Versuch, diese zu vermeiden, erfolgten die Untersuchungen stets vormittags und im besten medikamentösen und stimulativen On-Zustand. Zur Sicherung der Qualität der Behandlung waren die Patienten an die Hochschulambulanz der Charité

angebunden, dort erfolgten regelmäßige, meist halbjährliche Kontrollen der Stimulationsparameter und der medikamentösen Einstellung.

Untersuchungen im Med-ON Stim-ON, Med-ON Stim-OFF oder Med-OFF Stim-Off wurden in der vorliegenden Studie aus ethischen Gründen nicht durchgeführt, da der Schwerpunkt auf der neuropsychologischen Untersuchung bei Follow-Up lag und dies bereits für viele der Patienten eine konzentrierte Herausforderung darstellte. Bekannterweise ist für Patienten mit fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom der "Off-Zustand" zudem sehr angstbesetzt und bedeutet Stress.<sup>176,177</sup>

So blieb jedoch auch keine Möglichkeit, die Effektivität der THS bei Follow-Up direkt zu überprüfen. Letztlich könnte man sich vorstellen, dass bei fehlendem Effekt nach ca. sechs Jahren bereits eine Explantation des Stimulatorsystems erfolgt wäre. Alle Patienten unterzogen sich regelmäßigen Untersuchungen und Auslesungen der Stimulationsparameter in der Hochschulambulanz für Bewegungsstörungen. Subjektiv berichteten alle untersuchten Patienten über eine fortgesetzte Effektivität der STN-THS. Zusätzlich ist bei einem Vergleich der prä- und postoperativen Levodopaäquivalenzdosis auch nach der jahrelangen Stimulation (6,27 Jahre) eine deutliche, anhaltende, statistisch signifikante Medikamentenreduktion unter STN-THS zu beobachten. (s.o.) Dies deutet auf einen anhaltenden therapeutischen motorischen Effekt der STN-Stimulation hin. Patienten mit Verläufen, die auf ein atypisches Parkinsonsyndrom hinwiesen wurden nicht in die Studie eingeschlossen und nicht im STN stimuliert.

### **4.10 Stärken**

Die Stärken der vorliegenden Studie bestehen in den "Real life conditions" (lebensnahe Bedingungen). So versucht die Studie, ein breites Bild neurokognitiver Entwicklung unter chronischer THS- STN mittels konsekutiver Inklusion aller in einem langen Zeitraum von 10 Jahren an der Charité, Campus Virchow-Klinikum operierter und an die Hochschulambulanz für Bewegungsstörungen und die Arbeitsgruppe für tiefe Hirnstimulation angebundener IPS-Patienten darzustellen.

Des Weiteren ist die durchgeführte Testbatterie relativ umfangreich und das Screeninginstrument für die globalen kognitiven Funktionen mit der MDRS ein bewährtes Erfassungsmaß für kognitive Störungen bei IPS-Patienten. Die Anwendung der MDS-Kriterien für MCI und PD-D soll eine verbesserte wissenschaftliche Praxis gewährleisten.

### **4.11 Ausblick**

Zu der heterogenen Studienlage in Bezug auf die Darstellung und Erhebung der Risikofaktoren dementieller Entwicklung unter STN-THS tragen sicherlich die häufig wie in der vorliegenden Studie geringen Fallzahlen bei. Weiterhin führen unterschiedliche demographische Parameter wie das Alter und die Krankheitsdauer sowie der sehr unterschiedlich lange Beobachtungszeitraum zu einer erschwerten Vergleichbarkeit, die durch die heterogene Anwendung von neuropsychologischen Testungen und MCI/Demenz-Kriterien verstärkt wird.



## Diskussion

Natürliche tagesformabhängige oder bei IPS-Patienten durch Wirkfluktuationen beeinflusste Variationen oder untersucherabhängige Schwankungen können zusätzlich die Testergebnisse neuropsychologischer und psychiatrischer Untersuchungen beeinflussen.

Weitere große, randomisierte, prospektive kontrollierte Multicenter Studien sind vonnöten, um mittels breit angewandter, umfangreicher neuropsychologischer Tests, die z.B. jährlich an den Patienten nach STN-THS durchgeführt werden können, nähere Informationen zum Auftreten, zeitlicher Entwicklung und Aspekt kognitiver Defizite nach STN-Stimulation und im natürlichen IPS-Verlauf zu gewinnen.

International standardisierte Routinetestungen könnten die Qualität von Patientenbetreuung nach STN-THS gerade in Bezug auf Einflüsse der Kognition auf Lebensqualität und ADL verbessern und neurokognitive Therapien so zeitnaher eingeleitet werden. Auch die Forschung könnte von solchen standardisierten Tests - in Anbetracht der hohen Prävalenz der PD-D im Krankheitsverlauf auch bei Parkinsonpatienten ohne Stimulation- profitieren.

Der Notwendigkeit von Kontrollgruppen für Vergleiche zwischen THS und BMT könnte auch durch das Erstellung großer Datenbanken von Patienten mit aber auch insbesondere ohne THS begegnet werden.

Neurochirurgisch/neuropsychologische Studien zum Zusammenhang zwischen mikroskopisch-genauer Elektrodenlokalisation und neurokognitiven Symptomen sind ebenso wie Neuroimaging-Studien zu neuropsychologischen Defiziten u.a. zum besseren Verständnis von Mikroläsionen durch die STN-THS angezeigt.

Weiterhin ist die Erforschung genetischer Grundlagen neurodegenerativer Erkrankungen vielversprechend. Typische genetische Varianten, die mit einer Demenz bei Parkinson in Zusammenhang stehen, wurden bereits gefunden. Eine genetische Überlappung von PD-D und AD könnte sogenannte "kortikale" Profile dementieller Syndrome bei IPS, wie in der vorliegenden Studie, erklären.

Insgesamt sollte in Anbetracht der schwerwiegenden Beeinträchtigungen durch nicht motorische Symptome im Krankheitsverlauf bei IPS-Patienten ebenso wie die motorischen nicht-L-Dopa-responsiven Symptome alternative Therapieoptionen vorangetrieben werden. Standardisierte (metakognitive) Trainingsprogramme exekutiver Funktionen scheinen diesbezüglich vielversprechend zu sein und sowohl kognitive, als auch axial-motorische Symptome ebenso wie die ADL positiv zu beeinflussen.<sup>12,13</sup>

## **Zusammenfassung**

**Einleitung:** Das Ziel der vorliegenden Studie war es, das Langzeit-Outcome aller IPS Patienten (n=104), die sich zwischen 1996 und 2006 an einem Fachzentrum einer bilateralen STN-THS unterzogen, in Bezug auf Kognition, psychiatrische Symptome, Lebensqualität und die Motorik, sowie verschiedene Risikofaktoren (z.B. präoperatives MCI) für eine dementielle Entwicklung zu untersuchen.

**Methodik:** Von 79 Patienten, bei denen präoperative Untersuchungen vorlagen, konnten 37 Patienten (21 verstorben, 9 nicht kontaktierbar, 12 Patienten abgelehnt) mittels einer neuropsychologischen Testbatterie nachuntersucht werden. Die Testbatterie beinhaltete Untersuchungen zur globalen Kognition, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen sowie Langzeitgedächtnis. Begleitende Testverfahren prüften Lebensqualität, psychiatrische Symptome und motorische Funktionen.

Es erfolgte anhand der prä- und postoperativ erhobenen Daten die Einteilung in PD-D/PD-MCI (Demenz bzw. leichtes kognitives Defizit bei IPS) nach den Kriterien der Movement Disorders Society-Task Force (Litvan et al.), wobei eine Standardabweichung unterhalb der Normpopulation als defizitär galt.

Statistisch wurden nichtparametrische Gruppenvergleiche für verbundene und unverbundene Stichproben, Chi-Quadrat-Tests und Korrelationsanalysen, sowie eine logistische Regressionsanalyse angewandt.

**Ergebnisse:** Präoperativ wiesen 76% der eingeschlossenen Patienten (mittleres Alter 62, mittlere Krankheitsdauer 11 Jahre) ein PD-MCI auf, 24% waren kognitiv unauffällig. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach  $6,3 \pm 2,2$  Jahren chronischer bilateralen STN-THS zeigten jeweils 41% eine PD-D bzw. ein PD-MCI und 18% wiesen kein kognitives Defizit auf. Insgesamt zeigte sich eine signifikante Zunahme von Defiziten in 4 von 5 kognitiven Domänen und depressiven Symptomen sowie eine Reduktion der Lebensqualität und motorischen Funktion.

Die jährliche global-kognitive Veränderung betrug 1,6/140 Pkt. (1,1% der Mattis Dementia Rating Scale) und betraf hauptsächlich sprachliche und exekutive Funktionen (semantische/phonemische Wortflüssigkeit) sowie Gedächtnisfunktionen, während die Aufmerksamkeitsfunktionen teilweise erhalten blieben (insbesondere das Arbeitsgedächtnis) und teilweise ebenfalls zurückgingen. Mnestik-Defizite bei Baseline unterschieden Patienten mit und ohne PD-D bei Follow-Up.

Dabei korrelierte die Erkrankungsdauer, nicht das Alter mit der postoperativen Einschränkung kognitiver Funktionen. Es gab einen Trend zu einer Vergesellschaftung eines präoperativen PD-MCI mit einer Demenz bei Follow-Up.

Eine Reduktion der krankheitsspezifischen Lebensqualität korrelierte mit verstärkten axial-motorischen Symptomen.

**Zusammenfassung:** Obgleich das Fehlen einer Kontrollgruppe bei der vorliegenden Studie abschließende Schlussfolgerungen erschwert, sprechen die Ergebnisse ähnlich wie die vergleichbarer Langzeit-Studien am ehesten gegen einen krankheitsmodifizierenden Effekt der STN-THS. Das Fortschreiten kognitiver Defizite, Sterblichkeit und Progression motorischer Symptome scheinen sich insgesamt im Rahmen des natürlichen Erkrankungsverlaufs zu befinden.

**Literaturverzeichnis**

1. Eggert K, Oertel WH, Reichmann H. Parkinsonsyndrome- Diagnostik und Therapie. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Vol 5. Stuttgart, Germany: Hans- Christoph Diener, Christian Weimar, Thieme Verlag; 2012.
2. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):16-34.
3. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-236; discussion 222.
4. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2000;247 Suppl 2:II3-10.
5. Lee HM, Koh SB. Many Faces of Parkinson's Disease: Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2015;8(2):92-97.
6. Neisser U. *Kognitive Psychologie*. Stuttgart: Klett Verlag; 1974.
7. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord*. 2000;15(6):1112-1118.
8. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Caregiver-burden in parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(1):35-41.
9. Aarsland D, Brønne K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(1):36-42.
10. Müller S-V. Diagnostik und Therapie von exekutiven Dysfunktionen bei neurologischen Erkrankungen. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2012:2.
11. Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*. 1982(17):281-297.
12. Dawson DR, Gaya A, Hunt A, Levine B, Lemsky C, Polatajko HJ. Using the cognitive orientation to occupational performance (CO-OP) with adults with executive dysfunction following traumatic brain injury. *Can J Occup Ther*. 2009;76(2):115-127.
13. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol*. 2013;7(2):193-224.
14. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*. 1988;111 ( Pt 2):299-321.
15. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):18-22.
16. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*. 1991;114 ( Pt 5):2095-2122.

17. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(12):1689-1707; quiz 1837.
18. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain.* 2004;127(Pt 3):550-560.
19. Litvan I, Mohr E, Williams J, Gomez C, Chase TN. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(1):25-29.
20. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(9):1215-1220.
21. Cahn-Weiner DA, Grace J, Ott BR, Fernandez HH, Friedman JH. Cognitive and behavioral features discriminate between Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2002;15(2):79-87.
22. Downes JJ, Sharp HM, Costall BM, Sagar HJ, Howe J. Alternating fluency in Parkinson's disease. An evaluation of the attentional control theory of cognitive impairment. *Brain.* 1993;116 ( Pt 4):887-902.
23. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol.* 2006;253(2):242-247.
24. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357-381.
25. Altmann LJ, Troche MS. High-level language production in Parkinson's disease: a review. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:238956.
26. Whiteside DM, Kealey T, Semla M, et al. Verbal Fluency: Language or Executive Function Measure? *Appl Neuropsychol Adult.* 2016;23(1):29-34.
27. Schmidtke K, Wallesch CW. Neuropsychologische Syndrome. In: *Neurologie compact.* Vol 6. Stuttgart- New York: Hufschmidt, A. Lücking, C. H. Rauer, S.; 2013:8.
28. Fougnie D. The relationship between attention and working memory. In: JOhansen NB, ed. *New research on short-term memory.* Nova Science Publishers; 2008:1-2.
29. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol.* 2008;64 Suppl 2:S81-92.
30. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, et al. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology.* 2002;59(11):1714-1720.
31. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord.* 2004;19(1):60-67.

32. Bronnick K, Emre M, Lane R, Tekin S, Aarsland D. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(10):1064-1068.
33. Rowe J, Stephan KE, Friston K, Frackowiak R, Lees A, Passingham R. Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain*. 2002;125(Pt 2):276-289.
34. van Schouwenburg MR, den Ouden HE, Cools R. The human basal ganglia modulate frontal-posterior connectivity during attention shifting. *J Neurosci*. 2010;30(29):9910-9918.
35. Allcock LM, Rowan EN, Steen IN, Wesnes K, Kenny RA, Burn DJ. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(2):110-115.
36. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*. 1993;50(4):374-379.
37. Higginson CI, Wheelock VL, Carroll KE, Sigvardt KA. Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005;27(4):516-528.
38. Cohen NJ, Eichenbaum H. Memory, Amnesia and the Hippocampal System <div data-angle="0" data-canvas-width="34.39174933333333" data-font-name="g\_font\_3" style="position: absolute; left: 539.149px; top: 286.799px; font-size: 10.6267px; font-family: serif; transform: rotate(0deg) scale(1.09878, 1); transform-origin: 0% 0% 0px;">System<div data-angle="0" data-canvas-width="145.7482994" data-font-name="g\_font\_1" style="position: absolute; left: 573.543px; top: 286.799px; font-size: 10.6267px; font-family: serif; transform: rotate(0deg) scale(1.13999, 1); transform-origin: 0% 0% 0px;">. Cambridge, MA: MIT Press. *Cambridge, MA: MIT Press*. 1993.
39. Clark RE, Zola SM, Squire LR. Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. *J Neurosci*. 2000;20(23):8853-8860.
40. Zola SM, Squire LR, Teng E, Stefanacci L, Buffalo EA, Clark RE. Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *J Neurosci*. 2000;20(1):451-463.
41. Knowlton B, Mangels J, Squire L. Neostriatal habit learning system in humans. In. *Science*1996:1399-1402.
42. Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR. Changes in behavior-related neuronal activity in the striatum during learning. *Trends Neurosci*. 2003;26(6):321-328.
43. Degonda N, Mondadori CR, Bosshardt S, et al. Implicit associative learning engages the hippocampus and interacts with explicit associative learning. *Neuron*. 2005;46(3):505-520.
44. Destrebecqz A, Peigneux P, Laureys S, et al. Cerebral correlates of explicit sequence learning. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003;16(3):391-398.
45. Mervis CB, Robinson BF, Pani JR. Visuospatial construction. *Am J Hum Genet*. 1999;65(5):1222-1229.
46. Biesbroek JM, van Zandvoort MJ, Kuijf HJ, et al. The anatomy of visuospatial construction revealed by lesion-symptom mapping. *Neuropsychologia*. 2014;62:68-76.

47. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2509-2518.
48. Seichepine DR, Nearing S, Davidsdottir S, Reynolds GO, Cronin-Golomb A. Side and type of initial motor symptom influences visuospatial functioning in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(1):75-83.
49. Caproni S, Muti M, Di Renzo A, et al. Subclinical visuospatial impairment in Parkinson's disease: the role of Basal Ganglia and limbic system. *Front Neurol*. 2014;5:152.
50. Liu L, Luo XG, Dy CL, et al. Characteristics of language impairment in Parkinson's disease and its influencing factors. *Transl Neurodegener*. 2015;4(1):2.
51. Illes J, Metter EJ, Hanson WR, Iritani S. Language production in Parkinson's disease: acoustic and linguistic considerations. *Brain Lang*. 1988;33(1):146-160.
52. Illes J. Neurolinguistic features of spontaneous language production dissociate three forms of neurodegenerative disease: Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's. *Brain Lang*. 1989;37(4):628-642.
53. Small JA, Lyons K, Kemper S. Grammatical abilities in Parkinson's disease: evidence from written sentences. *Neuropsychologia*. 1997;35(12):1571-1576.
54. Murray LL, Lenz LP. Productive syntax abilities in Huntington's and Parkinson's diseases. *Brain Cogn*. 2001;46(1-2):213-219.
55. Macoir J, Fossard M, Mérette C, Langlois M, Chantal S, Auclair-Ouellet N. The role of basal ganglia in language production: evidence from Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2013;3(3):393-397.
56. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):183-189; quiz 313.
57. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011;26(10):1814-1824.
58. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349-356.
59. Aarsland D, Brønnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(4):371-378.
60. Hobson P, Meara J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015.
61. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(10):1255-1263.
62. Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet*. 1984;2(8414):1262-1265.

## Literaturverzeichnis

63. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003;60(3):387-392.
64. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837-844.
65. Reid WG, Hely MA, Morris JG, Loy C, Halliday GM. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(9):1033-1037.
66. Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1995;52(7):695-701.
67. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001;56(6):730-736.
68. Dubois B, Pillon B, Sternic N, Lhermitte F, Agid Y. Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology*. 1990;40(1):38-41.
69. Aarsland D, Kvaløy JT, Andersen K, et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol*. 2007;254(1):38-45.
70. Levy G, Schupf N, Tang MX, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;51(6):722-729.
71. Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*. 2014;83(14):1253-1260.
72. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007;22(16):2314-2324.
73. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
74. Braak H, Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(20):1916-1925.
75. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*. 2005;65(11):1716-1722.
76. Yelnik J, Percheron G. Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience*. 1979;4(11):1717-1743.
77. Kemp JM, Powell TP. The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1971;262(845):441-457.
78. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *J Psychosom Res*. 1998;44(6):627-628.
79. Joel D, Weiner I. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience*. 1994;63(2):363-379.

80. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;31(2-3):236-250.
81. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 Suppl 3:S237-240.
82. Galvan A, Devergnas A, Wichmann T. Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the parkinsonian state. *Front Neuroanat.* 2015;9:5.
83. Seger CA. The basal ganglia in human learning. *Neuroscientist.* 2006;12(4):285-290.
84. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex.* 2000;10(3):295-307.
85. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res.* 2002;53(2):647-654.
86. Volkmann J. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl 3:S462-465.
87. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J, et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(8):1154-1161.
88. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol.* 2011;68(12):1550-1556.
89. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(1):63-73.
90. Nazzaro JM, Pahwa R, Lyons KE. The impact of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(8):606-609.
91. Borgohain R, Kandadai RM, Jabeen A, Kannikannan MA. Nonmotor outcomes in Parkinson's disease: is deep brain stimulation better than dopamine replacement therapy? *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(1):23-41.
92. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2005;62(4):554-560.
93. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012.
94. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(22):2077-2091.
95. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-622.
96. Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:119-125.



97. Volkmann J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol.* 2004;21(1):6-17.
98. Alvarez L, Macias R, Lopez G, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain.* 2005;128(Pt 3):570-583.
99. Benabid AL, Benazzous A, Pollak P. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S73-74.
100. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* 1990;249(4975):1436-1438.
101. Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol.* 2001;85(4):1351-1356.
102. McIntyre CC, Grill WM. Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields. *Biophys J.* 1999;76(2):878-888.
103. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(6):1239-1248.
104. Anderson ME, Postupna N, Ruffo M. Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *J Neurophysiol.* 2003;89(2):1150-1160.
105. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci.* 2003;23(5):1916-1923.
106. Montgomery EB, Gale JT, Huang H. Methods for isolating extracellular action potentials and removing stimulus artifacts from microelectrode recordings of neurons requiring minimal operator intervention. *J Neurosci Methods.* 2005;144(1):107-125.
107. Montgomery EB, Gale JT. Mechanisms of action of deep brain stimulation(DBS). *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):388-407.
108. Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology.* 2006;66(12):1830-1836.
109. Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, et al. Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Mov Disord.* 2009;24(11):1621-1628.
110. York MK, Dulay M, Macias A, et al. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(7):789-795.
111. 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):605-614.

112. Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(2):115-118.
113. Williams AE, Arzola GM, Strutt AM, Simpson R, Jankovic J, York MK. Cognitive outcome and reliable change indices two years following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(5):321-327.
114. Daniels C, Krack P, Volkmann J, et al. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(11):1583-1589.
115. Zangaglia R, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinforiani E, Pacchetti C. Deep brain stimulation and cognition in Parkinson's disease: an eight-year follow-up study. *Mov Disord.* 2012;27(9):1192-1194.
116. Morrison CE, Borod JC, Perrine K, et al. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004;19(2):165-181.
117. Merola A, Rizzi L, Artusi CA, et al. Subthalamic deep brain stimulation: clinical and neuropsychological outcomes in mild cognitive impaired parkinsonian patients. *J Neurol.* 2014;261(9):1745-1751.
118. Aybek S, Gronchi-Perrin A, Berney A, et al. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(7):974-981.
119. Kim HJ, Jeon BS, Paek SH, et al. Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2014.
120. 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):2664-2676.
121. 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.
122. Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, et al. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol.* 2011;258(4):579-585.
123. Strutt AM, Simpson R, Jankovic J, York MK. Changes in cognitive-emotional and physiological symptoms of depression following STN-DBS for the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012;19(1):121-127.
124. 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):136-144.
125. Kirsch-Darrow L, Marsiske M, Okun MS, Bauer R, Bowers D. Apathy and depression: separate factors in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17(6):1058-1066.

126. Kirsch-Darrow L, Zahodne LB, Marsiske M, Okun MS, Foote KD, Bowers D. The trajectory of apathy after deep brain stimulation: from pre-surgery to 6 months post-surgery in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(3):182-188.
127. 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):1113-1118.
128. Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(12):1640-1644.
129. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):581-591.
130. 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.
131. Witt K, Daniels C, Krack P, et al. Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2011;310(1-2):261-266.
132. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord.* 1999;14(4):572-584.
133. Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S MC, and Goldstein M., ed. *Recent Developments in Parkinson's Disease.* Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987:153-163.
134. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-442.
135. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In. *Geriatric psychiatry.* L. Bellack & T.E. Karasu ed. New York: Grune&Stratton; 1976:77-121.
136. Mattis S. Dementia Rating Scale professional manual. In. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.; 1988.
137. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(11):1546-1550.
138. Turner TH, Hinson V. Mattis Dementia Rating Scale cutoffs are inadequate for detecting dementia in Parkinson's disease. *Appl Neuropsychol Adult.* 2013;20(1):61-65.
139. Villeneuve S, Rodrigues-Brazète J, Joncas S, Postuma RB, Latreille V, Gagnon JF. Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(3):210-217.
140. Pirogovsky E, Schiehser DM, Litvan I, et al. The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(6):627-631.
141. Lehl S, Merz J, Erzigkeit H, Galster V. [MWT-A--a repeatable intelligence short-test, fairly independent from psycho-mental disorders]. *Nervenarzt.* 1974;45(7):364-369.

142. Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale. In: The Psychological Corp Publication; 1955.
143. Wechsler D. WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised: Manual. In: Harcourt Brace Jovanovich; 1987.
144. Reitan R. Trail Making Test: Manual for administration, scoring and interpretation. In: Indianapolis 1956.
145. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. In: *Arch Clin Neuropsychol*. Vol 19. United States 2004:203-214.
146. Bäumler G. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop. Handanweisung. In: Göttingen, Toronto, Zürich: Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hogrefe; 1985.
147. Stroop JR. Studies in Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935(18):643-662.
148. Brickenkamp R. *Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests*. Vol 3: Hogrefe Verlag; 2002.
149. Helmstaedter C, Durwen HF. [The Verbal Learning and Retention Test. A useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1990;141(1):21-30.
150. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Merk- und Lernfähigkeitstest: VLMT, Manual. In: Weinheim: Beltz-Test; 2001.
151. Speer P, Wersching H, Bruchmann S, et al. Age- and gender-adjusted normative data for the German version of Rey's Auditory Verbal Learning Test from healthy subjects aged between 50 and 70 years. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2014;36(1):32-42.
152. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):641-652.
153. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange W. Regensburger Wortflüssigkeits- Test (RWT). In: Göttingen: Hogrefe Verlag; 2000.
154. Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(4):608-622.
155. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997;26(5):353-357.
156. Ellert U, Kurth B-M. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*: © Springer Medizin Verlag; 2004:1027-1032.
157. Steyer R. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung. In: Schwenkmezger P, Eid M, eds. Hogrefe Verlag für Psychologie 1997.

158. BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
159. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389.
160. Bech P, Rafaelsen OJ, Kramp P, Bolwig TG. The mania rating scale: scale construction and inter-observer agreement. *Neuropharmacology*. 1978;17(6):430-431.
161. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-897.
162. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry*. 1995;167(1):99-103.
163. Franz M, Lemke MR, Meyer T, Ulferts J, Puhl P, Snaith RP. [German version of the Snaith-Hamilton-Pleasure Scale (SHAPS-D). Anhedonia in schizophrenic and depressive patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1998;66(9):407-413.
164. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*. 1962;10:799-812.
165. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):578-588.
166. Broeders M, de Bie RM, Velseboer DC, Speelman JD, Muslimovic D, Schmand B. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2013;81(4):346-352.
167. Balzer-Geldsetzer M, Costa AS, Kronenbürger M, et al. Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK). *Neuroepidemiology*. 2011;37(3-4):168-176.
168. Borden A, Wallon D, Lefaucheur R, et al. Does early verbal fluency decline after STN implantation predict long-term cognitive outcome after STN-DBS in Parkinson's disease? *J Neurol Sci*. 2014;346(1-2):299-302.
169. Broeders M, Velseboer DC, de Bie R, et al. Cognitive change in newly-diagnosed patients with Parkinson's disease: a 5-year follow-up study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2013;19(6):695-708.
170. Yaguez L, Costello A, Moriarty J, et al. Cognitive predictors of cognitive change following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2014;21(3):445-450.
171. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006;253 Suppl 7:VII2-6.
172. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):308-312.
173. Floden D, Busch RM, Cooper SE, Kubu CS, Machado AG. Global cognitive scores do not predict outcome after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2015;30(9):1279-1283.

## Literaturverzeichnis

174. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ, Group CS. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(23):2241-2247.
175. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(5):265-272.
176. Brown RG, Fernie BA. Metacognitions, anxiety, and distress related to motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Psychosom Res*. 2015;78(2):143-148.
177. Fernie BA, Spada MM, Ray Chaudhuri K, Klingelhoefer L, Brown RG. Thinking about motor fluctuations: An examination of metacognitions in Parkinson's disease. *J Psychosom Res*. 2015;79(6):669-673.
178. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):121-134.
179. Oswald WD, Fleischmann UM. Nürnberger-Alters-Inventar (NAI). In. *Testinventar & NAI-Testmanual und Textband*. Vol 1. Göttingen: Hogrefe; 1982.
180. Volz-Sidiropoulou E, Poll E, Forkmann T, Gauggel S. Erweiterte Altersnormen zum Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). *Klin Diagnostik u Evaluation*. 2010(3):226-243.
181. Luck T, Lupp M, Briel S, et al. Mild cognitive impairment: incidence and risk factors: results of the leipzig longitudinal study of the aged. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(10):1903-1910.
182. Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, et al. The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology*. 1994;44(5):964-966.

Ehrenerklärung

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Langzeit-Outcome von Parkinson-Patienten mit chronischer bilateraler tiefer Hirnstimulation im Ncl. subthalamicus in Bezug auf Kognition, Motorik, Lebensqualität und Affekt.

in der Universitätsklinik für Neurologie

mit Unterstützung durch Prof. Dr. Andreas Kupsch

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

## Darstellung des Bildungsweges

### Persönliche Daten

Name: Lisa Brigitte Calmbach  
Anschrift: Hermannstraße 144  
12051 Berlin  
E-Mail: [lisa.calmbach@gmail.com](mailto:lisa.calmbach@gmail.com)  
Telefon (mobil): 00491799980032  
Geburtsdatum und -ort: 25.08.1985 in Berlin  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Ausbildung

Seit Mai 2016 Ausbildung tiefenpsychologische  
Psychotherapie- Berliner Modell  
Facharztausbildung Psychiatrie  
und Psychotherapie

Seit Januar 2013

### Arbeitserfahrung

ab 01.05.2019

Ab 01.05.2019  
Weiterbildungsassistentin Praxis  
Frau Dr. Bast (Fachärztin für  
Neurologie,  
Psychiatrie, Psychotherapie)  
Erkstraße 3, 12043 Berlin

In Elternzeit

18.01.2018 – 31.04.2019

Assistenzärztin für Psychiatrie  
und Psychotherapie in den  
Kliniken im Theodor Wenzel  
Werk  
(Mutterschutz ab 01.12.2017)

01.06.2015 bis 31.05.2018

Assistenzärztin für Neurologie in  
der Fachklinik für  
Bewegungsstörungen, Beelitz-  
Heilstätten

01.01.2013 bis 31.12.2014



**Studium und Praktika**

Oktober 2005- Juni 2012

Studium der Humanmedizin an  
der Charité- Universitätsmedizin  
Berlin, Universitätsklinik  
Córdoba, Spanien und  
Universitätsklinikum Havanna,  
Cuba

Abschluss: August 2007 erstes  
Staatsexamen, Juni 2012 Zweites  
Staatsexamen

**Schulische Ausbildung**

1996 bis 2005

Max-Planck-Gymnasium in  
Karlsruhe, Abitur 2005

**Auslandserfahrungen**

Auslandssemester

Wintersemester 2008/09 und  
Sommersemester 2009:  
ERASMUS in Spanien, Cordoba

Auslandspraktika

PJ-Tertial Chirurgie 02/11-06/11  
in der Facultad Calixto Garcia,  
Havanna, Kuba

**Sprachkenntnisse**

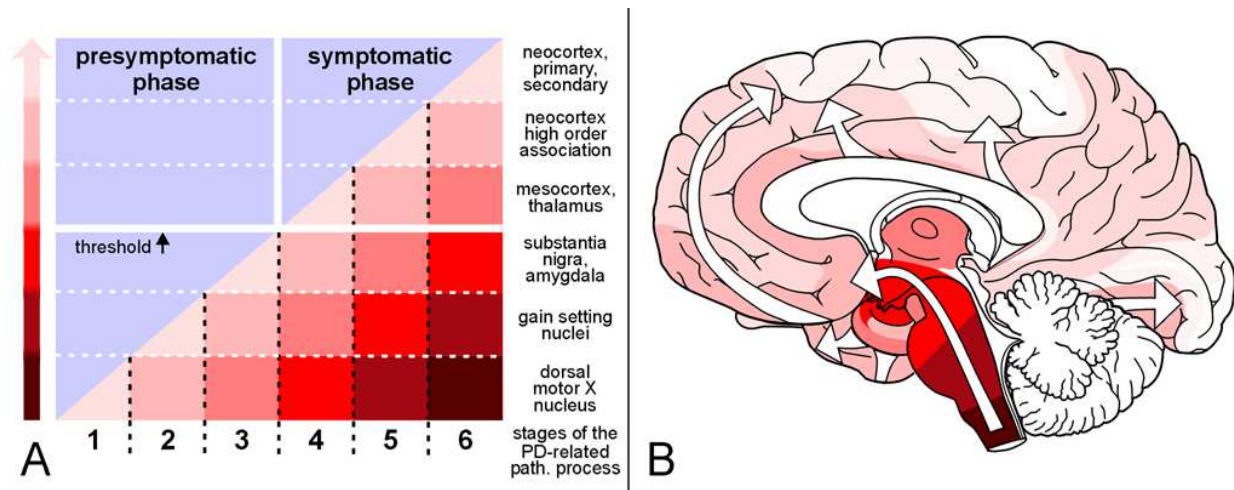
Spanisch und Englisch fließend  
in Schrift und Sprache,  
Französisch Grundkenntnisse

Magdeburg, den 09.04.2019

Lisa Calmbach

## Anhang

Abbildung 1



A, B: Präsymptomatische und symptomatische Phasen der Parkinsonerkrankung.

"A: Die symptomatische Phase ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Lewy-Körperchen in den Gehirnen asymptotischer Personen. In der symptomatischen Phase ist die individuelle "threshold" (=Reizschwelle, schwarzer Pfeil) überschritten. Die zunehmende Steigung und Ausprägung der farbigen Areale unter der Diagonalen ist ein Indikator für die zunehmende Schwere der Pathologie in vulnerablen Regionen des Gehirns (rechts). Die Schwere der Pathologie ist durch dunklere Schattierungen des farbigen Pfeils links gekennzeichnet.

B: Das Diagramm zeigt den aufsteigenden pathologischen Prozess (weiße Pfeile). Die Intensität der Schattierung entspricht der in A." aus<sup>178</sup>.

Tabelle 2: Testbatterie

Funktionsbereich	Tests	Dauer
Aufklärung	Mündliche und schriftliche Einverständniserklärung	10 min
Erhebung allgemeiner Daten Selbsteinschätzung	Klinisches Interview	5-15 min
Motorische Evaluation im Med-ON ON Stim-ON	UPDRS III- Motor Score Hoehn und Yahr Skala	5 min
Prämotorisches Intelligenzniveau	MWT-A/B	5-15 min

Globale kognitive Funktionen	Mattis Dementia Rating Sale	15-20 min
Aufmerksamkeit	Trailmaking A Stroop Farbwörter lesen Stroop Farbstriche erkennen	10 min
Arbeitsgedächtnis	Zahlenspanne VW und RW	5 min
Langzeitgedächtnis	RAVLT Wortlistenlernen RAVLT Abruf RAVLT Verzögerter Abruf RAVLT Wiedererkennen	15 min
Exekutive Funktionen	Trailmaking B Stroop Interferenz	10 min
Sprache	Phonemische Wortflüssigkeit Semantische Wortflüssigkeit	10 min
Fremdevaluation: Affekt	MADRS BMRS	15 min
Psychiatrische Symptome	BPRS	
Selbstevaluation	Neuropsychologische Tests	Keine Zeitangabe

Tabelle 3: Überblick über verwendete Normwerte der einzelnen neuropsychologischen Tests

Test	Autor
Zahlenspanne	143
Trailmaking Test	145
Wortflüssigkeit: Tiere, Lebensmittel, S,K,P	153
FWIT Stroop	146
FWT Stroop	179

VLMT/AVLT dt. Version	151
	180
CERAD Wortlistenlernen	181
MDRS	182

Tabelle 6: Übersicht über präoperativ durchgeführte, relevante kogn. Tests jedes Patienten mit Prozentrang (PR≤16- rote Farbe; PR>16: grüne Farbe). Einteilung: 1=Kogn. unauffällig; 2=PD-MCI

Pat	Glob Pktz	Ko Pktz	Aufmerksamkeit			Gedächtnis			Exek. Fkt.		Sprach		Eintlg
			PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	
			TMT -A	DS VW	DS RW	WL Tot.	WL Abr.	WL Rec.	TMT -B	FWI	WF Phon	WF Sem	
1	30/30	1/1	-	-	-	<5	-	<5	-	-	-	12	2
2	52/55	-	<10	48	12	15	-	<5	<10	-	16-25	68	2
3	132/140	6/6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
4	135/140	6/6	60	77	12	10	25-30	>70	30-40	53,98	50-75	>99	2
5	138/140	6/6	40	77	80	35	5	40-50	80-90	-	19	44	1
6	137/140	6/6	40-50	88	13	25	50	>80	70	88-91	75-84	>98	1
7	-	-	10-20	2-20	12	-	-	-	60-70	-	-	-	2
8	138/140	6/6	-	2-20	2-12	35-40	-	45-65	-	72,57	6	44	2
9	138/140	6/6	-	-	-	-	-	-	-	-	>90	91	1
10	136/140	6/6	-	-	-	-	-	-	-	-	25	26	1
11	136/140	6/6	10-20	2	2	35	20-30	-	70-80	56-64	>90	96	2
12	137/140	6/6	<10	53	53	60	50	65-75	<10	78,81	10	80	2
13	136/140	6/6	-	2-20	2-12	<5	<5	-	-	4-5	1	68	2
14	140/140	6/6	20	76	78	80	55-65	-	60-70	36-44	25-50	>98	1
15	140/140	6/6	10-20	67	12	70	75-80	-	60-70	65,54	16	>99	2

16	131/140	6/6	-	-	-	15	20	20-30	-	-	-	11	2
17	131/140	6/6	<10	53	13	<5	5	45-60	-	6-8	75-84	60	2
18	140/140	6/6	50-60	13	2	15	35-50	>65	<10	5,48	50	73	2
19	140/140	6/6	10-20	67	12	45	55-60	45-65	60-70	21,19	25-50	91	2
20	140/140	6/6	10-20	76	53	10	25-30	45-60	-	8,08	-	80	2
21	135/140	6/6	-	98	67	40	30	-	-	-	16-25	28	1
22	138/140	6/6	<10	76	53	30	20-25	45-65	10-20	27,43	25	80	1
23	134/140	6/6	10-20	34	<2	35	<5	40-50	<10	21,19	16	43	2
24	134/140	6/6	<10	67	38	55	50	45-60	<10	27,43	75	89	2
25	133/140	6/6	<10	2	2	<5	<5	10	-	-	25	69	2
26	136/140	6/6	<10	15	5	70	70-75	45-60	<10	-	-	85	2
27	140/140	6/6	<10	28	27	15	30-35	5	30-40	24,2	50-75	>98	2
28	139/140	6/6	-	-	-	93	90	>95	-	-	-	>99	1
29	30/30	1/1	-	2-20	2-12	15	15	>70	-	-	-	34	2
30	138/140	6/6	-	48	38	84	43	95	-	21,19	-	58	1
31	130/140	6/6	<10	15	27	60	71	-	<10	13,57	25-50	60	2
32	140/140	6/6	-	77	38	10	5	35-60	-	42,07	84-90	58	2
33	-	-	-	20	38	<5	<5	<5	-	-	-	52	2
34	134/140	6/6	-	2-20	-12	5	<5	-	-	-	7	28	2
35	136/140	6/6	-	2	13	60	>85	-	-	20-26	22	5	2
36	130/140	6/6	-	-	-	-	-	-	-	9-13	<10	48	2
37	140/140	6/6	10-20	69	34	<5	10	-	70-80	57,93	95	77	2

Abkürzungen: TMT-A/B: Trailmaking Test A/B, DS VW/RW: Zahlenspanne vorwärts/rückwärts, WL Tot./Abr./Rec.: Wortliste Total/ Verz. Abruf/ Recognition, FWI: Stroop Interferenz Test, WF Phon/Sem: Wortflüssigkeit phonemisch/ semantisch. - "Global" (modifMDRS, MMST, Sidam/Sisco) und "Ko" (Konstruktion aus mMDRS oder MMST) sind wegen fehlender Normwerte als Punktzahl/Gesamtpunktzahl zur Orientierung angegeben.

Tabelle 9: Gruppenvergleich der Patienten mit unauffälliger Kognition (PD-NC) bzw. leichtem kognitiven Defizit (PD-MCI) bei Baseline

Test	N	PD-NC MiWe±StAbw	N	PD-MCI MiWe±StAbw	p
<b>Globale Kognition</b>					
MDRS Gesamt /140	9	137,7 ±1,5	23	135,8±3,5	0,203
MDRS Gedächtnis /21	9	20,8 ±0,4	23	19,4 ±1,8	<b>0,038</b>
MDRS Aufmerksamkeit / 37	9	36,1 ±0,9	23	35,9 ±1,2	0,805
MDRS Initiation&Pers. /37	9	36,0 ±1,4	23	35,8 ±2,3	0,674
MDRS Konstruktion /6	9	6,0 ±0	23	6,0 ±0	1,0
MDRS Konzeptbildung/39	9	38,8 ±0,4	23	38,7 ±0,8	0,931
<b>Sprache</b>					
"FAS"	5	34,4 ±9,6	12	41,5 ±12,0	0,268
"SupTierMöb"	4	65,0 ±16,9	11	59,4 ±7,6	0,694
Supermarkt	9	23,8 ±6,6	22	22,4 ±5,3	0,710
"F"	5	11,6 ±3,8	15	12,9 ±4,3	0,692
<b>Prämorbide verbale Intelligenz</b>					
MWT-B	7	32,9 ±2,0	22	27,7 ±5,8	<b>0,008</b>
<b>Kurz- und Langzeitgedächtnis</b>					
RAVLT total (Items 1 bis 5)	5	49,6 ±5,5	24	45,4 ±8,8	0,370
Verzögerter Abruf/15	5	9,0 ±1,9	21	8,7 ±3,2	0,719
Wiedererkennen/15	3	14,0 ±1,0	21	12,1 ±3,3	0,258

### Exekutive Funktionen

Trailmaiking B (Sekunden)	4	89,3 ±48,7	14	101,1 ±44,4	0,595
Trail B minus Trail A (Sek.)	4	40,8 ±31,0	14	50,1 ±32,4	0,671

### Arbeitsgedächtnis

Zahlenspanne vorwärts	6	8,7 ±1,4	24	6,5 ±1,5	<b>0,008</b>
Zahlenspanne rückwärts	6	6,3 ±1,4	24	4,7 ±1,0	<b>0,008</b>

### Aufmerksamkeit

Trailmaking A (Sekunden)	4	48,5 ±17,8	17	53,7 ±17,2	0,530
--------------------------	---	------------	----	------------	-------

Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben mit MiWe, StAbw und p-Werten (asymptotische, zweiseitige Signifikanz). Bei der MDRS handelt es sich um die modifizierte MDRS (s.o.): die maximal erreichbare Punktzahl betrug 140.

Tabelle 10: Übersicht über postoperativ durchgeführte, relevante kognitive Tests jedes Patienten mit Prozenträngen (PR≤16= rote Farbe; PR>16= grüne Farbe). Einteilung: 1= Kognitiv unauffällig; 2= PD-MCI; 3= PD-Demenz

	Glob Pktz	Glob PR	Ko Pktz	Aufmerksamkeit PR			Gedächtnis PR			Exek. Fkt. PR	Spra PR	Ein tlg		
Pat	MD RS 144	MD RS PR	Ko/6	TMT -A	DS VW	DS RW	WL Tot.	WL Abr.	WL Rec.	TMT -B	FWI	WF Phon	WF Sem	
1	114	<2	6	<10	98	13	<5	<5	<5	-	-	-	6	3
2	104	<2	2	<10	76	2	<5	<5	10-15	<10	-	<10	11	3
3	105	<2	6	<10	28	2	<5	<5	20	-	-	-	<2	3
4	133	<2	6	30-40	95	53	<5	25-30	25	<10	4,95	10	37	3
5	61	<2	0	-	<5	2	-	-	-	-	-	-	<2	3
6	142	>16	6	>90	95	13	30	55-65	>80	50-60	51,99	50-75	81	1

7	141	>16	6	40	76	27	10	10-20	45-60	<10	-	50-75	12	2
8	136	>16	6	<10	5	5	<5	20-25	>70	20-30	13,57	10-16	48	2
9	135	2-16	6	30-40	88	27	5	15	30-40	<10	43,46	84	50	2
10	130	<2	6	<10	67	38	<5	<5	40-50	<10	13,57	<10	4	3
11	142	>16	6	30-40	48	2-12	<5	<5	>65	30-40	34,46	50	46	2
12	141	>16	6	20	53	2	45	-	-	<10	-	-	88	2
13	129	<2	3	-	28	<2	-	-	-	-	-	-	37	3
14	140	>16	6	<10	76	53	5	<5	25	<10	21,19	25-50	50	2
15	114	<2	6	<10	88	13	10	5	45-60	-	<0,13	16-25	37	3
16	144	>16	6	<10	77	38	<5	20	10- 15	<10	19,77	10	34	2
17	136	>16	6	10-20	76	13	<5	-	-	60-70	19,77	50	50	2
18	140	16	6	20-30	88	2	5	70-80	>65	70	34,46	75-84	45	2
19	144	>16	6	>90	53	53	75	>85	>70	>90	88,49	90	>98	1
20	134	<2	6	<10	95	28	<5	10-20	30-40	<10	-	<10	15	3
21	138	<2	6	<10	>98	88	55	55-65	65-75	10-20	-	<10	3	2
22	138	2-16	6	30	95	13	80	-	-	90	61,79	50	50	1
23	137	<2	6	20-30	20	<7	<5	<5	55-65	80	42,07	<10	21	2
24	124	<2	6	<10	53	27	<5	<5	30-40	<10	-	<10	5	3
25	44	<2	0	-	2	<7	-	-	-	-	-	-	<1	3
26	144	>16	6	70-80	76	78	75	80-85	>80	30-40	61,79	50	88	1
27	140	>16	6	<10	88	13	<5	<5	<5	<10	21,19	25-50	82	2
28	144	>16	6	70	95	<93	55	70-75	>80	80-90	70,88	75	>98	1
29	143	>16	6	<10	76	78	15	20-25	45-65	<10	-	-	61	2
30	143	>16	6	<10	98	27	60	35-45	65-75	<10	61,79	50	79	1
31	142	>16	6	10-20	28	27	<5	-	-	20-30	13,57	25-50	69	2
32	144	>16	6	10-20	<98	67	45	20-25	20-25	60-70	72,57	84	97	1
33	132	<2	6	-	88	38	<5	-	-	-	9,68	<10	5	3



34	134,5	<2	6	<10	28	13	<5	<5	25	<10	-	<10	12	3
35	123	<2	6	<10	20	12	<5	5	35	-	-	<10	2	3
36	121,5	<2	6	-	53	27	-	-	-	-	-	-	<2	3
37	137,5	2-16	6	20-30	67	38	<5	<8	15	>90	53,98	71	12	2

Abkürzungen: TMT-A/B: Trailmaking Test A/B, DS VW/RW: Zahlenspanne vorwärts/rückwärts, WL Tot./Abr./Rec.: Wortliste Total/ Verz. Abruf/ Recognition, FWI: Stroop Interferenz Test, WF Phon/Sem: Wortflüssigkeit phonemisch/ semantisch. - "Global" (modifMDRS). "Ko" (Konstruktion aus mMDRS) sind wegen fehlender Normwerte als Punktzahl/Gesamtpunktzahl zur Orientierung angegeben.

Tabelle 22: Korrelationsanalyse Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis bei Baseline (THS) der Patienten und Testdifferenzen pro Jahr THS.

Change/JahrTHS	TMT-A			Zahlenspanne rückwärts		
	N	r	p	N	r	p
Globale Kognition						
MDRS Gesamt	19	-0,063	0,797	26	0,246	0,226
MDRS Gedächtnis	19	0,021	0,932	26	-0,114	0,580
MDRS Aufmerksamkeit	19	-0,208	0,392	26	-0,219	0,282
MDRS Initiation & Pers.	19	0,061	0,805	26	-0,274	0,175
MDRS Konzeptbildung	19	0,217	0,372	26	0,044	0,832
Sprache						
"Sup."	20	0,000	1,000	26	-0,193	0,344
"Tiere"	15	-0,204	0,466	21	-0,279	0,221
"Möbel"	13	-0,118	0,700	13	-0,447	0,126
"F"	13	-0,414	0,160	17	-0,262	0,310
"A"	12	-0,333	0,290	14	0,187	0,523

"S"	13	-0,176	0,564	15	-0,182	0,515
-----	----	--------	-------	----	--------	-------

Kurz- und Langzeitgedächtnis

RAVLT total (1 bis 5)	17	-0,037	0,888	24	-0,063	0,771
Freier Abruf/15	15	-0,050	0,859	21	-0,276	0,227
Verzögerter Abruf/15	13	-0,359	0,229	18	-0,232	0,355
Wiedererkennen/15	10	-0,043	0,907	13	-0,579	<b>0,038</b>

Exekutive Funktionen

Trailmaking B (Sek)	16	-0,041	0,879	16	0,419	0,106
Trail B- Trail A (Sek.)	15	-0,089	0,751	15	0,428	0,112

Arbeitsgedächtnis

Zahlenspanne vorwärts	21	0,043	0,855	30	0,032	0,868
Zahlenspanne rückwärts	21	-0,259	0,257	30	-0,156	0,410

Aufmerksamkeit

Trailmaking A (Sek)	19	-0,145	0,554	19	0,300	0,212
---------------------	----	--------	-------	----	-------	-------

Korrelationskoeffizient r und p-Wert der Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho. Bei der MDRS handelte es sich um eine modifizierte MDRS (s.o.): die maximal zu erreichende Punktzahl betrug 140.

Tabelle 23: Korrelationsanalyse der phonemischen und kategorialen Wortflüssigkeit bei Baseline (THS) der Patienten und Testdifferenzen pro Jahr THS.

Change/JahrTHS	N	FAS		N	SupTiMö	
		r	p		r	p

---

Globale Kognition

---

MDRS Gesamt	16	-0,003	0,991	14	-0,082	0,780
MDRS Gedächtnis	16	-0,329	0,166	14	-0,067	0,820
MDRS Aufmerksamkeit	16	0,223	0,406	14	0,369	0,195
MDRS Initiation & Pers.	16	0,035	0,898	14	-0,003	0,993
MDRS Konzeptbildung	16	-0,086	0,751	14	-0,025	0,933

Sprache

---

"Sup."	17	-0,103	0,694	15	-0,290	0,294
"Tiere"	12	-0,385	0,216	12	-0,280	0,378
"Möbel"	12	-0,453	0,140	12	-0,564	0,056
"F"	14	-0,339	0,235	11	0,027	0,936
"A"	14	-0,403	0,153	11	-0,032	0,926
"S"	14	-0,548	<b>0,042</b>	11	-0,046	0,894

Kurz- und Langzeitgedächtnis

---

RAVLT total (1 bis 5)	14	-0,329	0,251	12	-0,174	0,648
Freier Abruf/15	12	-0,366	0,243	10	-0,265	0,459
Verzögerter Abruf/15	11	-0,306	0,360	9	-0,033	0,932
Wiedererkennen/15	9	-0,836	<b>0,005</b>	8	0,127	0,765

Exekutive Funktionen

---

Trailmaking B (Sek)	12	0,618	<b>0,032</b>	12	0,634	<b>0,027</b>
Trail B- Trail A (Sek.)	11	0,584	0,059	11	0,661	<b>0,027</b>

Arbeitsgedächtnis

---

Zahlenspanne vorwärts	17	0,273	0,290	15	-0,050	0,859
Zahlenspanne rückwärts	17	0,348	0,171	15	0,587	<b>0,022</b>
Aufmerksamkeit						
Trailmaking A (Sek)	13	0,691	<b>0,009</b>	13	0,333	0,266

Korrelationskoeffizient r und p-Wert der Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho. Bei der MDRS handelte es sich um eine modifizierte MDRS (s.o.): die maximal zu erreichende Punktzahl betrug 140.

Tabelle 24: Korrelationstabelle Verbales Langzeitgedächtnis (WL-Wortliste Gesamt und Wortliste Wiedererkennen) bei Baseline (THS) der Patienten und Testdifferenzen pro Jahr THS.

Change/JahrTHS	WL Gesamt			WL Wiedererkennen		
	N	r	p	N	r	p
Globale Kognition						
MDRS Gesamt	25	-0,038	0,856	17	-0,168	0,518
MDRS Gedächtnis	25	0,129	0,538	17	0,015	0,956
MDRS Aufmerksamkeit	25	-0,193	0,356	17	0,191	0,463
MDRS Initiation & Pers.	25	0,070	0,738	17	0,143	0,583
MDRS Konzeptbildung	25	0,190	0,362	17	0,269	0,297
Sprache						
"Sup."	25	0,063	0,766	18	0,315	0,202
"Tiere"	20	0,014	0,955	15	0,490	0,064
"Möbel"	13	-0,377	0,204	11	0,436	0,180
"F"	16	0,088	0,744	10	0,723	<b>0,018</b>
"A"	13	0,212	0,486	10	0,505	0,137

"S"	14	0,556	<b>0,039</b>	11	0,355	0,284
-----	----	-------	--------------	----	-------	-------

Kurz- und Langzeitgedächtnis

RAVLT total (1 bis 5)	26	0,060	0,770	19	0,639	<b>0,003</b>
Freier Abruf/15	23	-0,203	0,352	16	0,462	0,071
Verzögerter Abruf/15	19	-0,224	0,356	12	0,581	<b>0,047</b>
Wiedererkennen/15	15	0,478	0,072	15	-0,108	0,702

Exekutive Funktionen

Trailmaking B (Sek)	14	-0,245	0,398	11	-0,346	0,297
Trail B- Trail A (Sek.)	13	-0,141	0,646	10	-0,283	0,428

Arbeitsgedächtnis

Zahlenspanne vorwärts	27	-0,024	0,905	19	0,101	0,680
Zahlenspanne rückwärts	27	0,091	0,650	19	0,274	0,255

Aufmerksamkeit

Trailmaking A (Sek)	17	-0,133	0,611	13	-0,366	0,219
---------------------	----	--------	-------	----	--------	-------

Korrelationskoeffizient r und p-Wert der Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho.

Bei der MDRS handelte es sich um eine modifizierte MDRS (s.o.): die maximal zu erreichende Punktzahl betrug 140.

Tabelle 30: Korrelationsanalyse Lebensqualität und Motorik unter THS.

PDQ-Score	UPDRS ON		HY ON		Bradykinese		Tremor		Rigor	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
SumIndex	0,497	<b>0,026</b>	0,598	<b>0,005</b>	0,502	<b>0,029</b>	0,102	0,679	0,145	0,554

Mobilität	0,548	<b>0,012</b>	0,721	<b>0,000</b>	0,267	0,270	0,031	0,898	0,146	0,551
EmotWohl	0,196	0,407	0,323	0,165	0,476	<b>0,039</b>	-0,148	0,544	0,167	0,494
ADL	0,501	<b>0,024</b>	0,532	<b>0,016</b>	0,418	0,075	-0,013	0,959	0,341	0,154
Stigma	0,110	0,645	0,125	0,600	0,297	0,217	0,163	0,506	0,279	0,247
SozUnterst	0,014	0,954	0,093	0,697	0,187	0,443	0,165	0,500	-0,443	0,058
Kognition	0,535	<b>0,015</b>	0,551	<b>0,012</b>	0,401	0,089	0,207	0,395	0,307	0,202
Kommun	0,355	0,124	0,195	0,410	0,551	<b>0,014</b>	0,132	0,590	0,210	0,388
KörpMiss	0,057	0,810	0,297	0,203	-0,003	0,990	-0,185	0,448	-0,284	0,239

PDQ-Score	PIGD		Gangstörung		Axialer Score		Sprache	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Summenindex	0,605	<b>0,006</b>	0,713	<b>0,001</b>	0,665	<b>0,002</b>	0,417	0,076
Mobilität	0,781	<b>0,000</b>	0,791	<b>0,000</b>	0,747	<b>0,000</b>	0,297	0,217
Emotionales Wohlbefinden	0,371	0,118	0,466	<b>0,044</b>	0,497	<b>0,030</b>	0,270	0,264
ADL	0,553	<b>0,014</b>	0,640	<b>0,003</b>	0,670	<b>0,002</b>	0,565	<b>0,012</b>
Stigma	0,215	0,376	0,217	0,372	0,178	0,466	0,036	0,885
Soziale Unterstützung	0,064	0,795	0,160	0,512	-0,003	0,991	-0,177	0,468
Kognition	0,558	<b>0,013</b>	0,655	<b>0,002</b>	0,616	<b>0,005</b>	0,341	0,153
Kommunikation	0,194	0,425	0,295	0,219	0,354	0,137	0,565	<b>0,012</b>
Körperlich. Missempf.	0,097	0,694	0,310	0,196	0,179	0,463	0,079	0,747

Übersicht über die acht Unterskalen der PDQ-39 bei postoperativem Follow-Up und UPDRS-Unterscores. Aufgeführt sind Korrelationskoeffizient r nach Spearman-Rho und p-Werte.