

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln Klinik und Poliklinik für
Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Verlauf und Therapie des idiopathischen
Parkinson-Syndroms bei Patienten der Klinik und
Poliklinik für Neurologie des
Universitätsklinikums Köln**

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

vorgelegt von
Hendrik Hermann Lothar Schwarzer
aus Köln

promoviert am 11. August 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2022

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln Klinik und Poliklinik für
Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Verlauf und Therapie des idiopathischen
Parkinson-Syndroms bei Patienten der Klinik und
Poliklinik für Neurologie des
Universitätsklinikums Köln**

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

vorgelegt von
Hendrik Hermann Lothar Schwarzer
aus Köln

promoviert am 11. August 2022

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

1. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Lars Timmermann
2. Gutachterin oder Gutachter: Professor Dr. med. Jens Kuhn

Erklärung

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

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

Universitätsprofessor Dr. med. Lars Timmermann
Dr. med. Paul Reker
Privat-Dozent Dr. med. Haidar Dafsari, MHBA
Dr. med. Till Dembek

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

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

Die digitalen und schriftlichen Krankengeschichten der Patienten der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln wurden von mir selbst gesammelt und ausgewertet.

Bei der Suche nach zusätzlichen Quellen für Patientendaten haben mich Dr. med. Paul Reker, Privat-Dozent Dr. med. Haidar Dafsari, MHBA und Dr. med. Till Dembek beratend unterstützt.

Sämtliche Datenanalysen wurden von mir selbst mit Hilfe von der Uniklinik Köln zur Verfügung gestellter Software durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 16.08.2021

Unterschrift:

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Universitätsprofessor Dr. med. Lars Timmermann für die optimale Betreuung meiner Arbeit und Schaffung einer freundlichen und professionellen Arbeitsatmosphäre.

Dr. med. Paul Reker danke ich für die ausführliche Einarbeitung in die vielen Aspekte des Umgangs mit Patientendaten und stets kompetente Hilfe bei Fragen zum Vorgehen.

Außerdem danke ich Privat-Dozent Dr. med. Haidar Dafsari und Dr. Till Dembek für die Unterstützung bei grundlegenden Fragen zur Sammlung der Patientendaten.

Widmung

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern Bärbel Schwarzer und Ulrich-Michael Schwarzer, meiner Schwester Kerstin Schwarzer, sowie meiner Freundin Valentina Überbacher.

Ihr alle seid der Grund, warum ich da stehe wo ich heute bin.

Als Vorbilder, Wegbereiter und geliebte Stützen, wenn immer ich Euch brauche.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom	9
2.2 Pathophysiologie	9
2.3 Epidemiologie	11
2.4 Krankheitsverlauf	12
2.5 Krankheitsparameter	13
2.6 Therapie	14
2.7 Ziel der Studie	16
3. MATERIAL UND METHODEN	18
3.1 Erkrankungsdauer	18
3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs	19
3.3 Levodopa Equivalent Daily Dose	19
3.4 Zielpunkte der Tiefen Hirnstimulation	20
3.5 Psychopharmaka	20
3.6 Unified Parkinson's Disease Rating Scale	20
3.7 Ermittlung des klinischen Subtyps	21
3.8 Neuropsychologische Testverfahren	21
3.9 Statistische Auswertung	22
4. ERGEBNISSE	23

4.1	Datensatz und Demographie	23
4.2	Therapie	24
4.2.1.	Levodopa Equivalent Daily Dose	25
4.2.2.	Dopaminagonisten	32
4.2.3.	Psychopharmaka	33
4.3	Motorik	35
4.4	Chirurgische Zielgebiete	42
4.5	Neuropsychologische Testverfahren	43
4.6	Subtypen	43
5.	DISKUSSION	45
5.1	Datensatz und Demographie	45
5.2	Therapie	45
5.2.1.	Tiefe Hirnstimulation	46
5.2.2.	Auswirkung der THS auf die LEDD	47
5.2.3.	Angewandte Parkinson-Medikamente	47
5.2.4.	Psychopharmaka	48
5.3	Motorik	49
5.4	Subtypen	51
5.5	Neuropsychologische Testverfahren	52
5.6	Schlussfolgerung	53
5.7	Limitationen	53
6.	LITERATURVERZEICHNIS	55
7.	ANHANG	59
7.1	Abbildungsverzeichnis	59
7.2	Lebenslauf	60

Abkürzungsverzeichnis

AES	Apathie Evaluations Skala
BDI	Beck Depressions Inventar
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DemTect	Demenz-Detektion
EQ-5D-5L	European Quality of Life Questionnaire
fMRT	funktionelle Magnet Resonanz-Tomographie
GPI	Globus pallidus pars interna
L-Dopa	Levodopa
LED	Levodopa Equivalent Dose
LEDD	Levodopa Equivalent Daily Dose
MAO	Monoaminoxidase
MMST	Mini Mental Status Test
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OFF	Ohne Therapieeinfluss (ggf. bezogen auf eine spezifische Therapie)
ON	Mit Therapieeinfluss
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PET	Positron Emissions-Tomographie
REM	Rapid Eye Movement
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Parkinson's Disease Rating Scale
VIM	Nucleus Ventralis Intermedius des Thalamus

1. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, mit Hilfe einer großen Kohorte Trends und etablierte Methoden der Therapie des Morbus Parkinson zu analysieren und mit Ergebnissen der internationalen Literatur zu vergleichen.

Dafür wurden Daten von 365 Parkinson-Patienten der Universitätsklinik Köln retrospektiv erfasst und ausgewertet.

Die Daten umfassten demographische Angaben wie Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer sowie Parameter zu Medikation, motorischem Zustand und neuropsychologischen Tests.

Der Verlauf der Krankheitsparameter wurde dann in Bezug auf den Einsatz der Tiefen Hirnstimulation überprüft und dargestellt.

Die Ergebnisse unserer Studie waren in vielen Bereichen im Einklang mit der aktuellen Datenlage international veröffentlichter Studien, wobei unsere Studie jedoch im Vergleich zu vielen anderen der angeführten Studien eine globale Sicht auf verschiedene Parameter der Parkinson-Krankheit ermöglichte.

Die Tiefe Hirnstimulation führte bei unseren Patienten zu einer signifikanten Verminderung der Parkinson-Medikation, sowie zu einer Verbesserung der Motorik in den ersten Jahren nach deren Einsatz und einer fraglich positiven Modifikation des Krankheitsverlaufs.

Weiterhin konnten Aussagen zum Alter der Patienten, Krankheitsdauer, Geschlechtsunterschieden, Stimulationszielgebieten und Krankheitssubtypen bezogen auf die Tiefe Hirnstimulation gemacht werden.

Aufbauend auf unserer Studie sind weitere longitudinale prospektive Studien sinnvoll und interessant, um die gefundenen Ergebnisse zu überprüfen und ein tieferes Verständnis für eine verbesserte Therapie des Morbus Parkinson zu schaffen.

2. Einleitung

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum zur Beschreibung der Patientinnen und Patienten verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist

2.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

Das idiopathische Parkinson-Syndrom oder auch Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Bewegungsstörung, die durch die Kardinalsymptome Tremor, Akinese, Rigor und posturale Instabilität gekennzeichnet ist.

Neben diesen klassischen motorischen Zeichen gewinnt mittlerweile die Kenntnis der nicht-motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit immer mehr an Bedeutung ¹.

Dabei sind unter anderem Demenz, Depressionen und vegetative Störungen, welche oft Verdauung oder Blasenentleerung betreffen, entscheidende Gründe für die Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten.

James Parkinson beschrieb 1817 in seiner Arbeit „An Essay on the Shaking Palsy“ erstmals Tremor, Akinese und Rigor als Leitsymptome des klinischen Syndroms ². Jean-Martin Charcot etablierte Ende des 19. Jahrhunderts den Begriff des Parkinson-Syndroms. Außerdem sorgte er dafür, dass Tremor nicht mehr als das alleinige maßgebliche Symptom der Krankheit angesehen wurde. Vielmehr beschrieben er und seine Studenten die Bradykinese als eines der hauptsächlich einschränkenden Symptome.

Des Weiteren wurde erstmals die Unterscheidung von akinetisch-rigidem und tremordominantem Subtyp der Krankheit vorgenommen ³.

Heutzutage unterscheidet man klinisch je nach Ausprägung bzw. Vorhandensein der Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom meist zwischen drei Subtypen:

- Patienten mit dem tremor-dominanten Typ zeigen einen ausgeprägten Tremor bei vergleichsweise weniger Akinese und Rigor.
- Beim akinetisch-rigidem Typ besteht nur schwacher oder kein Tremor.
- Beim Äquivalenz-Typ sind dagegen alle Kardinalsymptome vorhanden.

Die einzelnen Subtypen sind neben dem unterschiedlichen klinischen Bild auch häufig mit einer unterschiedlichen Krankheitsprogression vergesellschaftet.

2.2 Pathophysiologie

Morbus Parkinson gehört zu den neurodegenerativen Erkrankungen. Ursache der akinetischen Symptomatik ist der Untergang melaninhaltiger dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra im Mittelhirn.

Infolgedessen stellt sich im Corpus striatum ein Dopaminmangel ein, wodurch es über eine Dysregulation der Basalganglienschleife zu verstärkter Hemmung motorischer Kortexareale kommt.

Die Basalganglien stellen ein Netzwerk vielfältig vernetzter Kerngebiete des Hirns dar und sind neben motorischen in emotionale, kognitive und assoziative Prozesse involviert.

Zu ihnen zählt man den Nucleus caudatus und das Putamen, die zusammen das Striatum bilden, den Globus pallidus, den Nucleus subthalamicus (STN) und die Substantia nigra.

Die pathologischen Veränderungen im motorischen Netzwerk der Basalganglien gehen von verminderter Stimulation dopaminerger Rezeptoren im Striatum aufgrund ausbleibender Dopamin-Ausschüttung aus.

Der Globus pallidus pars interna (GPi) und die Substantia nigra pars reticulata (SNr) sind die wichtigsten efferenten Kerngebiete der Basalganglien und projizieren inhibierend weiter zum Thalamus und medullären Kernen. Vom Thalamus aus werden dann die motorischen Kortexgebiete angesteuert und aktiviert.

Bei Parkinsonpatienten ist durch die ausbleibende striatale Stimulation durch Dopamin das Aktivierungsverhältnis bestimmter Projektionspfade gestört, wodurch es letztlich zu der typischen Symptomatik der Akinese und Bradykinese des Parkinsonismus kommt ⁴.

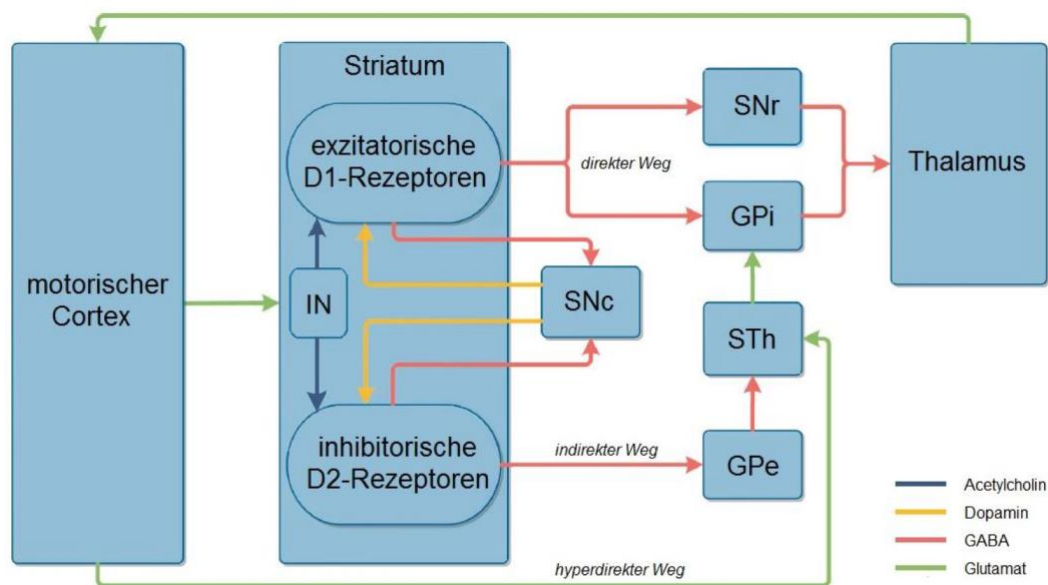


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Organisation der Basalganglien (modifiziert nach Wree und Schmitt, 2015). Abkürzungen: SNc = Substantia nigra pars compacta, SNr = Substantia nigra pars reticularis, GPi = Globus pallidus pars interna, STh = Nucleus subthalamicus, GPe = Globus pallidus pars externa, IN = Interneurone ⁵.

Histopathologisch ist der degenerative Prozess durch das Auftreten hyaliner eosinophiler Einschlusskörperchen (Lewy-Körper) in Hirnstamm, Basalganglien und weiteren Gehirnarealen gekennzeichnet ⁶.

Diesbezüglich gibt es die Theorie einer sich ausbreitenden Pathologie. Dabei werden fehlgefaltete α -Synuklein-Proteine von einem Neuron zum nächsten weitergegeben, wodurch sich die Lewy-Pathologie ausbreitet. Somit ließe sich die sich häufig ähnliche zeitliche Abfolge des Auftretens der Symptome bei Betroffenen erklären ⁷.

Als weitere Faktoren für die irreversible neuronale Schädigung kommen außerdem verschiedene genetische Mutationen, proteosomale und lysosomale Dysfunktion und exogene Einflüsse (z.B. Toxine in Medikamenten oder Pestiziden) in Frage ^{8,9}.

Die unterschiedlichen Geschwindigkeiten des neurodegenerativen Prozesses zwischen den Subtypen lassen sich in vivo, durch Rückbildung dopaminerger Transporter im Striatum darstellen.

Dazu wird die Aufnahme von Markern durch striatale Dopamin-Transporter mit Hilfe funktionell bildgebender Verfahren, wie z.B. PET (Positron Emissions-Tomographie), SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) oder fMRT (funktionelle Magnet Resonanz-Tomographie) sichtbar gemacht ^{10,11}.

In verschiedenen Studien konnten so Unterschiede in der Progression der klinischen Leitsymptome und somit der unterschiedlichen Subtypen beobachtet werden.

Dabei wurde gezeigt, dass die Beeinträchtigung des Stoffwechsels striataler Dopamin-Transporter beim akinetisch-rigiden Subtyp der Krankheit schneller voranschreitet als bei anderen ^{12,13}.

2.3 Epidemiologie

Die Prävalenz der Parkinsonerkrankung variiert hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und der geografischen Lage der Bevölkerung.

Diskutiert werden ein stetiger Anstieg der Prävalenz mit dem Alter oder ein Anstieg bis zu einem Alter von 70 Jahren mit anschließendem Rückgang der Zahlen ^{14,15}.

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2014 zeigte einen globalen Anstieg der Prävalenz des Morbus Parkinson in Korrelation zum Alter ¹⁶.

So liegt sie, je nach geografischer Lage, bei 50-59-Jährigen zwischen 88 und 228 pro 100.000 Personen, bei 60-69-Jährigen zwischen 376 und 637 pro 100.000, bei 70-79-Jährigen zwischen 646 und 2180 pro 100.000 und bei über 80-Jährigen erreicht sie bis zu 6095 pro 100.000 Personen.

Auffällig war, dass sich die asiatische Population dabei bei jeder Altersgruppe am unteren Rand des Spektrums bewegte, während die Südamerikanische stets die höchste Prävalenz aufwies.

Europäische, nordamerikanische und australische Populationen lagen bei den jeweiligen Altersgruppen zwischen den oben genannten ¹⁶.

Insgesamt schätzt man die Prävalenz von Morbus Parkinson in Industrienationen auf ungefähr 0,3% der gesamten Bevölkerung ein, mit einem Anstieg auf 1% bei über 60-Jährigen ¹⁷.

Die in mehreren Studien gefundenen ¹⁸⁻²⁰ ethnischen Unterschiede könnten sowohl auf sich unterscheidende Umwelteinflüsse und genetische Risikofaktoren zurückzuführen, als auch lediglich Ausdruck der unterschiedlichen demografischen Struktur der jeweiligen Bevölkerungsgruppen sein.

In diversen Studien wurde zudem eine niedrigere Prävalenz der Krankheit bei Frauen gefunden ^{18,21}. Möglicherweise spielt hier der erhöhte Östrogenspiegel der Frauen eine neuroprotektive Rolle ²².

Die Inzidenzrate von Morbus Parkinson liegt bei ungefähr 13 pro 100.000 Personen pro Jahr ¹⁷.

Auch hier zeigt sich ein Anstieg der Raten mit dem Alter und es werden geschlechtsspezifische Unterschiede diskutiert ^{19,23}.

2.4 Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf des idiopathischen Parkinson Syndroms wurde bereits in diversen longitudinalen und Querschnittstudien untersucht ²⁴⁻²⁸.

Hawkes et al. beschrieben ein Modell mit einem durchschnittlich zu erwartenden ca. 40-jährigen Krankheitsverlauf inklusive der Zeit vor der Diagnosestellung. Der Zeitpunkt des Auftretens verschiedener Symptome könne jedoch interindividuell stark variieren.

Nicht-motorische Symptome wie z.B. Hyposmie und Obstipation sollen bis zu 20 Jahre vor der klinischen Diagnose der Erkrankung auftreten können.

Die annähernd zu erwartenden 20 Jahre nach der Diagnosestellung bis zum Tod des Patienten seien dann zunächst von motorischen Beschwerden und später vor allem von kognitiven Einbußen und Stürzen geprägt ²⁹.

Das Einsetzen der motorischen Kardinalsymptome markiert den Zeitpunkt, zu dem in der Regel die klinische Diagnose der Krankheit gestellt wird ³⁰.

Louis et al. zeigten in einer prospektiven longitudinalen Studie, dass sich die Werte Rigidität, Akinese, und Gang- und Balancestörungen in den Anfangsjahren (3,3 Jahre) in einem ähnlichen Verhältnis von jährlich 2,0% - 3,1% verschlechtern. Beim Tremor konnte jedoch keine signifikante Verschlechterung festgestellt werden ²⁶.

Diese Beobachtung vom frühen Auftreten besagter motorischer Symptome und deren schnelles Voranschreiten mit Ausnahme des Tremors in den ersten Jahren der Krankheit deckt sich mit denen verschiedener anderer Studien ^{25,28,31,32}.

Weitere Studien zeigen auch, dass zu den klassischen motorischen Symptomen im Verlaufe der Krankheit Sprach- und Schluckbeschwerden hinzukommen können ³³.

Obwohl die motorischen Symptome lange Zeit das klinische Erscheinungsbild der Parkinsonkrankheit prägten, ist inzwischen bekannt, dass die nicht-motorischen Symptome

ebenso sehr zur Beeinträchtigung der Patienten beisteuern und vor allem in fortgeschrittenen Stadien das Krankheitsbild dominieren ^{1,34}.

So ist bei Parkinsonpatienten zum Beispiel eine erhöhte Inzidenz von Demenz im Vergleich zu nicht erkrankten Personen gleichen Alters zu beobachten ³⁵. Zugleich schreitet die Demenz bei betroffenen Personen linear mit der Zeit der Erkrankung voran ³⁶.

Nach einer longitudinalen Studie von Hobson et al. entwickeln alle Parkinsonpatienten kognitive Beeinträchtigungen oder Demenz, wenn sie lange genug leben ³⁷.

Zu den weiteren kognitiven Beeinträchtigungen gehören beispielsweise signifikante Störungen der Farbdiskrimination oder Defizite der visuospatialen Fähigkeiten ³⁸.

Parkinsonpatienten können verstärkt von Depressionen oder Angststörungen betroffen sein, bis zur Hälfte leidet außerdem an Schlafstörungen, wie gesteigerter Tagesmüdigkeit oder einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung ³⁴.

Auch vegetative Störungen spielen im Verlauf der Parkinsonkrankheit eine Rolle.

Harninkontinenz und orthostatische Hypotonie treten vor allem in späteren Stadien der Krankheit auf und korrelieren sowohl mit dem Alter der Patienten als auch der Krankheitsdauer ³⁹.

Obstipation und Stuhlinkontinenz gehören ebenfalls zu den vorkommenden vegetativen Störungen und scheinen bei lang andauernder und schwerer Erkrankung verstärkt aufzutreten ⁴⁰.

2.5 Krankheitsparameter

Der Zustand und der Krankheitsverlauf können mit Hilfe verschiedener Parameter quantifiziert werden.

Vornehmlich wird die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) zur Operationalisierung des Krankheitszustands verwendet.

Dabei werden in 4 Teilwertungen (Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (I); Aktivitäten des täglichen Lebens; Motorische Untersuchung (III); Komplikationen der Behandlung (IV)) Punkte für das Auftreten von Symptomen vergeben ⁴¹.

Innerhalb des motorischen Teils (III.) kann durch Addition der Items für Tremor, Gang/Balance und Rigor/Akinese und deren Verhältnis ebenfalls der motorische Subtyp bestimmt werden ⁴².

Mit Hilfe der Berechnung der Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD) kann die dopaminerge Medikation zusammengefasst und auch bei unterschiedlichen Präparaten vergleichbar gemacht werden ⁴³.

Zur Detektion von Demenzen bei Parkinsonpatienten gibt es verschiedene Testverfahren, die oft simultan verwendet werden.

Der Mini Mental Status Test (MMST), die Mattis Dementia Rating Scale und Demenz-Detektion (DemTect) werden in Interviewform durchgeführt und dienen in erster Linie der Früherkennung einer Demenz ⁴⁴⁻⁴⁶.

Das Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) dient der Feststellung von Demenzen speziell bei Parkinsonpatienten ⁴⁷.

Zur Einschätzung der Lebensqualität der Patienten werden neben der UPDRS (s.o.) auch spezifische Fragebögen wie der European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D-5L) oder der 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) verwendet ⁴⁸.

2.6 Therapie

Die medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson basiert vornehmlich auf einer Neurotransmittersubstitution mit Hilfe der Dopaminvorstufe Levodopa (L-Dopa). L-Dopa ist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, um dann zu Dopamin decarboxyliert zu werden. Durch die zusätzliche Gabe nur peripher wirksamer Dopa-Decarboxylasehemmer können die Wirksamkeit der Dosis erhöht und Nebenwirkungen minimiert werden. Zusätzlich können, in Kombination mit L-Dopa, Hemmer der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) verabreicht werden, um die dopaminerge Wirkung zu verlängern.

Mit zunehmender Krankheitsdauer und somit auch Therapiedauer (ca. 3-5 Jahre) stellen sich in vielen Fällen Wirkungsfluktuationen (wearing-off, end-of-dose-Akinesen, on-off Schwankungen) ein, des Weiteren können als Nebenwirkungen Dopa-Dyskinesien und psychotische Symptome (oft mit Halluzinationen) auftreten.

Neben der Dopaminsubstitution hat sich die Gabe von Dopaminagonisten etabliert. Diese werden häufig besonders bei jüngeren Patienten (< 70 Jahre) bevorzugt.

Monoaminoxidase-Hemmer reduzieren den Abbau von Dopamin und verlängern so die Dopaminwirkung. Sie werden bei Patienten mit milder Symptomatik auch als Monotherapie angewendet.

Insbesondere bei akinetischen Krisen und zur Reduktion von Dopa-Dyskinesien werden NMDA-Antagonisten eingesetzt ⁴⁹.

Eine alternative Applikationsform der Levodopa-Substitution stellt die Duodopa-Pumpe dar. Ziel hierbei ist es, den Dopamin-Spiegel durch kontinuierliche intestinale Ausschüttung einer Gelsuspension konstant zu halten und somit Wirkungsfluktuationen vorzubeugen.

Ähnlich dazu finden Apomorphin-Pumpen Verwendung, die den Dopaminagonisten kontinuierlich subkutan applizieren, um dem Nachteil der kurzen Wirkdauer entgegenzuwirken

⁵⁰.

Begleitend zu den genannten Pharmaka zur Therapie der motorischen Symptome werden auch Psychopharmaka zur Therapie der nicht-motorischen Symptome und bei Nebenwirkungen der dopaminergen Therapie eingesetzt.

Parallel auftretende depressive Episoden werden mit Antidepressiva diverser Klassen behandelt.

Bei psychotischen Zuständen, die auch durch dopaminerge Medikation ausgelöst werden können, werden antipsychotische atypische Neuroleptika verabreicht.

Zusätzlich werden aufgrund von häufig auftretenden Schlaf- oder Angststörungen oft Benzodiazepine als Teil der Begleittherapie bei Parkinsonpatienten verwendet ⁵¹.

Als Alternative oder Ergänzung zur medikamentösen Therapie, primär bei Patienten mit anderweitig schwer zu kontrollierenden Wirkfluktuationen, hat sich mittlerweile die Tiefe Hirnstimulation (THS) in der klinischen Praxis bewährt und Eingang in nationale und internationale Leitlinien gefunden.

Hierbei handelt es sich um die hochfrequente Stimulation von motorischen Zielgebieten über stereotaktisch implantierte Elektroden. Vor allem der Nucleus subthalamicus und der Globus Pallidus pars interna haben sich als geeignete Zielpunkte zur Besserung der motorischen Kardinalsymptome etabliert.

Der Indikationsstellung zu diesem Eingriff geht eine umfangreiche neurologische, neuropsychologische und psychiatrische Diagnostik voraus, um geeignete Kandidaten mit guten Aussichten auf einen Behandlungserfolg zu identifizieren. Anschließend ist meist eine deutliche Besserung der akinetisch-rigiden Symptome und des Tremors zu beobachten, jedoch auch nicht-motorische Symptome scheinen zu profitieren ^{52,53}.

Die Besserung dieser Symptome ermöglicht häufig eine deutliche Senkung der LEDD, was wiederum eine Minderung insbesondere dopaminergener Nebenwirkungen bewirkt und sich somit positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt ^{54,55}.

Zusätzlich wird auch der Nucleus Ventralis Intermedius Thalami als stereotaktischer Zielpunkt verwendet. Er spielt jedoch im Vergleich zu den beiden anderen genannten Zielgebieten eine untergeordnete Rolle, da sich hier lediglich der Tremor, nicht aber andere Symptome behandeln lassen ⁵⁶.

Die Frage, ab welchem Alter und im Besonderen ab welcher Krankheitsdauer die Tiefe Hirnstimulation eingesetzt werden sollte, ist immer noch Teil der wissenschaftlichen Diskussion und soll auch in dieser Arbeit behandelt werden.

Ein Ziel der Forschung ist es, Ursache und Verlauf der Erkrankung sowie deren Symptome besser zu verstehen, um Alternativen zur symptomatischen Therapie, besonders neuroprotektive Behandlungen, zu entwickeln.

2.7 Ziel der Studie

In dieser Studie wurden Daten einer großen Anzahl an Parkinsonpatienten der Kölner Universitätsklinik retrospektiv gesammelt und analysiert.

Dabei handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, bei der die Behandlung gemäß klinischem Standard vorgenommen wurde.

Es wurde aus den verfügbaren Daten eine möglichst große Kohorte der Kölner Patienten erstellt, mit dem Ziel diese dann anhand ihres Krankheitsverlaufs zu charakterisieren.

Dabei sollten der Krankheitsverlauf, die verwendeten Medikamente und Behandlungsverfahren sowie das Ansprechen auf verschiedene Therapieformen der Kölner Patienten anhand mehrerer Parameter untersucht und mit dem Stand der Literatur verglichen werden.

Ziel ist es, ein besseres Verständnis für den Krankheitsverlauf des idiopathischen Parkinsonsyndroms zu gewinnen und diesen repräsentativ für die Patienten der Uniklinik Köln darzustellen.

Wie entwickelt sich der „typische Parkinsonpatient“ der Neurologie des Universitätsklinikums Köln und welchen Einfluss haben verschiedene Therapiemöglichkeiten und Interventionen auf dessen Krankheitsverlauf?

Durch die Betrachtung von Patientendaten aus bis zu 9 Jahren klinischer Dokumentation war es möglich, eine Langzeitentwicklung der Patienten und damit auch der jeweils angewandten Therapien zu beobachten.

Die Daten stammen aus klinischen Untersuchungen der Patienten in der Klinik selbst und bereits angefertigten prospektiven Studien.

Neben demographischen Daten wurden verschiedene Parameter des Krankheitsverlaufes (z.B. UPDRS-Scores) oder der Therapie aufgenommen.

Da die Neurologie der Uniklinik Köln Bewegungsstörungen und deren Therapie durch innovative Ansätze wie der Tiefen Hirnstimulation als Schwerpunkt ihrer stationären Krankenversorgung sieht, ist insbesondere die Darstellung der Entwicklung der Parkinsonpatienten mit Tiefer Hirnstimulation dieser Studie von Bedeutung.

Durch die Charakterisierung dieser großen Kohorte und dem Vergleich mit bisherigen Ergebnissen anderer Studien bietet sich die Möglichkeit, die Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation im klinischen Alltag eines spezialisierten Zentrums zu überprüfen.

Zukünftig könnte die Kohorte auch als Datenbank oder Vergleichskollektiv für neue Studien genutzt werden.

3. Material und Methoden

Im Zuge einer retrospektiven Analyse wurden Daten von 365 Parkinson-Patienten ausgewertet.

Einschlusskriterium war die sichere Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms. Patienten mit atypischen bzw. sekundären Parkinson-Syndromen (z.B. Multisystematrophie, Progressive supranukleäre Blickparese, vaskuläres Parkinson-Syndrom) wurden ausgeschlossen.

Erhebungsgrundlage waren die verfügbaren Daten von Parkinsonpatienten aus dem Zeitraum zwischen Mai 2007 und Juli 2016. Datenquellen waren Arztbriefe der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Köln sowie Studiendaten der Klinischen Forschergruppe 219 für Basalganglien-Kortex-Schleifen aus dem Kölner Parkinsonnetzwerk und dem Forschungszentrum Jülich.

Beim Anlegen der Kohorte wurde jeweils die älteste gefundene Patientenakte bei gestellter Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms als Baseline Datensatz verwendet und die darauffolgenden Einträge chronologisch als Follow-Ups angeordnet. Die Datenbank wurde dann mittels Excel zusammengetragen.

Es wurde versucht, ein möglichst breites Spektrum an Daten für jeden Patienten aus den Patientenakten zu erfassen.

Dazu gehörten Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Art der Therapie, Subtyp der Krankheit, qualitative und quantitative Erfassung der medikamentösen Therapie, ggf. stereotaktischer Zielpunkt und Dauer der Tiefen Hirnstimulation, Scores für den motorischen Teil des UPDRS mit und ohne Einfluss von medikamentöser Therapie und Tiefer Hirnstimulation sowie Ergebnisse diverser neuropsychologischer Testverfahren (z.B. Mini Mental Status Test (MMST), Beck Depressions Inventar (BDI), Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)).

Die erfassten Arten der Therapie waren medikamentös, Tiefe Hirnstimulation, Apomorphin Pumpen und intestinale L-Dopa Pumpen. Hinzu kam die Kombination aus Tiefer Hirnstimulation und medikamentöser Therapie.

3.1 Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer bei Erstkontakt mit der Uniklinik Köln wurde der jeweils verwendeten Quelle entnommen, dann für die einzelnen Follow-Ups von dem ersten verfügbaren Zeitpunkt der Datenerfassung aus berechnet.

Die dargestellten Krankheitsjahre sind somit oft anamnestisch ermittelt (z.B. Angaben in Arztbriefen), sofern die Krankheit schon vor Erstkontakt mit der Uniklinik bekannt war.

Für die Auswertung wurde ebenfalls die Entwicklung diverser Parameter vor und nach Implantation der Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation bei den betreffenden Patienten

berechnet. Dabei wurde die letzte Untersuchung vor Implantation als Ausgangswert verwendet, um von da aus die zeitlichen Abstände sowohl davor als auch danach zu berechnen.

3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Zur demographischen Analyse der Kohorte wurde für jedes Krankheitsjahr festgestellt, wie viele Patienten männlich oder weiblich sind.

Daraufhin wurden die männlichen und weiblichen Patienten in jedem Krankheitsjahr den Altersgruppen unter 40 Jahre, 40 bis 49 Jahre, 50 bis 59 Jahre, 60 bis 69 Jahre, 70 bis 79 Jahre sowie 80 Jahre und älter zugeordnet.

Weiterhin wurde Mittelwert und Median des Alters der Patienten für jedes Krankheitsjahr berechnet sowie nach Zeitpunkten der Datenerfassung sortiert.

Außerdem wurde ausgewertet, wie viele Patienten pro Krankheitsjahr eine medikamentöse Therapie, Tiefe Hirnstimulation, Tiefe Hirnstimulation inklusive medikamentöser Therapie, Apomorphin-Pumpentherapie, intestinale L-Dopa-Pumpentherapie oder gar keine Therapie erhalten haben.

Weiterhin wurden die Patienten in Gruppen je nach erhaltener Therapie eingeteilt. Dabei war vor allem die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Tiefe Hirnstimulation wichtig.

3.3 Levodopa Equivalent Daily Dose

Zur Erfassung und Vergleich der Dosis der Parkinsonmedikamente jedes Patienten wurde die Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD) verwendet.

Diese setzt sich aus den dopaminergen Äquivalenzdosen der einzelnen Medikamente zusammen.

Die LED besagt, wie viel Levodopa man einnehmen müsste, um denselben Effekt, wie den des überprüften Parkinsonmedikaments zu erhalten.

Dabei wird die Menge (in mg pro Tag) des zu überprüfenden Parkinsonmedikaments mit einem Umrechnungsfaktor verrechnet⁴³.

Um die LEDD zu ermitteln, werden die einzelnen LEDs einer Tagesdosis der Parkinsonmedikamente addiert.

Dies ermöglicht es, die Behandlung von Patienten mit unterschiedlichen Präparaten quantitativ miteinander zu vergleichen.

Ausgewertet wurde die Höhe der medianen LEDD in jedem Krankheitsjahr sowohl für die gesamte Kohorte als auch für die Gruppen mit und ohne Tiefer Hirnstimulation und die Entwicklung der medianen LEDD vor und nach Tiefer Hirnstimulation.

Nach demselben Vorgehen wurden der Anteil der jeweiligen Medikamentengruppen an der LEDD und die Zusammensetzung der Dopaminagonisten ausgewertet.

3.4 Zielpunkte der Tiefen Hirnstimulation

Die Patienten mit Tiefer Hirnstimulation wurden im Zuge der Auswertung in Gruppen entsprechend der Zielpunkte der Elektroden eingeteilt.

Anschließend konnte dann die Entwicklung der medianen LEDD vor und nach Beginn der Stimulation für die einzelnen Gruppen dargestellt werden.

3.5 Psychopharmaka

Außer der in die LEDD einfließenden Parkinsonmedikation wurde den Patientenakten entnommen, ob die Patienten Präparate aus der Gruppe der Benzodiazepine, Antidepressiva, oder Neuroleptika erhalten haben.

Der Anteil der Patienten über die Krankheitsjahre, der eines der genannten Medikamente erhielt, wurde ebenfalls für die gesamte Kohorte sowie für Patienten mit und ohne Tiefer Hirnstimulation ausgewertet. Dabei wurden die Krankheitsjahre zur besseren Übersicht in Zeiträume von jeweils fünf Jahren zusammengefasst.

Außerdem wurden auch hier die Anteile der Patienten mit entsprechender Medikation vor und nach Tiefer Hirnstimulation ausgewertet.

3.6 Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Der UPDRS ist das Standardinstrument zur quantitativen Erfassung der motorischen Symptome des idiopathischen Parkinsonsyndroms in Studien und im klinischen Alltag und wurde hier als hauptsächlichster Marker des Krankheitsverlaufs der Patienten verwendet.

Die Bewertung erfolgt durch Befragung des Patienten (Interview) und Beurteilung eines fachkundigen Beobachters (z.B. behandelnder Arzt). Insgesamt sind 199 Punkte möglich, wobei eine höhere Punktzahl einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht ⁴¹.

Für die Beobachtung unserer Kohorte wurde lediglich der motorische Teil des UPDRS herangezogen (UPDRS III), dessen Maximum bei 108 Punkten liegt.

Dieser wurde bei der Datenerhebung in bis zu 4 verschiedenen Konditionen bei den Patienten ermittelt: Ohne Medikation oder Stimulation, mit Medikation ohne Stimulation, ohne Medikation mit Stimulation, sowie mit Medikation und Stimulation.

Bei der Auswertung der Daten wurde die Entwicklung des medianen UPDRS III der Patienten über die Krankheitsjahre für die gesamte Kohorte, Patienten mit und ohne Tiefer Hirnstimulation sowie vor und nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation dargestellt.

Für die Auswertung der UPDRS-Punktzahlen der Patientengruppen über die Krankheitsjahre wurden jeweils die Werte verwendet, bei denen sie sich entweder im Zustand unter Einfluss von Therapie (durch Stimulation oder Medikamente), also im Therapie-ON oder komplett ohne genannte Einflüsse, also im Therapie-OFF, befanden.

3.7 Ermittlung des klinischen Subtyps

Die Zuteilung der Patienten zu einem der drei klinischen Subtypen (Äquivalenztyp, Akinetisch-Rigide und Tremordominant) erfolgte retrospektiv entsprechend den erhobenen Daten.

Dabei wurde, wenn vorhanden, anhand der Punktzahlen der einzelnen Items des motorischen Teils des UPDRS der Patienten ein Subtyp errechnet.

Die UPDRS-Items 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 wurden als nicht-Tremor-Items behandelt. Die Punktzahlen dieser Items wurden addiert und durch die Anzahl der bewerteten Bereiche (20) dividiert.

Ebenso wurde mit den Tremor-Items verfahren. Hier wurden die Items 20 (Ruhetremor) und 21 (Aktions-/Haltungstremor der Hände) addiert und durch 7 dividiert. Dabei wurden immer UPDRS Werte unter der Kondition mit der niedrigsten therapeutischen Einwirkung verwendet. Unterschieden sich nicht-Tremor und Tremor-Items nicht mindestens um den Faktor 2, wurde der Patient als Äquivalenztyp charakterisiert.

War das Ergebnis der nicht-Tremor-Abschnitte mindestens 2 mal so hoch wie das der Tremor-Abschnitte, wurde der Patient als akinetisch-rigider Subtyp charakterisiert, umgekehrt als Tremordominanztyp.

Diese Methode wurde so oder in annähernd gleicher Form schon im Zuge anderer Studien verwendet ^{13,57}

Eingeteilt nach ihren klinischen Subtypen wurde für die Patienten ebenfalls die mediane LEDD, die Verteilung der Medikamentengruppen und die Zusammensetzung der Dopaminagonisten über die Krankheitsjahre dargestellt.

3.8 Neuropsychologische Testverfahren

Anhand der Patientenakten wurden Ergebnisse diverser neuropsychologischer Testverfahren mit aufgenommen. Dazu zählen Mini Mental Status Test (MMST), Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA), Demenz-Detektion (DemTect), Mattis Dementia Rating Scale, Beck Depressions Inventar (BDI) und die Apathie Evaluations Skala (AES).

Der MMST ist ein Screeninginstrument für Demenz und wird in Interviewform durchgeführt. Maximal können 30 Punkte erreicht werden, ab einer Punktzahl von 20 geht man von einer leichten bis mittleren Demenz aus ⁴⁴.

Beim PANDA wird neben Bewertung der kognitiven Leistungen auch die Stimmung der Patienten beurteilt. Maximal sind 30 Punkte zu erreichen, ein Wert von 18 Punkten oder weniger deutet auf eine kognitive Beeinträchtigung hin ⁴⁷.

Der DemTect wird ebenfalls in Interviewform durchgeführt und ist insbesondere zur Früherkennung einer Demenz geeignet. Es können 0 bis 18 Punkte erreicht werden, 9 bis 12

Punkte sprechen für eine milde kognitive Beeinträchtigung, 8 Punkte und weniger für eine Demenz ⁴⁶.

Die Mattis Dementia Rating Scale dient als Screeningmethode, um die kognitive Beeinträchtigung dementer Patienten zu beurteilen. Er besteht aus 36 Aufgaben mit einer totalen Maximalpunktzahl von 144 ⁵⁸.

Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsinstrument für Patienten zur Ermittlung des Vorliegens und der Schwere einer Depression. Es wurde mehrfach adaptiert und überarbeitet. In der klinischen Praxis wird hauptsächlich der BDI-II verwendet. Maximal können dabei 63 Punkte erreicht werden, wobei die Höhe der Punktzahl mit der Schwere der depressiven Verstimmung korreliert ^{59,60}.

Die Apathie Evaluations Skala wird zur Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich des Auftretens apathischer Syndrome verwendet ⁶¹.

3.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software SPSS, Version 24.

Die Verteilung der Daten für Alter, LEDD und UPDRS-Werte der Patienten wurde per Shapiro-Wilk-Test überprüft.

Dabei wurde die Annahme, die Daten seien nicht normalverteilt, bestätigt, weshalb im Folgenden nicht-parametrische Verfahren angewandt wurden.

Der statistische Vergleich der Daten für LEDD und UPDRS-Werte der Patienten erfolgte per Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Dabei wurden abhängige Stichproben statistisch verglichen, auch wenn dies im Falle fehlender Daten einzelner Patienten zu einer Verringerung der Gruppengrößen führte.

Unterschiede wurden als statistisch signifikant bei $p < 0,050$ betrachtet. Zusätzlich wurden für die zu den Erhebungszeitpunkten jeweils vorhandenen Daten ohne Rücksicht auf die Verbundenheit der Stichproben Mediane errechnet und grafisch dargestellt.

Es wurden Unterschiede der LEDD ein Jahr vor und ein Jahr nach Beginn der Stimulation sowie LEDD-Werte der ersten Datenerhebung und fünf Jahre nach Implantation der Elektroden auf deren Signifikanz getestet.

Die Unterschiede der UPDRS-Werte wurden zunächst, in Konditionen variierenden therapeutischen Einflusses, vor und nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation, miteinander verglichen.

4. Ergebnisse

4.1 Datensatz und Demographie

Insgesamt 365 Patienten konnten aus den genannten Datenquellen mit hinreichenden Parametern eingeschlossen werden, wovon 126 weiblich und 239 männlich waren.

Das Alter der eingeschlossenen Patienten lag zwischen von 34 und 88 Jahren. Abbildung 2 zeigt das mediane Patientenalter über die Krankheitsjahre.

Dabei bewegte sich der Median bei Krankheitsjahren mit Patientenzahlen über $n = 5$ stets zwischen 60 und 70 Jahren.

Bei Erstkontakt der Patienten, also dem Baseline-Datensatz, lag der Median des Alters der Patienten bei 64 Jahren, wobei sie sich durchschnittlich im 8. Krankheitsjahr befanden.

Bei den 239 Männern der Kohorte lagen medianes Alter und Krankheitsdauer mit 63 und 7 Jahren etwas niedriger, bei den 126 weiblichen Patientinnen mit 64,5 und 9 Jahren etwas höher.

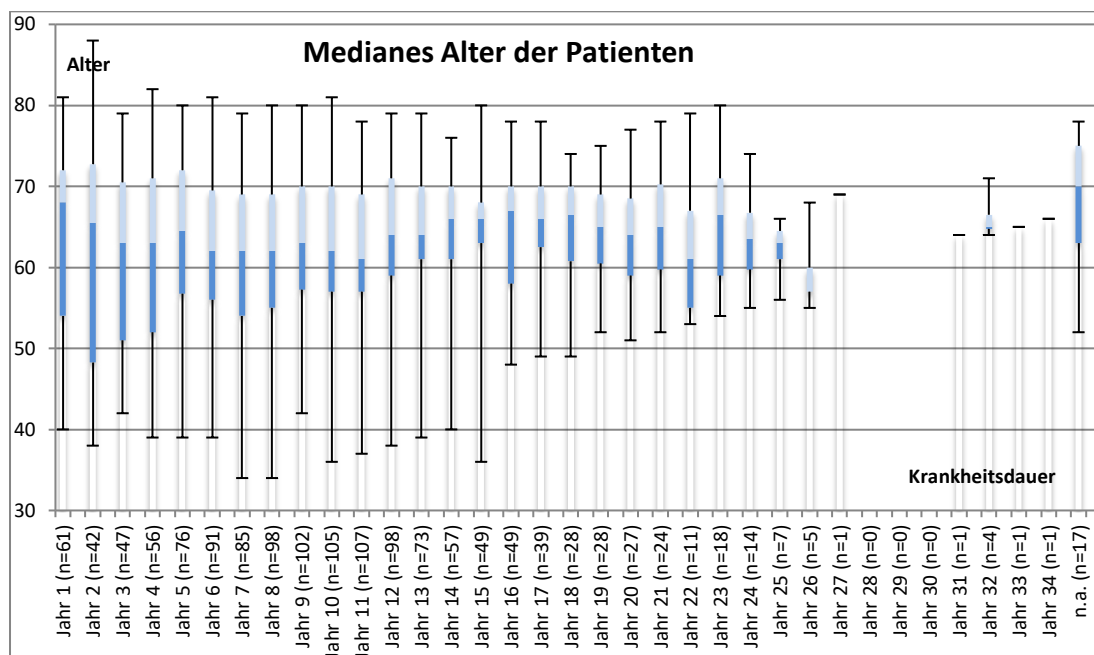


Abbildung 2: Median des Patientenalters

In den Abbildungen 3 und 4 sind die Patienten jeweils gesondert für Männer und Frauen in Altersgruppen eingeteilt. Sie bestätigen den Trend aus Abbildung 1, nach welchem die Altersgruppe zwischen 60 und 70 sehr dominant vertreten war.

Während diese bei den Männern ab dem 3. Krankheitsjahr durchgehend die stärkste Altersgruppe war, gab es bei den Frauen auch später mehrere Jahre, in denen die Altersgruppe zwischen 70 und 80 Jahren dominanter war (z.B. die Jahre 12 und 16).

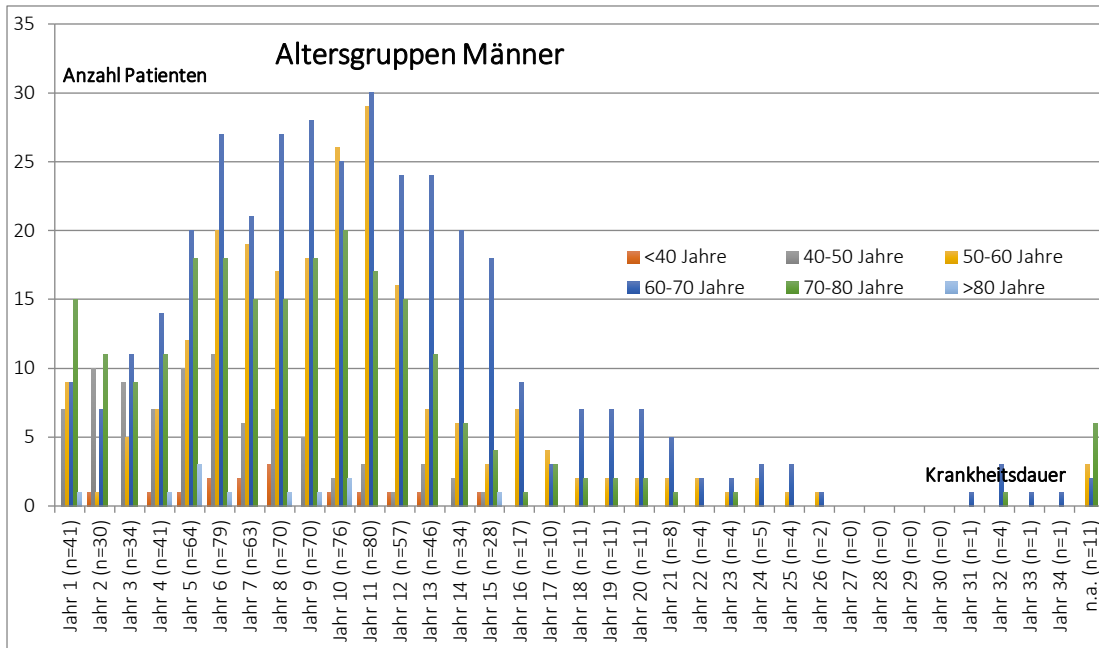


Abbildung 3: Anzahl männlicher Patienten pro Altersgruppe über die Krankheitsjahre

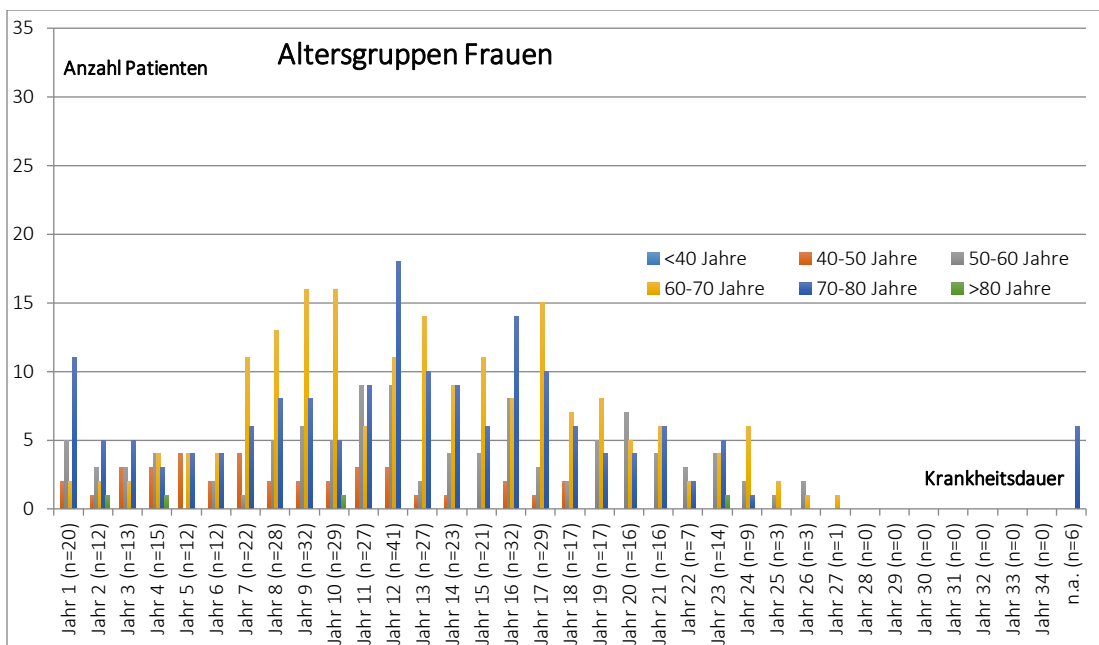


Abbildung 4: Anzahl weiblicher Patienten pro Altersgruppe über die Krankheitsjahre

4.2 Therapie

Die Gruppe der Patienten, die im Zuge ihrer Therapie eine Tiefe Hirnstimulation erhielt, umfasste 165 Patienten gegenüber 200 Patienten, die keine Tiefe Hirnstimulation erhielten. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Patientenzahlen auf die in der Kohorte vorhandenen Arten der Therapie über die Krankheitsjahre der Patienten.

Die größte Anzahl der Patienten pro Jahr erhielt entweder eine rein medikamentöse Therapie (Med) oder eine Kombination aus Tiefer Hirnstimulation und medikamentöser Therapie (Med+Stim).

Im 8. Krankheitsjahr löste die Kombination aus Stimulation und medikamentöser Therapie die rein medikamentöse Therapie als häufigste Behandlungsform ab und blieb auch in den folgenden Krankheitsjahren die Gruppe mit den größten Patientenzahlen.

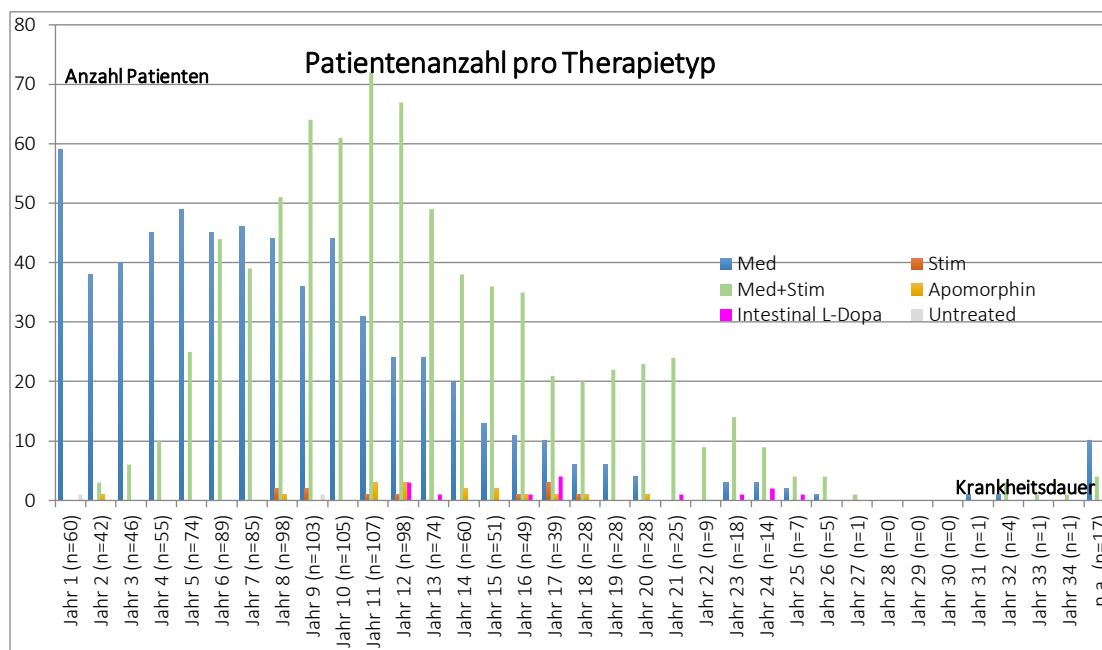


Abbildung 5: Anzahl Patienten pro Therapieform über die Krankheitsjahre

Im Median befanden sich die Patienten bei Beginn der Tiefen Hirnstimulation im 10. Krankheitsjahr und waren 63 Jahre alt. Die weiblichen Patientinnen unserer Kohorte befanden sich dabei im Median im gleichen Alter, jedoch bereits im 13. Krankheitsjahr. Die männlichen Patienten der Kohorte waren dagegen bei Beginn der Tiefen Hirnstimulation im Median jünger (62 Jahre) bei kürzerer Krankheitsdauer (9. Krankheitsjahr).

4.2.1. Levodopa Equivalent Daily Dose

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen anhand mehrerer Boxplots den Verlauf des Medians der LEDD bei verschiedenen Patientenkollektiven bezogen auf die Krankheitsdauer.

Auf der Y-Achse ist dabei jeweils die Höhe des LEDD-Werts des Patientenkollektivs und auf der X-Achse die Krankheitsjahre inklusive der für jedes Jahr auswertbaren Patientenzahl aufgetragen.

Abbildung 6 beschreibt den LEDD Median der kompletten Population von 365 Patienten sowohl mit als auch ohne Tiefe Hirnstimulation.

Die größte Anzahl an Patienten (n) war im 9. Krankheitsjahr verfügbar (n=109), ab dem 25. Krankheitsjahr bewegte sie sich durchgehend im einstelligen Bereich.

Der Median der LEDD lag ab dem 4. Krankheitsjahr größtenteils innerhalb eines Bereichs von 500 und 1000 mg/d, davor stieg er ab einem Wert von 200 stetig an. Eine Ausnahme machten dabei jedoch die Krankheitsjahre 22 (454mg/d) und 25 (1020mg/d) bei jedoch im Verhältnis geringer Menge an verfügbaren Patientenzahlen (n= 11 bzw. 7).

Der höchste LEDD-Wert mit einem Maximum von (3662,5mg/d) war in Jahr 8 zu finden, während ein Minimum von 0mg/d in mehreren Krankheitsjahren erreicht wurde. Die größte Spannweite zwischen 1. und 3. Quartil befand sich im 24. Krankheitsjahr (942,34mg/d).

Der stärkste Anstieg des Medians wurde zwischen den Jahren 22 und 23 bei geringen Patientenzahlen (n=11 bzw. 16) festgestellt (454 auf 699,25mg/d, ca. 35%), der stärkste Abfall zwischen den Jahren 18 und 19 (865,63 auf 703,5mg/d, ca. 19%).

Beachtenswert sind die Krankheitsjahre 11, 12 und 13. Hier fiel der Median bei größeren Patientenzahlen (Jahr 11: n=105, Jahr 12: n=92, Jahr 13: n=73) zunächst zwischen Jahr 11 und 12 um ca. 14% (710 auf 607,13mg/d), danach stieg er zwischen den Jahren 12 und 13 wiederum um ca. 19% (607,13 auf 745,5mg/d) an.

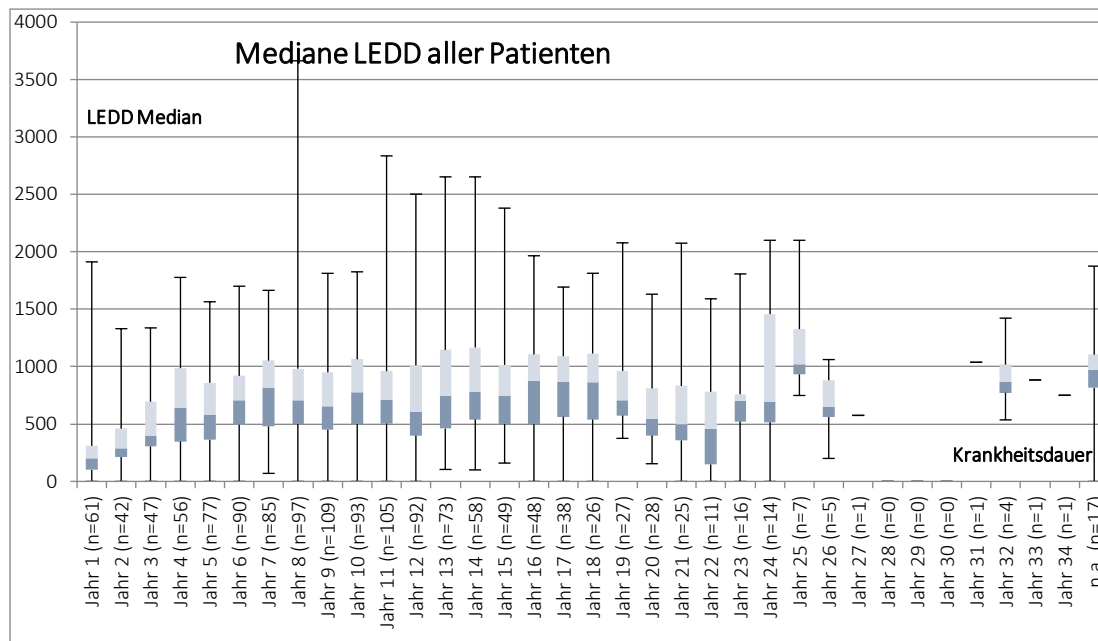


Abbildung 6: LEDD Median aller Patienten

In Abbildung 7 ist der LEDD Median aller Patienten mit Tiefer Hirnstimulation dargestellt. Die Patientenzahlen in den einzelnen Krankheitsjahren bewegten sich hier zwischen 0 und 92 auf einem im Mittel niedrigeren Niveau als in Abbildung 5 und einem Höhepunkt beim 11. Krankheitsjahr.

Die mediane LEDD entwickelte sich über die Krankheitsjahre ähnlich wie in Abbildung 5, jedoch stieg sie hier nie über 1000mg/d.

Der höchste Wert wurde im Jahr 25 erreicht (932,38mg/d) bei einer jedoch geringen Menge an Patienten (n=4).

In Krankheitsjahr 16 wurde der höchste Wert (832mg/d) unter den Krankheitsjahren mit einer Anzahl von mindestens 30 Patienten pro Jahr erreicht.

Zwischen dem 8. Und 13. Krankheitsjahr schwankte der LEDD-Median des THS Patientenkollektivs bei Patientenzahlen von über 50 auffallend. Ein großer Anstieg fand

zwischen dem 9. und 10. Krankheitsjahr statt (ca. 29%). In den beiden Jahren danach fiel er jedoch wieder auf ein ähnliches Niveau wie das in Jahr 9 (575,5mg/d); Jahr 10 (807,5mg/d); Jahr 12 (580mg/d).

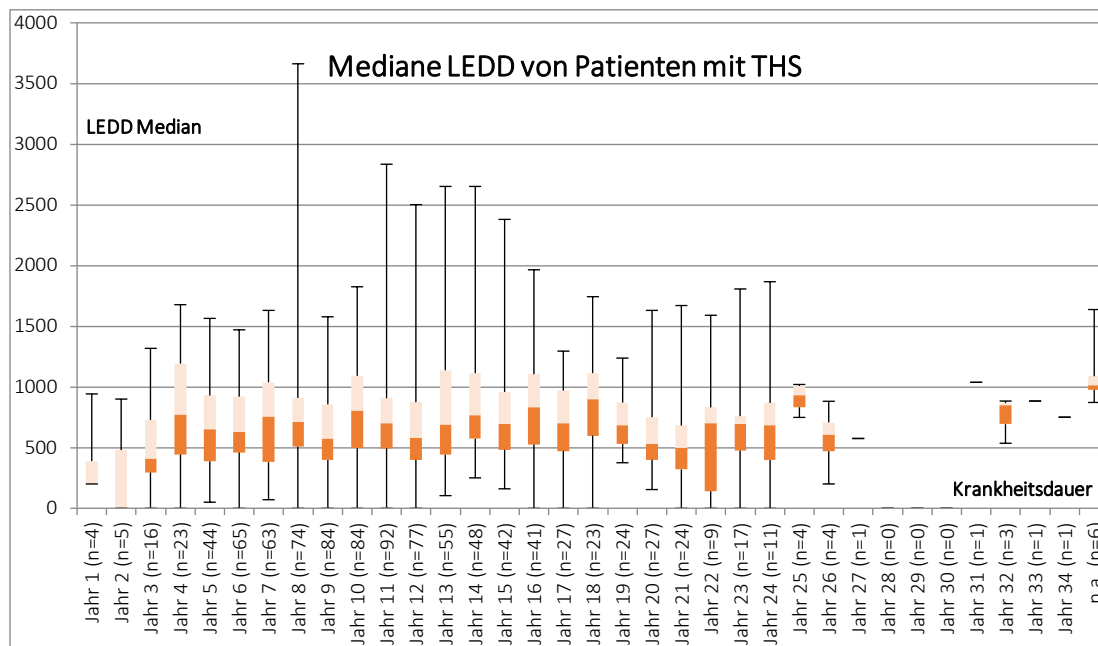


Abbildung 7: LEDD Median von Patienten mit Tiefenhirnstimulation

Die mediane LEDD der Patienten ohne Tiefe Hirnstimulation stieg ebenfalls zunächst schnell an und näherte sich dann ab dem 6. Krankheitsjahr einem Wert von 1000mg/d. Sie lag also im Median höher als bei den vorher gezeigten Kollektiven (komplette Kohorte: 707,5mg/d; THS-Patienten: 699,06mg/d; Nicht-THS-Patienten: 938,75mg/d). Später stieg sie dann auch deutlich über 1000mg/d.

Diese Werte sind jedoch schwer vergleichbar, da die Patientenanzahl ab dem 6. Krankheitsjahr konstant unter 30 lag und sich ab dem 15. Krankheitsjahr nur noch im einstelligen Bereich bewegte.

In Abbildung 8 wird die Entwicklung der medianen LEDD aller Patienten, die eine Tiefe Hirnstimulation erhielten, vor und nach Implantation der Elektroden zur Stimulation gezeigt. Der Wechsel der Therapie durch Tiefe Hirnstimulation ist durch den Wechsel der Farbe der Boxplots von Blau zu Orange dargestellt.

Bis zum 2. Jahr vor der Implantation hatte der mediane LEDD-Wert eine steigende Tendenz, dort erreichte er dann auch seinen Höhepunkt (Jahr 2 vor THS: 1038,25mg/d).

Auffällig war der Abfall des Medians bei den ersten nach der Implantation aufgenommenen Daten im Vergleich zu den letzten davor um ca. 32% (Jahr 1 Prä-THS: 1014,5mg/d; Erster Datensatz Post-THS: 687,38mg/d), bei jeweils hohen verfügbaren Patientenzahlen (n=196 bzw. 162).

Dieser Abfall der LEDD war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$ für 122 Patienten mit für eine verbundene Stichprobe verfügbaren Werten).

Ein ebenfalls hoch signifikanter Abfall der LEDD um ca. 45% ($p < 0,001$ bei 109 verbundenen Stichproben) zeigte sich bei Daten innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Stimulation (Jahr 1 Prä-THS: 1014,5mg/d; Jahr 1 Post-THS: 555,50mg/d).

Danach bewegte sich der Median auf niedrigerem Niveau und überschritt den Wert von 700mg/d erst wieder im 9. Jahr nach Implantation, bei hier allerdings nur noch einem Patienten im Datensatz.

Selbst im 5. Jahr nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation konnte im Vergleich zu den Werten direkt nach Beginn der Stimulation keine signifikante Steigerung der LEDD-Werte der Patienten festgestellt werden ($p = 0,333$ bei $n = 28$ in der verbundenen Stichprobe).

Ein Minimum der LEDD von 0mg/d wurde vor der Implantation nicht erreicht, danach jedoch zu 6 von 10 Zeitpunkten der Datenerhebung (erster Wert nach Implantation, Jahre 1 bis 5 nach der Implantation).

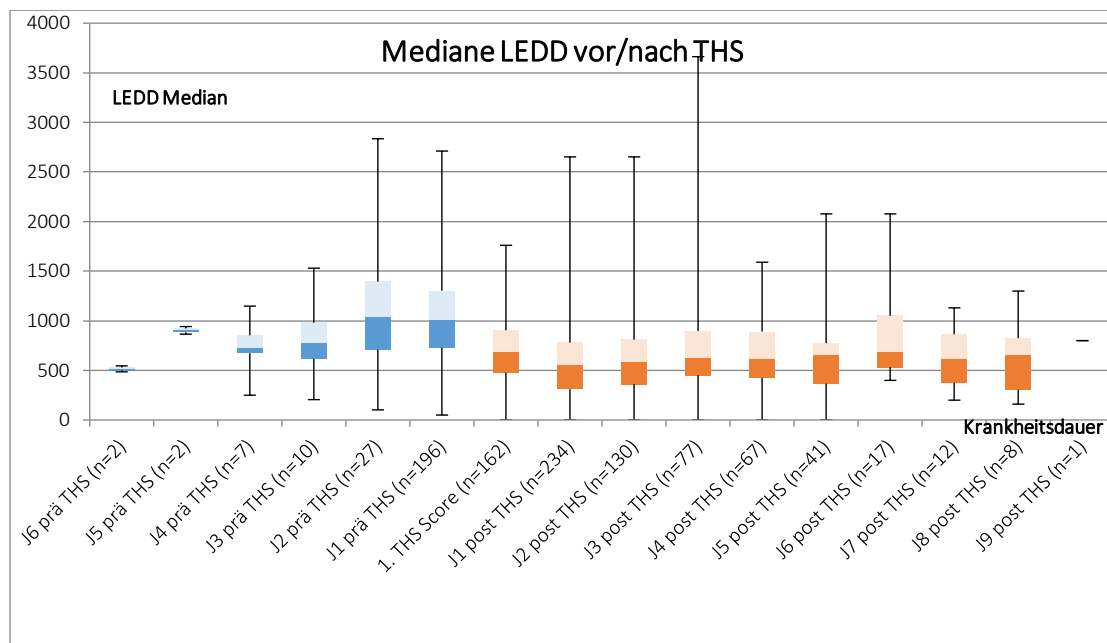


Abbildung 8: LEDD Median vor und nach Tiefer Hirnstimulation

Die Abbildungen 9 und 10 zeigen die anteilige Zusammensetzung der LEDD aus den verschiedenen Präparategruppen, jeweils für die gesamte Kohorte und die Patienten mit Tiefer Hirnstimulation.

Auf der X-Achse sind dabei die Krankheitsjahre inklusive der jeweiligen Patientenzahlen (n), auf der Y-Achse ist der prozentuale Anteil der einzelnen Medikamentengruppen angegeben, aus denen sich die LEDD zusammensetzt. Diese Gruppen der Medikamente waren Levodopa (L-Dopa) Präparate (in Blau dargestellt), Dopaminagonisten (Apomorphin, Pramipexol,

Rotigotin, Ropinirol, Piribedil; in Orange), Amantadin-Präparate (in Grau) und Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer; Selegilin, Rasagilin; in Gelb).

In Abbildung 9 ist die Zusammensetzung der LEDD aller Patienten über die Krankheitsjahre dargestellt.

Bei der vorliegenden Kohorte setzte sich die LEDD aus Präparaten von 4 Medikamentengruppen zusammen.

Zu den L-Dopa-Präparaten gehörten substituiertes Levodopa und entsprechende Retard Präparate, sowie die Catecholamin-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer) Entacapon und Tolcapon.

Die Gruppe der Dopaminagonisten setzte sich aus Apomorphin, Pramipexol, Rotigotin, Ropinirol und Piribedil zusammen.

Weiterhin gab es eine Gruppe bestehend aus Amantadinpräparaten und eine Gruppe der Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) bestehend aus Selegilin und Rasagilin.

Die Anzahl an Patienten erreichte bei Jahr 11 ihren Höhepunkt (n=107) und nach dem 21. Krankheitsjahr blieb sie unter 20 Patienten.

Die L-Dopa Medikamente stellten in allen Krankheitsjahren, mit Ausnahme des 2. Krankheitsjahres, deutlich die stärkste Fraktion der Gruppen (ca. 47-91%) dar.

Bis zum 6. Jahr stieg deren Anteil von seinem kleinsten Wert in Jahr 2 (ca. 37%) auf einen Wert von ca. 60%. Dieser wurde nur in Jahr 8 minimal unterschritten (ca. 59,9%) und stieg später auf bis zu ca. 91% bei geringer werdenden Patientenzahlen an.

Die Dopaminagonisten stellten bis zum 22. Krankheitsjahr die zweitstärkste Gruppe, bei Anteilen von ca. 14-38%. In den ersten 19 Jahren war ihr Anteil stets über 16%, erst danach wurde dieser Wert unterschritten.

Der Anteil der Amantadin-Präparate stieg in den späteren Krankheitsjahren bei gleichzeitig fallenden Patientenzahlen an. Der Wert im 7. Krankheitsjahr (ca. 5,1%) wurde erst nach dem 30. Jahr, bei Patientenzahlen von maximal 6, wieder unterschritten.

Die Monoaminoxidase-B-Hemmer waren die kleinste Gruppe (0 bis ca. 23%). Der Verlauf ihres Anteils war tendenziell gegenläufig zu dem der Amantadin-Präparate: Der höchste sowie der dritthöchste Wert wurden in den ersten beiden Jahren erreicht (ca. 23% bzw. 13%), danach bewegte sich ihr Anteil fast konstant im einstelligen Bereich (Ausnahme: Jahr 27 bei n=1; ca. 17%).

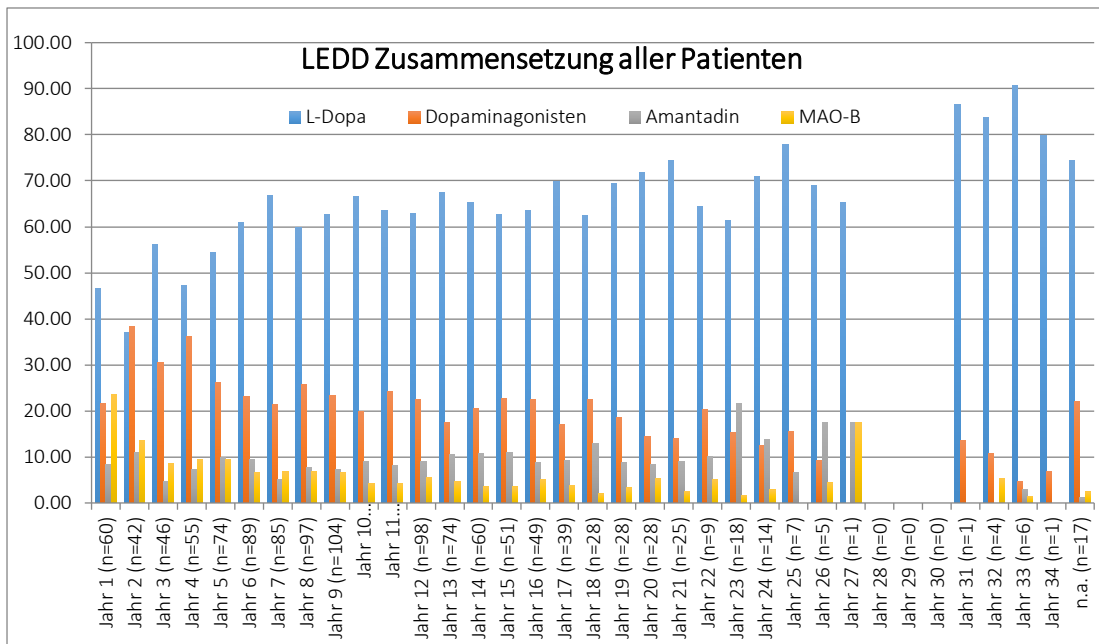


Abbildung 9: Zusammensetzung der LEDD bei allen Patienten

Abbildung 10 zeigt die Zusammensetzung der LEDD der Gruppe von Patienten mit Tiefer Hirnstimulation.

Bei besonders in den ersten Krankheitsjahren geringeren Patientenzahlen (Jahr 1 bis 4: n=3 bis 22; max.: Jahr 11 mit n=93) stellte sich hier ein ähnliches Bild, wie bei der Gruppe aller Patienten dar.

L-Dopa-Präparate dominierten als größter Anteil der Medikamentengruppen: Im Jahr 1 bei einer Patientenzahl von 2 lag ihr Anteil noch bei 0%, danach zwischen ca. 43 und 87%. Zweitstärkste Gruppe waren auch hier die Dopaminagonisten, welche vor allem in den ersten Jahren prominent waren (Maximum in Jahr 4: ca. 40%) und dann eine leicht fallende Tendenz zeigten: Ab dem 9. Krankheitsjahr wurde ein Wert von 25% nicht mehr überschritten.

Amantadin-Präparate und MAO-B-Hemmer waren erneut die beiden schwächsten Gruppen und zeigten in Krankheitsjahren, bei denen die verfügbare Patientenzahl über 5 lag, Maxima von 23 bzw. 11% und insgesamt einen ähnlichen Verlauf zu dem der Gruppe aller Patienten.

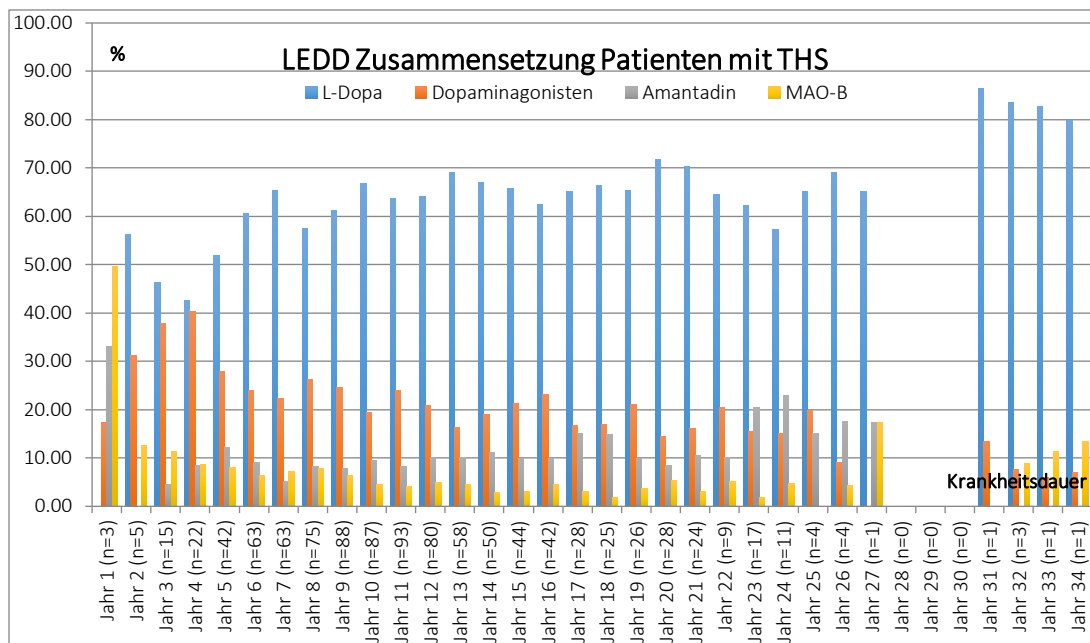


Abbildung 10: Zusammensetzung der LEDD von Patienten mit Tiefer Hirnstimulation

Bei dem Patientenkollektiv ohne Tiefe Hirnstimulation ergab sich wie bei Darstellung der medianen LEDD das Problem geringer Patientenzahlen (maximal 57, ab 6. Krankheitsjahr nie höher als 30).

Auch hier bildeten L-Dopa Präparate den stärksten Anteil, gefolgt von Dopaminagonisten. Der Anteil von Amantadin-Präparaten und MAO-B-Hemmern nahm einen ähnlich gegenläufigen Verlauf wie bei den zuvor gezeigten Gruppen bei stärker schwankenden Werten.

In Abbildung 11 wird die Entwicklung der Komponenten der LEDD vor und nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation gezeigt.

Die höchsten Patientenzahlen lagen hier im letzten Jahr vor und in den 2 Jahren nach Einsetzen des Stimulators vor (Maximum im ersten Jahr nach Implantation: n=238).

Die Gruppen der Medikamente zeigten in den meisten Jahren ein ähnliches Bild. Ausnahme ist das 2. Jahr vor Stimulation, in dem die Dopaminagonisten, bei Daten von 23 Patienten, mit einem Anteil von ca. 44% noch vor den L-Dopa-Präparaten (ca. 42%) am stärksten vertreten waren.

Außerdem fällt auf den ersten Blick das 9. Jahr nach Beginn der Stimulation auf, in dem Amantadin-Präparate mit einem Anteil von 75% dominierten. Hier waren jedoch lediglich Daten von einem Patienten verfügbar.

Abgesehen von diesen Ausnahmen bewegten sich die Anteile der LEDD sowohl vor, als auch nach Implantation des Stimulators in annähernd konstanten Bereichen: L-Dopa-Präparate bei ca. 63% (Quartil 1 ca. 60% , Quartil 3 ca. 65%), Dopaminagonisten bei ca. 22% (Quartil 1 ca.

20%, Quartil 3 ca. 25%), Amantadin-Präparate bei ca. 10% (Quartil 1 ca. 9%, Quartil 3 11%) und MAO-B-Hemmer bei ca. 5% (Quartil 1 ca. 4%, Quartil 3 ca. 7%).

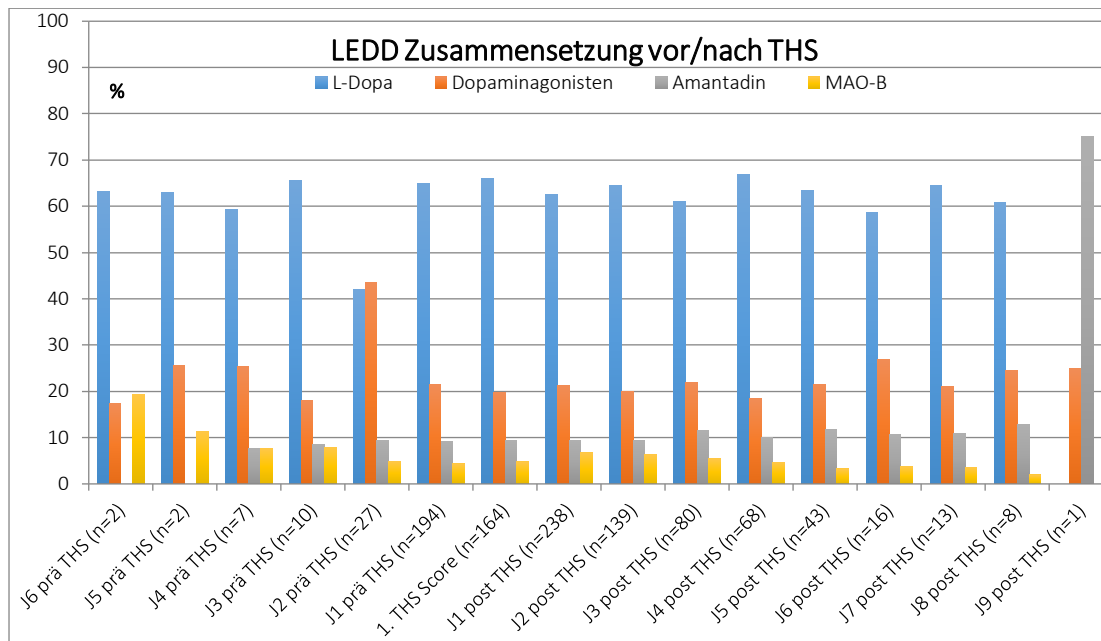


Abbildung 11: Zusammensetzung der LEDD vor und nach Tiefer Hirnstimulation

4.2.2. Dopaminagonisten

Die anteilige Zusammensetzung der Dopaminagonisten pro Krankheitsjahr wurde ebenfalls für die gesamte Kohorte und Patienten mit und ohne Tiefe Hirnstimulation über die Krankheitsjahre ausgewertet.

In Abbildung 11 ist der Anteil von Apomorphin dargestellt in Hellblau, Pramipexol in Orange, Rotigotin in Grau, Ropinirol in Gelb und Piribedil in Dunkelblau.

Bei der gesamten Kohorte dominierten hier in den frühen Jahren vor allem Pramipexol, Rotigotin und Ropinirol.

Pramipexol erreichte im 1. Jahr (n=60) einen Anteil von ca. 76% Prozent, der bei vergleichbaren Patientenzahlen danach deutlich unterschritten wurde. Der Median bei Krankheitsjahren mit zweistelligen Patientenzahlen lag bei ca. 25%.

Bis einschließlich des 3. Krankheitsjahrs bildete Rotigotin die zweitstärkste oder stärkste Gruppe der Dopaminagonisten und ab dem 4. Jahr dann Ropinirol (in Jahr 4 mit ca. 42%).

Ab dem 11. Krankheitsjahr spielte auch der Anteil von Apomorphin eine prominentere Rolle (ca. 20%) und zeigte danach zunächst eine tendenziell steigende Entwicklung (Jahr 19: ca. 36%), bevor er dann relativ schnell wieder abfiel (ab Jahr 21: 0%).

Piribedil hatte in Jahren mit Patientenzahlen von mindestens 10 einen medianen Anteil von ca. 10% und erreichte seinen maximalen Anteil in Jahr 9 (ca. 18%).

Trennt man die Patienten mit Tiefer Hirnstimulation von denen ohne, war es zunächst erschwert, deutliche Entwicklungstrends der Anteile der einzelnen Dopaminagonisten

auszumachen, auch durch die niedrigen Patientenzahlen, vor allem bei Patienten ohne Tiefe Hirnstimulation.

Interessant war der variierende mediane Anteil von Ropinirol (bei Krankheitsjahren mit $n \leq 10$), welcher bei Patienten mit Tiefer Hirnstimulation höher lag als bei der gesamten Kohorte (Kohorte: ca. 29%, THS-Patienten: ca. 35%) und gleichzeitig bei Patienten ohne Tiefe Hirnstimulation deutlich niedriger war (ca. 14%). Gleichzeitig war der mediane Anteil von Pramipexol bei der zuletzt genannten Gruppe deutlich höher als bei der gesamten Kohorte (ohne THS: ca. 33%, Gesamtkohorte: ca. 25%).

Abbildung 12 zeigt einen Anstieg des Anteils von Ropinirol an den Dopaminagonisten nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation, im Gegensatz zu einem Abfall von Pramipexol und Rotigotin.

Grundsätzlich ist jedoch zu beachten, dass die Anzahl der verfügbaren Patienten bis einschließlich zum 2. Jahr vor Implantation der Elektroden bei maximal 27 lag.

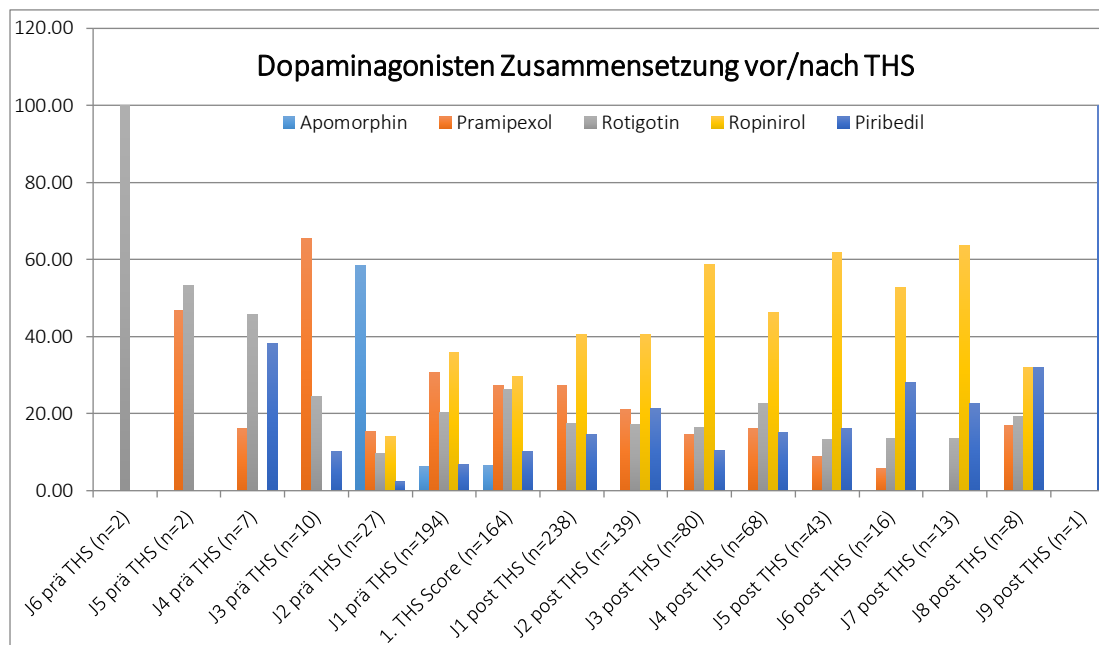


Abbildung 12: Zusammensetzung der Dopaminagonisten vor und nach Tiefer Hirnstimulation

4.2.3. Psychopharmaka

Die Entwicklung des Anteils an Patienten, die Psychopharmaka erhielten, wurde in 5-Jahres Zeitabschnitten ausgewertet.

In Abbildung 13 ist der Anteil der Patienten pro Krankheitsjahr, die Präparate aus der Gruppe der Benzodiazepine (in Orange), Antidepressiva (in Grau) oder Neuroleptika (in Gelb) erhielten, dargestellt.

Der allgemeine Anteil an Patienten der Gesamtkohorte, die mit Psychopharmaka therapiert wurden, stieg im Laufe der Zeit an.

Vor allem war dies bei den beiden dominanten Präparaten der Antidepressiva (Jahr 1-5: ca. 18%, Jahr 21-25: ca. 28%) und Neuroleptika (Jahr 1-5: ca. 8%, Jahr 21-25: ca. 31%) zu beobachten. Der Anteil an Patienten, die Benzodiazepine erhielten, war kleiner und schwankte zwischen ca. 5% (Jahr 21-25) und 18% (Jahr 16-20) ohne klar erkennbaren Trend.

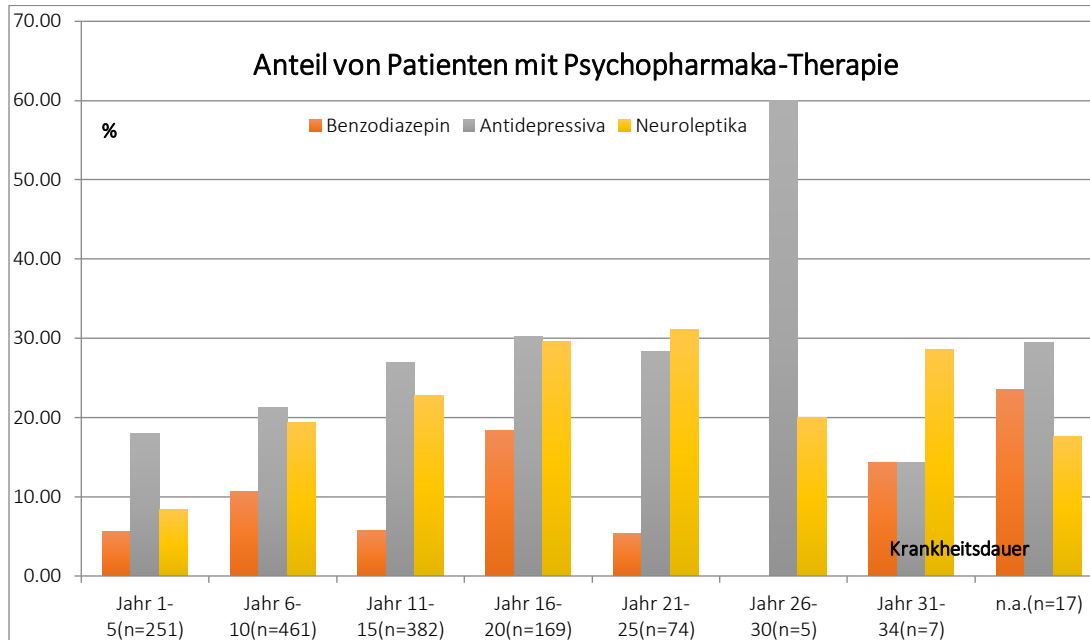


Abbildung 13: Anteil von Patienten mit psychopharmazeutischer Therapie

Bei Patienten mit Tiefer Hirnstimulation zeigte sich bei der Entwicklung der Anteile der Patienten mit psychopharmazeutischer Behandlung ein nahezu identisches Bild, und auch der Beginn der Tiefen Hirnstimulation schien kein Abweichen vom allgemein steigenden Anteil an betroffenen Patienten zu verursachen.

So sank zwar unmittelbar nach Beginn der Stimulation der Anteil an Patienten, die mit Benzodiazepin-Derivaten oder Antidepressiva therapiert wurden (ca. 3% bzw. ca. 2% Differenz). In den beiden Jahren danach stieg er jedoch um ca. 8% bzw. ca. 11% und lag somit in beiden Fällen höher als vor dem Eingriff.

Der Anteil der mit Neuroleptika therapierten Patienten schwankte nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation von Jahr zu Jahr. Im 2. Jahr nach THS lag dieser Wert jedoch bei ca. 10% über dem vor Beginn der Stimulation (letztes Jahr bevor: ca. 16%, Jahr 2 danach: ca. 26%).

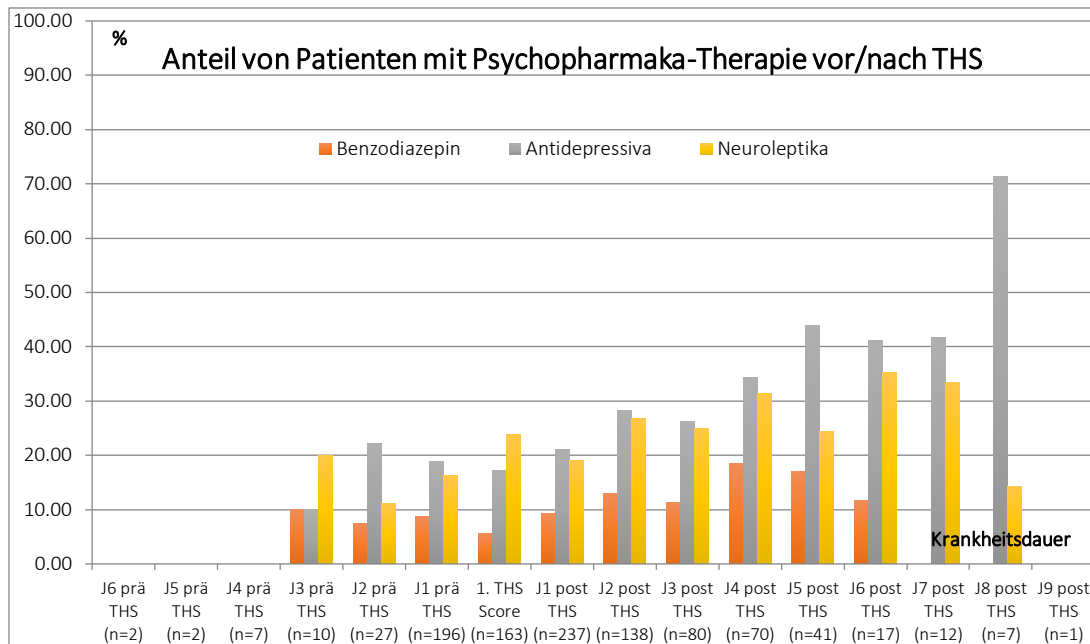


Abbildung 14: Anteil von Patienten mit psychopharmazeutischer Therapie vor/nach THS

Bei Patienten ohne Tiefe Hirnstimulation ließ sich ein ebenso steigender Trend erkennen. Ab den Jahren 16-20 begannen die Werte jedoch deutlich stärker anzusteigen als bei den vorherig beschriebenen Gruppen (Neuroleptika: Jahr 11-15: ca. 13%; Jahr 16-20: 40%), die Patientenzahl fiel hier jedoch auf 23 und danach weiter in einstellige Bereiche.

4.3 Motorik

Die Entwicklung des motorischen Zustands der Patienten wurde über Darstellung des Summenscores im motorischen Abschnitt der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ausgewertet.

Der Anteil an Patienten pro Krankheitsjahr, von denen das Ergebnis eines UPDRS-Tests vorlag, betrug im Median ca. 63%.

Dadurch ergab sich die Problematik, dass insgesamt einige Krankheitsjahre aufgrund von zu geringen Patientenzahlen kaum Schlüsse auf den Zustand der Kohorte zu diesem Zeitpunkt zuließen.

Zum Zeitpunkt des Erstkontakts mit den Patienten hingegen war die größte Menge an Daten aus UPDRS-Tests verfügbar.

Hier konnten Werte von 239 Patienten (im medikamentösen ON und Stimulations-OFF-Zustand) sowie von 231 Patienten im kompletten Therapie-OFF-Zustand, also ohne Medikamente oder Stimulation ausgewertet werden.

Die mediane UPDRS-Punktzahl bei Patienten ohne Therapie lag dabei 13 Punkte (Gesamtwert: 32 Punkte) über der Punktzahl bei Patienten im Zustand unter medikamentöser Therapie (19 Punkte).

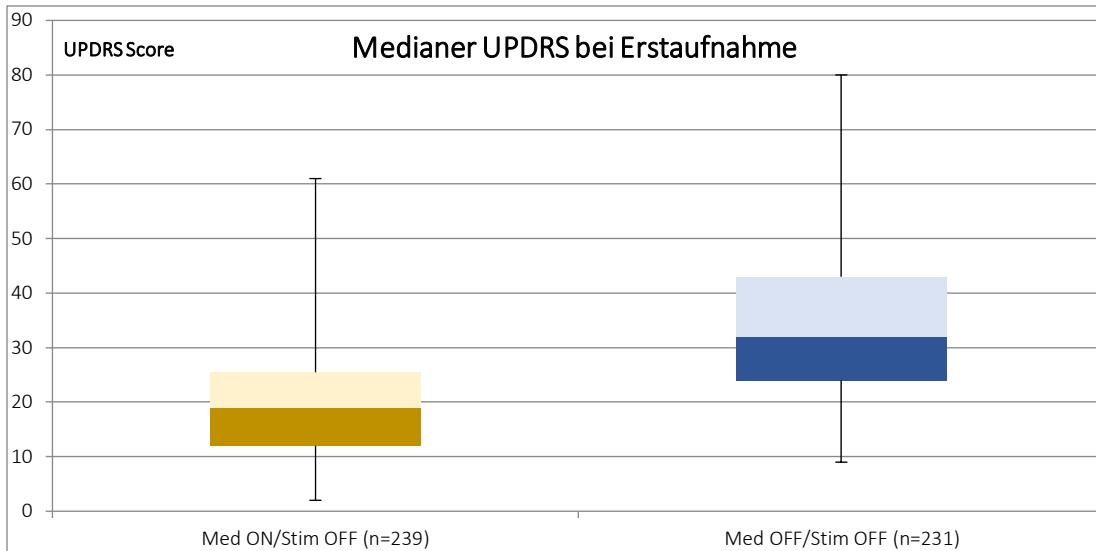


Abbildung 15: Mediane UPDRS-Punktzahl mit und ohne Medikamente bei Erstaufnahme

Über die Krankheitsjahre dargestellt bewegte sich der mediane UPDRS-Wert von Patienten im medikamentösen ON (Abbildung 16) der gesamten Kohorte bis einschließlich zum 15. Jahr in einem Bereich zwischen 16 und 21,5 Punkten. Danach lag er bis zum 20. Krankheitsjahr zwischen 22 und 26,5 Punkten. Daraufhin schwankte der mediane Wert etwas stärker, jedoch bei lediglich einstelligen Patientenzahlen.

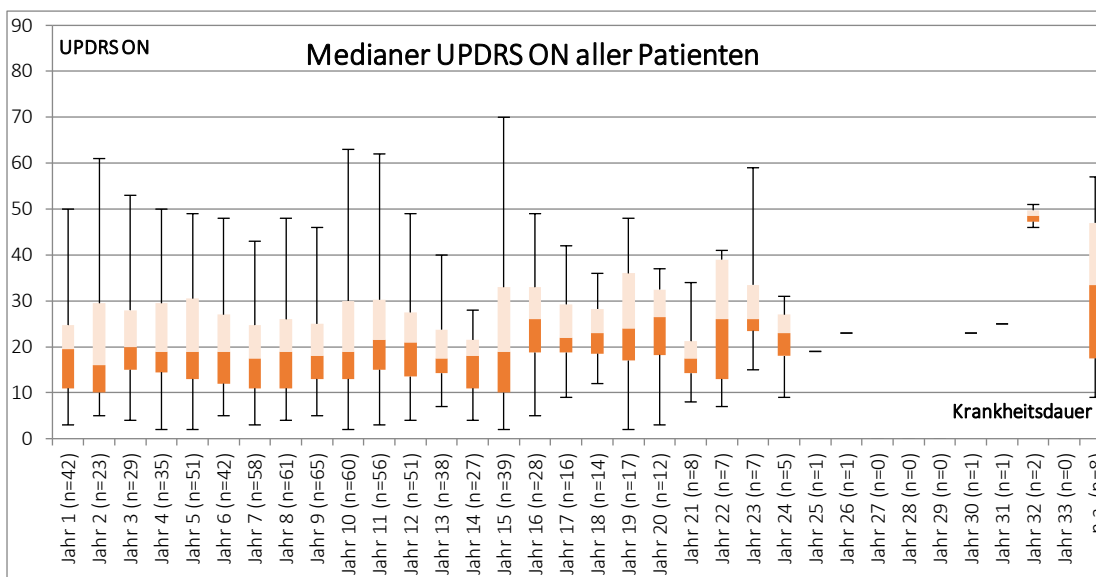


Abbildung 16: UPDRS Median aller Patienten im therapeutischen ON

Durchschnittlich stieg der Median, wie durch die Trendlinie in Abbildung 17 dargestellt, alle 3 Krankheitsjahre um rd. 2,65 Punkte (ca. 5,5%). Berücksichtigt man jedoch nur die Zeitintervalle der Krankheitsjahre, bei denen Daten von mindestens 10 Patienten auswertbar waren (Jahre 1-25), so stieg der mediane UPDRS Wert im Schnitt lediglich um rd. 0,93 Punkte (ca. 2,9%) alle 3 Krankheitsjahre.

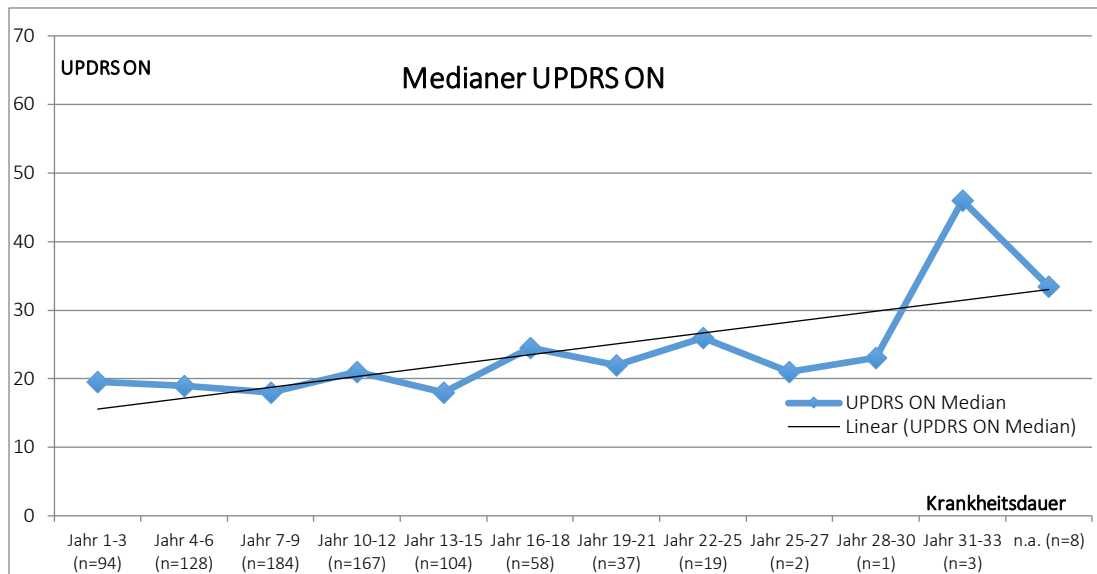


Abbildung 17: UPDRS Median aller Patienten im therapeutischen ON im 3-Jahres-Intervall

Abbildung 18 zeigt die Entwicklung des medianen UPDRS-Werts im therapeutischen ON bezogen auf die Höhe des Ausgangswerts in Jahr 1.

Dabei wurde der Wert in Jahr 1 (19,5) als 0-Wert verwendet, um die Abweichung der folgenden Jahre grafisch darzustellen.

Es ist zu beobachten, dass der mediane Wert sich 1 Jahr nach der Diagnose zunächst deutlich um 3,5 Punkte verbesserte.

Anschließend bewegte er sich durchgängig immer +/- 2 Punkte um den Ausgangswert in Jahr 1 herum.

Erst ab dem 16. Krankheitsjahr stieg er, bei Daten von 28 Patienten, deutlich um 6,5 Punkte über das Ausgangsniveau an und sank danach auch nicht mehr darunter.

Zur Auswertung wurden lediglich die ersten 20 Krankheitsjahre verwendet, da hierbei auswertbare Daten von mindestens 10 Patienten vorlagen.

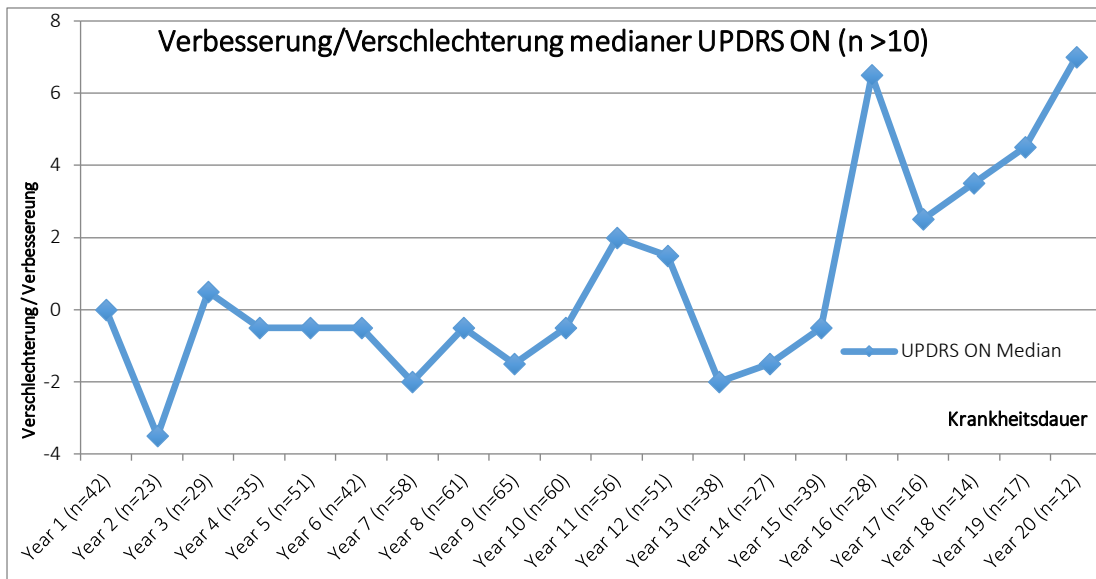


Abbildung 18: Verbesserung und Verschlechterung des medianen UPDRS im therapeutischen ON im Verlauf der Krankheitsdauer bei einer minimalen Datenmenge von n = 10 pro Krankheitsjahr

Bei der Patientengruppe mit Tiefer Hirnstimulation entwickelte sich der Median des UPDRS sehr ähnlich zu dem der kompletten Kohorte.

Der Median aller auswertbaren Krankheitsjahre lag nur 0,5 Punkte niedriger, verglichen mit dem des gesamten Patientenkollektivs (Median: 20 Punkte gegenüber 20,5 Punkten).

Auch die Streuungen befanden sich auf einem ähnlichen Niveau (THS-Patienten: Quartil 1: 14 Punkte, Quartil 3: ca. 26,3 Punkte; Gesamte Kohorte: Quartil 1: ca. 14,8 Punkte, Quartil 3: ca. 28,1 Punkte).

Abbildung 19 zeigt den Verlauf der medianen UPDRS-Punktzahl der Patienten vor und nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation.

Vor Implantation der Elektroden stieg die mediane Punktzahl zunächst auf 20 an, und auch bei unmittelbarer Messung nach dem Eingriff stieg sie zunächst weiter auf 22, bei jedoch deutlich geringerer Patientenzahl als bei dem vorausgehenden Wert (n=60 gegenüber n=141). Bei der Messung im ersten Jahr nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation, war die mediane UPDRS-Punktzahl der Patienten jedoch um 15% im Vergleich zum letzten Wert vor der Elektrodenimplantation auf 17 Punkte gesunken.

Im statistischen Vergleich stellte sich dieser Unterschied jedoch als nicht signifikant dar ($p=0,060$ bei $n=73$).

Danach zeigte der Median eine steigende Tendenz mit leichten Schwankungen.

Bis zum 5. Jahr nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation war er auf einen Wert von 23 Punkten gestiegen. Damit lag er 15% höher gegenüber der letzten Messung vor der Tiefen Hirnstimulation.

Im Vergleich zu den ersten erhobenen Werten nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation war dieser Wert bei einer geringen Anzahl an Patienten (n=15) statistisch signifikant erhöht (p=0,009).

In den Jahren danach stieg der Median der Punktzahl noch auf bis zu 27,5 Punkte an, jedoch bei Daten von maximal 12 Patienten.

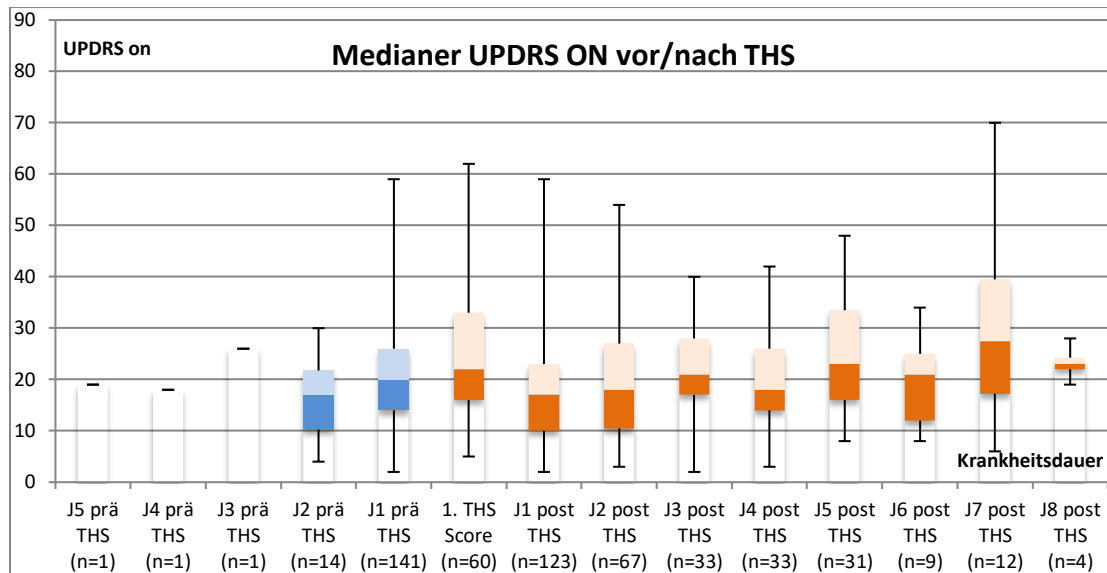


Abbildung 19: UPDRS Median vor und nach Tiefer Hirnstimulation im therapeutischen ON

Der mediane UPDRS Wert aller Patienten, ohne Einfluss durch Therapie (therapeutisches OFF) lag bei Patientenzahlen von maximal 38 zwischen Werten von 22,5 und 80.

Setzt man voraus, dass mindestens 5 Patientendaten ausgewertet werden konnten, lag der höchste mediane Wert bei 52.

Die Patientenzahlen bewegten sich im Vergleich zum UPDRS im therapeutischen ON stets auf niedrigerem Niveau (durchschnittlich ca. 14 Patienten pro Krankheitsjahr im OFF gegenüber ca. 24 pro Krankheitsjahr im ON). Nach dem 20. Krankheitsjahr wurde keine zweistellige Anzahl an auswertbaren Patientenzahlen mehr erreicht.

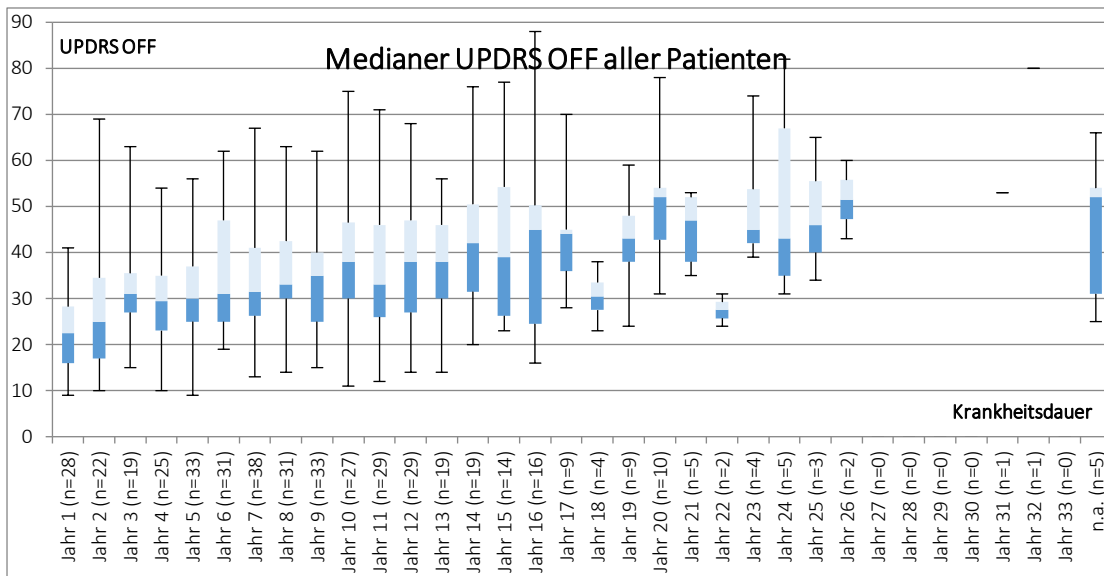


Abbildung 20: UPDRS Median aller Patienten im therapeutischen OFF

Abbildung 21 zeigt, dass der mediane UPDRS Wert der Kohorte im OFF alle 3 Krankheitsjahre um ca. 2,63 Punkte (ca. 7%) stieg.

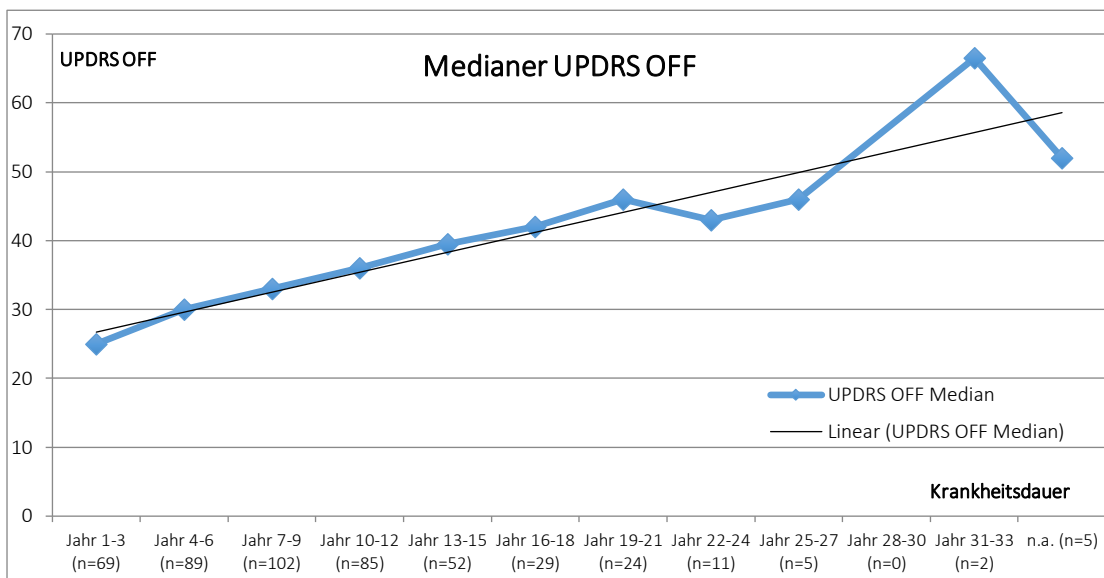


Abbildung 21: UPDRS Median aller Patienten im therapeutischen OFF im 3-Jahres-Intervall

In Abbildung 22 ist der mediane UPDRS-Wert vor und nach Implantation der Elektroden dargestellt, wobei der Unterschied zwischen den Zuständen mit und ohne aktiver Tiefer Hirnstimulation verdeutlicht wird.

Dafür wurden sowohl vor als auch nach dem Eingriff nur UPDRS-Daten von Patienten jeweils in Konditionen ohne Einfluss von Medikamenten verwendet.

Der letzte Wert vor Beginn der Tiefen Hirnstimulation in der Kondition ohne Medikation oder Stimulation (Med OFF/Stim OFF) wird dabei in Blau dargestellt, die UPDRS-Werte mit aktivierter Stimulation in Orange (Med OFF/Stim ON).

Zunächst ist zu beachten, dass in der Kondition ohne Medikation und mit Stimulation weniger Daten zur Verfügung standen als in den zuvor gezeigten Konditionen. So lag ein Jahr nach Beginn der Stimulation das Maximum an verfügbaren Patientendaten bei 67.

Mit Einsetzen der Tiefen Hirnstimulation war ein sofortiger starker Abfall der medianen UPDRS-Punktzahl zu beobachten.

Bei den Datenerhebungen innerhalb eines Jahres nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation (1. Wert nach dem Eingriff oder 1. Jahr danach) war der UPDRS Median um ca. 46% auf 19,5 Punkte gefallen.

Bei der Datenerhebung im 1. Jahr nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation war der UPDRS Median um ca. 44% auf 20 Punkte gesunken. (Statistik n=38).

Bei der ersten Datenerhebung nach dem Eingriff war der UPDRS Median um 50% auf 18 Punkte gefallen.

Statistisch konnte diesem Abfall entsprechend auch ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$ bei $n=43$) für die ersten erhobenen Werte unter Tiefer Hirnstimulation im Vergleich zu den letzten davor festgestellt werden.

Bis zum 3. Jahr nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation stieg der Wert im Median jährlich um 12,5% auf 22,5 Punkte.

In den Jahren danach wurden keine zweistelligen Patientenzahlen mehr erreicht.

Seinen Höhepunkt erreichte der mediane UPDRS-Wert im 4. Jahr nach der Operation bei 41 Punkten ($n=7$), danach fiel er zunächst.

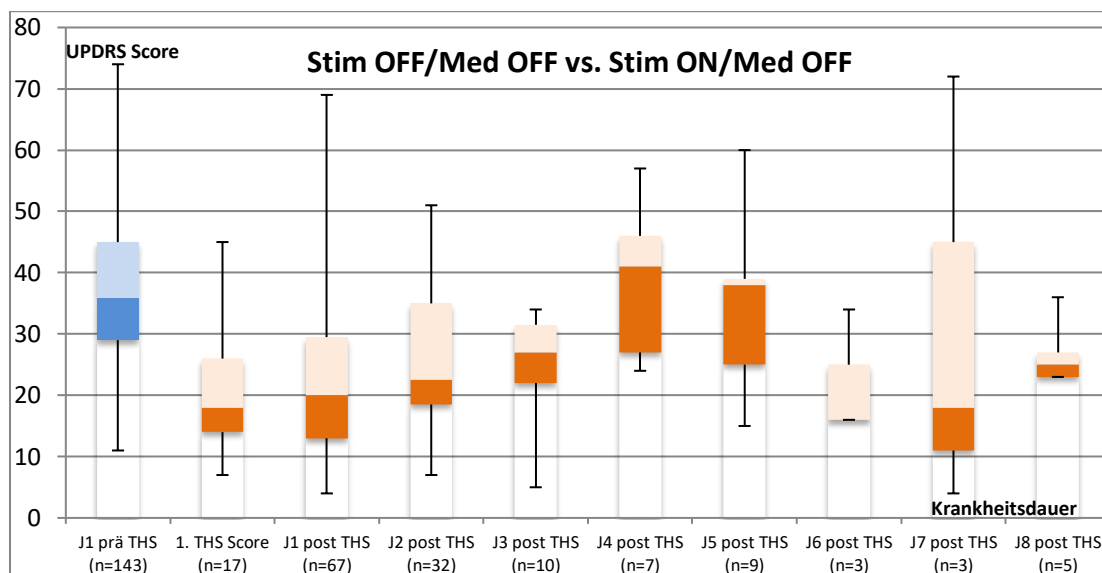


Abbildung 22: UPDRS Median vor und nach Tiefer Hirnstimulation ohne Medikation

Aufgrund der geringen Anzahl an vorhandenen UPDRS-Werten bei Patienten ohne Tiefe Hirnstimulation ließen sich durch die Auswertung der Daten für diese Patientengruppe keine verlässlichen Aussagen treffen.

Die höchste Anzahl an Daten von Patienten pro Krankheitsjahr lag hier bei 25, nach dem 6. Krankheitsjahr lag die auswertbare Patientenzahl pro Krankheitsjahr konstant unter 20.

4.4 Chirurgische Zielgebiete

Als Zielgebiete der Patienten für die Tiefe Hirnstimulation wurden den Patientenakten der Nucleus Subthalamicus (STN), der Nucleus Ventralis Intermedius des Thalamus (VIM) und der Globus Pallidus pars interna (GPi) entnommen.

Dabei zeigte sich ein recht einseitiges Bild zugunsten des Nucleus Subthalamicus: bei 88% aller Patienten, die eine Tiefe Hirnstimulation erhielten, wurde dieser Zielpunkt gewählt.

Bei lediglich 5% der Patienten wurde der Globus Pallidus pars interna (GPi), bei 3% der Nucleus Ventralis Intermedius Thalamii stimuliert (VIM).

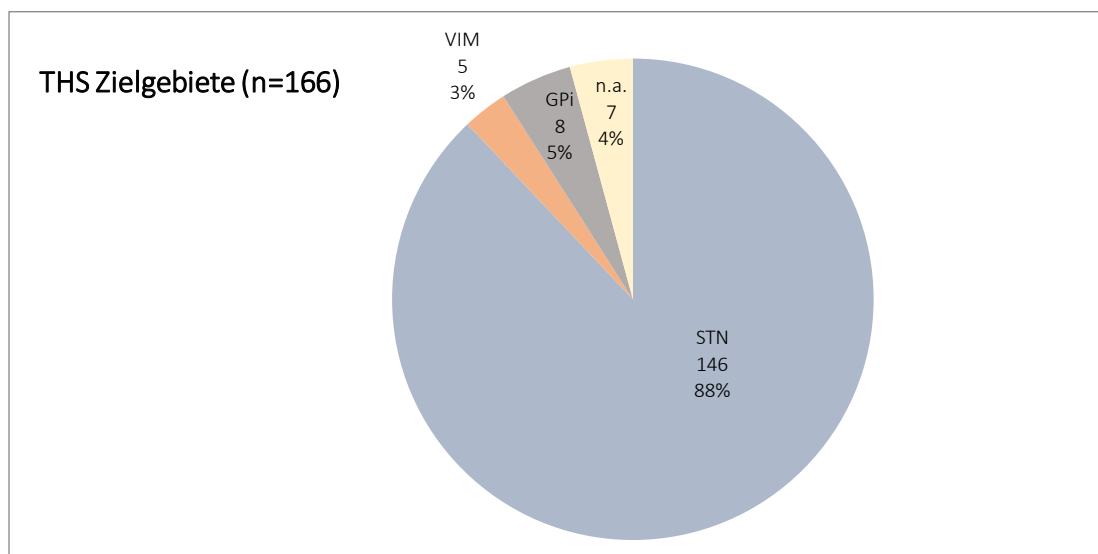


Abbildung 23: Verteilung der chirurgischen Zielgebiete bei THS Patienten

Der Verlauf der medianen LEDD vor und nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation für Patienten mit STN-Stimulation war ähnlich dem der Gesamtkohorte, also Patienten sowohl mit als auch ohne Tiefer Hirnstimulation.

Bei der ersten Datenerhebung nach Beginn der THS war ein Abfall um ca. 33% (Jahr 1 Prä-THS: 1038,25mg/d; erster Datensatz Post-THS: 696,75mg/d) sowie um ca. 49% innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Stimulation (Jahr 1 Prä-THS: 1038,25mg/d; Jahr 1 Post-THS: 532,00 mg/d) zu beobachten.

Der Unterschied der medianen UPDRS-Werte vor und nach Stimulation ohne medikamentösen Einfluss fiel bei Patienten mit Stimulation des STN ebenfalls ähnlich zur gesamten Kohorte, wenn auch etwas geringer, aus.

Bei der ersten Datenerhebung nach dem Eingriff beträgt er ca. 47% (Jahr 1 Prä-THS: 34,00 Punkte; erste Datenerhebung Post-THS: 18,00 Punkte) im ersten Jahr nach Beginn der Stimulation ca. 59% (Jahr 1 Prä-THS: 34,00 Punkte, Jahr 1 Post-THS: 20,00 Punkte).

Ein Vergleich der Subgruppen für weitere Parameter der Therapie (LEDD, LEDD-Zusammensetzung, Dopaminagonisten-Zusammensetzung, Psychopharmaka) und Motorik (UPDRS) war durch die einseitige Verteilung nicht möglich.

4.5 Neuropsychologische Testverfahren

Die mediane Punktzahl des MMST aller Patienten der Kohorte bewegte sich auf einem stabilen Niveau (Median: 29 Punkte) mit nur geringfügigen Schwankungen innerhalb eines Quartils (Median Quartil 1: 27,5 Punkte, Median Quartil 3: 30 Punkte).

Auch hier ist jedoch zu beachten, dass die höchste auswertbare Patientenanzahl pro Krankheitsjahr bei 50 Patienten lag (Jahr 9) und nach dem 16. Krankheitsjahr auf nicht mehr als 20 Patienten pro Jahr anstieg.

Alle weiteren mit aufgenommenen neuropsychologischen Testverfahren hatten eine noch geringere und stark schwankende Menge an auswertbaren Ergebnissen.

Der Anteil entsprechender Angaben lag nie über 40% der gesamten Patientenzahl, welche pro Krankheitsjahr aufgenommen werden konnte.

Somit konnten für weitere Testverfahren keine aussagekräftigen Ergebnisse ausgewertet werden.

4.6 Subtypen

Durch Auswertung der UPDRS-Daten der Patienten ergab sich, dass der größte Anteil der Kohorte dem akinetisch-rigiden klinischen Subtyp des idiopathischen Parkinsonsyndroms zugeordnet werden konnte (44%).

Die nächstgrößere Fraktion bildeten Patienten, deren Erkrankung als Äquivalenztyp klassifiziert wurde (21%), am kleinsten war die Gruppe der Patienten des tremordominanten Subtyps (2%).

Bei 33% der Patienten innerhalb der Kohorte konnte der Subtyp aufgrund einer unzureichenden Datenlage nicht bestimmt werden.

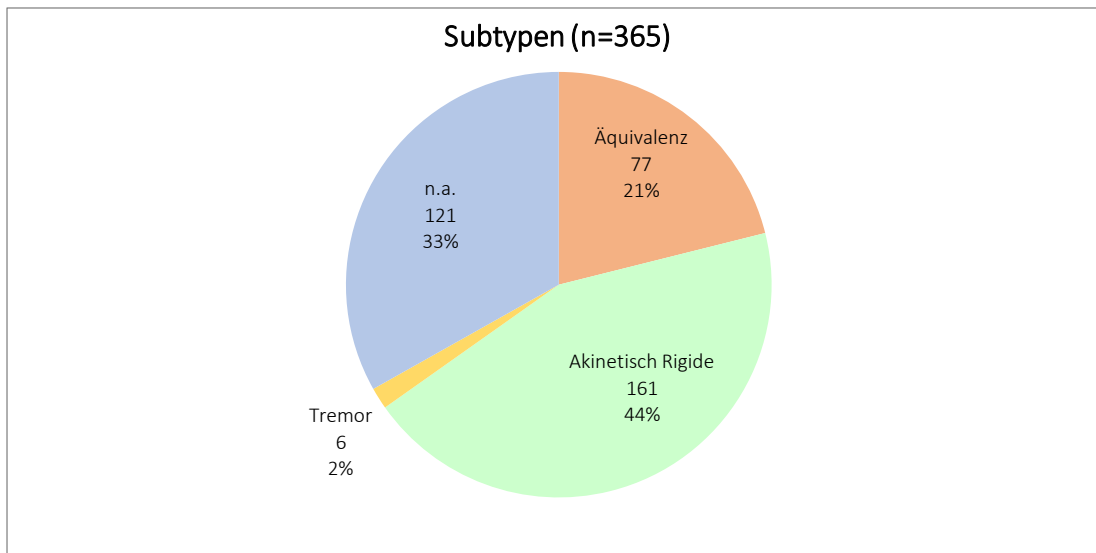


Abbildung 24: Verteilung der klinischen Subtypen innerhalb der Kohorte

Die Verläufe der medianen LEDD des Äquivalenztyps, des akinetisch-rigiden Subtyps und der gesamten Kohorte wiesen keine klaren Unterschiede auf.

Der Median über alle Krankheitsjahre lag bei allen drei genannten Gruppen auf einem ähnlichen Niveau (Gesamte Kohorte: ca. 708mg/d, Äquivalenztyp: ca. 690mg/d, Akinetisch-Rigide: ca. 705mg/d).

Beim Verlauf der medianen LEDD der Patientengruppe des Äquivalenztyps fielen stärkere Schwankungen auf, die jedoch auf die insgesamt geringere Patientenzahl zurückgeführt werden könnten.

In den übrigen Bereichen, die bereits für die gesamte Kohorte ausgewertet wurden konnten entweder ebenfalls keine relevanten Unterschiede für die Gruppen der Subtypen zur gesamten Kohorte ausgemacht werden oder die Patientenzahlen waren zu gering, um zuverlässige Aussagen zu treffen.

5. Diskussion

In diese Studie wurden Patienten der Neurologie der Uniklinik Köln mit gesicherter Diagnose eines idiopathischen Morbus Parkinson aufgenommen.

Ziel dieser Arbeit war es, ein besseres Verständnis für den Verlauf und die Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms zu gewinnen.

Um der Problematik der oft nicht vollständigen klinischen Dokumentation aller benötigten Daten zu begegnen und einen annähernd repräsentativen Überblick zu gewinnen, wurde die Kohorte mit 365 Patienten möglichst groß angelegt.

Von besonderem Interesse war die Frage des Einflusses der Tiefen Hirnstimulation auf diverse Parameter im Verlauf der Erkrankung.

Dies liegt vor allem an der Spezialisierung der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln auf den verstärkten Einsatz dieser Therapie bei Morbus Parkinson und anderen Bewegungsstörungen.

In diesem Abschnitt vergleichen wir nun die Ergebnisse der Datenauswertung unserer Kohorte mit bisher gewonnenen Erkenntnissen und hinterfragen deren Aussagekraft.

5.1 Datensatz und Demographie

Zusammengesetzt war unsere Kohorte aus 126 weiblichen Patientinnen und 239 männlichen Patienten, was einer Verteilung von ca. 35% zu 65% entsprach.

Damit spiegelte die Geschlechtsverteilung der Kohorte die schon in diversen Studien beschriebene, erhöhte Erkrankungshäufigkeit männlicher Patienten gegenüber weiblichen wider ^{16,17,23,62}.

Dabei war zu beachten, dass viele der Patienten innerhalb der Kohorte aufgrund einer Indikationsstellung zur Tiefen Hirnstimulation in der Klinik vorstellig wurden, was die Geschlechtsverteilung innerhalb der Kohorte beeinflusst haben könnte.

So beschrieben einzelne Studien eine Dominanz des männlichen Geschlechts bei Populationen, die eine Tiefe Hirnstimulation erhalten, welche über das angenommene Geschlechterverhältnis der Gesamtpopulation bei Parkinson Patienten hinaus geht ^{62,63}.

5.2 Therapie

Durch die Sammlung der Daten unserer Kohorte aus klinischen Untersuchungs- und Therapieprotokollen diente diese Studie auch zum Vergleich des Einsatzes verschiedener Therapieoptionen im klinischen Alltag eines spezialisierten Therapiezentrums mit dem derzeitigen Stand der Forschung.

Dabei konnten wir uns einen breitgefächerten Überblick über diverse Therapieansätze der Parkinson-Krankheit verschaffen.

5.2.1. Tiefe Hirnstimulation

Besondere Beachtung kam dem Einsatz der Tiefen Hirnstimulation zuteil.

Bei der Beobachtung der verfügbaren Daten der angewandten Therapien sollte in dieser Studie nicht nur die Wirksamkeit der Tiefen Hirnstimulation, sondern auch der Zeitpunkt ihres Einsatzes diskutiert werden.

Ursprünglich wurde die Tiefe Hirnstimulation erst in Erwägung gezogen sobald die allein medikamentöse Therapie, unter anderem auch aufgrund der Anhäufung von Nebenwirkungen, unzureichend wirksam geworden war.

Also insbesondere bei Patienten in weiter fortgeschrittenen Stadien ^{56,64}.

Dementsprechende Studien beschrieben den Einsatz der Stimulation im klinischen Alltag frühestens ab dem 11. Krankheitsjahr, teilweise im Schnitt auch erst ab dem 14. Jahr ^{52,53,55,65,66}.

In jüngerer Vergangenheit haben sich Studien mit der Frage befasst, inwieweit Patienten von einer früheren Intervention durch Tiefe Hirnstimulation profitieren könnten.

Schüpbach et al. konnten dabei zeigen, dass der Einsatz der Tiefen Hirnstimulation bereits bei einem mittleren Patientenalter von 52 Jahren und einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 7,5 Jahren in vielerlei Hinsicht der rein medikamentösen Therapie überlegen war ⁶⁵.

Bei Einsatz der Tiefen Hirnstimulation befanden sich die Patienten unserer Kohorte im Median im 10. Krankheitsjahr und waren 63 Jahre alt.

Eine Tendenz zu einer früheren Intervention als traditionell üblich war also auch bei den Patienten der Uniklinik Köln zu erkennen.

Interessant zu beobachten war dabei der Unterschied beider Geschlechter. Dieser wurde vor allem durch die Krankheitsdauer bei Beginn der Tiefen Hirnstimulation deutlich:

Frauen befanden sich dabei im Median im 13. Krankheitsjahr, während der Median bei Männern bereits im 9. Krankheitsjahr lag.

Dies wirft die Frage auf, warum Männer früher als Frauen für eine operative Intervention bereit zu sein schienen.

Studien zu dieser Frage deuten darauf hin, weibliche Patientinnen könnten besser mit der Krankheit umgehen und später als männliche Patienten eine Intervention für nötig halten.

Weiterhin sei es möglich, dass Männer generell autonomer und fordernder handelten, also eher bereit für medizinische Interventionen seien ^{67,68}.

Andere Studien zu diesem Thema fanden diese Geschlechtsunterschiede jedoch nicht und sahen beispielsweise eher finanzielle Aspekte als ausschlaggebend für oder gegen die Entscheidung zu einer Operation an ^{69,70}.

5.2.2. Auswirkung der THS auf die LEDD

Den Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität der Patienten kann man indirekt durch deren Einfluss auf die Menge der verabreichten Parkinsonmedikation, also die LEDD, betrachten.

Die mediane LEDD fiel nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation signifikant ab (um ca. 45% im ersten Jahr nach Implantation) und stieg nach dem Eingriff nicht mehr auf das präoperative Niveau.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit diversen vorangegangenen Studien, welche eine dauerhafte Reduzierung der Parkinsonmedikation von 30 und 60% unter Tiefer Hirnstimulation beschrieben ^{54,55,64,71-74}.

Der Großteil der Angaben besagter Studien bezog sich auf die Stimulation des STN. Mehrere Studien zeigten, dass der Effekt der Senkung der LEDD bei anderen prominenten Stimulationszielen wie dem GPi nicht signifikant war ^{54,66,75}.

Aufgrund dieser Tatsache muss bei dem Vergleich der Zahlen beachtet werden, dass zur Auswertung der Daten unserer Studie alle Patienten mit Tiefer Hirnstimulation, unabhängig vom Zielgebiet, einbezogen wurden.

Bei der überwiegenden Mehrheit unserer Kohorte (88%) erfolgte jedoch eine Stimulation des STN (GPi: 5%, VIM: 3%).

Unter ausschließlicher Einbeziehung von Patienten unserer Kohorte mit STN Stimulation kamen wir zu einem Ergebnis mit einem etwas stärkeren Abfall der LEDD im Vergleich zur Population aller Patienten mit Tiefer Hirnstimulation (Abfall um ca. 49% im ersten Jahr nach Beginn der Stimulation).

5.2.3. Angewandte Parkinson-Medikamente

Neben dem Verlauf der LEDD innerhalb unserer Kohorte war ebenfalls deren Zusammensetzung, verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien und gängigen Therapiemustern, für uns von Interesse.

Diese bestätigte innerhalb unserer Kohorte die Stellung von L-Dopa-Präparaten als Goldstandard in der medikamentösen Therapie des Morbus Parkinson.

Ihr Anteil stellte in fast allen Krankheitsjahren innerhalb der gesamten Kohorte die größte Fraktion dar, auch bei fortgeschrittener Krankheitsdauer mit großem Abstand vor anderen Medikamentenklassen.

Darin spiegelte sich trotz bekannter Nebenwirkungen bei Langzeitverwendung (z.B. Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen) die Führungsrolle von L-Dopa gegenüber anderen Präparaten im klinischen Gebrauch wider ^{49,76,77}.

In den frühen Krankheitsjahren war noch eine verstärkte Anwendung von Dopaminagonisten zu beobachten (Im 2. Jahr knapp höchster Anteil an LEDD vor L-Dopa).

Der Anteil dieser Präparate nahm aber mit zunehmender Krankheitsdauer der Patienten ab. Diese Anwendung innerhalb unserer Kohorte war vereinbar mit dem Therapieansatz, Dopaminagonisten, vor allem in frühen und milden Krankheitsstadien, zu verwenden.

So kann häufig der Gebrauch von L-Dopa hinausgezögert bzw. dessen verwendete Dosis niedrig gehalten werden bei gleichzeitig zufriedenstellender Kontrolle akinetischer Symptome. Insbesondere bei jüngeren Patienten ist die Gefahr für L-Dopa induzierte Dyskinesien erhöht, sodass hier mit dem frühen Einsatz von Dopaminagonisten und damit reduzierten L-Dopa-Dosen versucht wird, deren Eintreten möglichst lange zu unterbinden ^{49,78,79}.

Bei älteren und fortgeschrittenen Parkinsonpatienten werden Dopaminagonisten aufgrund von potenziellen Nebenwirkungen wie Psychosen, Halluzinationen oder Impuls-Kontroll-Störungen eher vorsichtig verwendet ⁸⁰.

Auch diese Tatsache war mit dem Verlauf des LEDD-Profiles unserer Kohorte vereinbar.

MAO-B-Hemmer werden vorwiegend in frühen Stadien der Krankheit verwendet.

Dabei scheinen sie weniger Nebenwirkungen zu besitzen als Dopaminagonisten, aber auch schwächer in der Linderung der Parkinsonsymptomatik zu sein ⁸¹.

Analog dazu hatte die Klasse der MAO-B-Hemmer ihren stärksten Anteil innerhalb unserer Kohorte in den ersten beiden Krankheitsjahren.

5.2.4. Psychopharmaka

Außerhalb der LEDD spielen Psychopharmaka sowie damit assoziierte neuropsychologische Symptome eine wichtige Rolle im Verlauf der Parkinson-Krankheit.

Der Verlauf der Psychopharmaka-Anwendung innerhalb unserer Kohorte zeigte bei aussagekräftigen Patientenzahlen für Antidepressiva und Neuroleptika eine steigende Tendenz über die Krankheitsjahre.

Interessant zu beobachten war, dass auch der Einsatz Tiefer Hirnstimulation diesen Trend innerhalb unserer Kohorte scheinbar nicht beeinflusst.

Folglich lässt sich diskutieren, ob nicht-motorische Symptomatiken der Parkinsonpatienten, die in das Behandlungsspektrum besagter Substanzklassen fallen, durch Tiefe Hirnstimulation gebessert werden.

Dazu gehören z.B. Depressionen, psychotische Symptome wie Halluzinationen oder Impulskontroll-Störungen.

Mehrere Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Einflusses der Tiefen Hirnstimulation auf depressive Symptomatik bei Parkinsonpatienten ⁸².

Simuni et al. erwähnten in ihrer Studie die These Depressionen würden durch dopaminerge Medikation positiv beeinflusst und somit die Tiefe Hirnstimulation durch die Reduzierung dieser Medikation Depressionen indirekt negativ beeinflussen ⁵¹.

Schneider et al. berichteten dagegen unter anderem von Stimmungsaufbesserung und verbesserter Prozessierung von Emotionen unter Tiefer Hirnstimulation ⁸³.

Die Heterogenität dieser Ergebnisse lässt die Komplexität des Themas erahnen.

Depression im Zuge des Morbus Parkinson müssen nicht immer direkt mit Krankheitsgeschehen und Nebenwirkungen der Therapie vergesellschaftet sein, diskutiert wird auch die Rolle bestehender Depressionen als Risikofaktor für die Entwicklung der Parkinsonkrankheit ³⁴.

Psychosen und Impulskontroll-Störungen sind Indikationen für den Einsatz von Neuroleptika. Die Wirkung der Tiefen Hirnstimulationen auf diese Symptome wird ebenfalls kontrovers diskutiert.

Rogers et al. zeigten ein verstärkt spielsüchtiges Verhalten von Patienten im „ON“ Status bei Stimulation des STN, während andere Studien eine Besserung der Symptomatik unter Stimulation zeigen konnten ⁸⁴⁻⁸⁶.

Fallstudien, die von einer direkten Assoziation zwischen Anwendung der Tiefen Hirnstimulation und Entstehung von Halluzinationen und Psychosen berichteten, stehen Studien gegenüber, die von einer positiven Wirkung der Stimulation auf Halluzinationen berichteten ⁸⁷⁻⁹⁰.

Qureshi et al. kamen zu dem Ergebnis, dass psychotische Zustände nach Tiefer Hirnstimulation am ehesten auf davon unabhängige Krankheitsmodulatoren wie Alter und Erkrankungsdauer zurückzuführen seien ⁸².

Letztere Annahme ließe sich auch auf die Beobachtungen unserer Kohorte anwenden, da die Tiefe Hirnstimulation den steigenden Trend der Anteile von Patienten unter Neuroleptika-Therapie nicht klar zu verändern schien.

5.3 Motorik

Ein beliebter Marker für den Zustand von Parkinson-Patienten ist nach wie vor die Beurteilung der motorischen Symptomatik, wobei ebenfalls die Tiefe Hirnstimulation und deren Auswirkung eine wichtige Rolle spielt.

Dafür wurden bei den Patienten unserer Kohorte, wie bereits beschrieben, UPDRS-Werte erhoben.

Die größte Menge der verfügbaren UPDRS-Daten lag bei Erstkontakt der Patienten vor.

Dies lag am ehesten darin begründet, dass die Patienten meist aus dem Grund der Indikationsstellung für eine Tiefe Hirnstimulation vorstellig wurden, wobei die Erhebung eines UPDRS-Wertes dabei zum üblichen Vorgehen gehört.

Weiterhin lagen im therapeutischen OFF-Status deutlich weniger UPDRS-Daten der Patienten als im ON-Status vor (durchschnittlich ca. 14 Patienten im OFF vs. ca. 24 Patienten im ON pro Krankheitsjahr).

Das Versetzen der Patienten in eine therapeutische OFF-Phase führt häufig zu belastenden Symptomen wie akinetische Krisen, Schmerzen und Verkrampfungen.

Aus diesem Grund gibt es für Untersuchungen im OFF-Zustand eine strengere Indikationsstellung und sie werden seltener durchgeführt als im ON-Zustand.

Betrachtet man die deutlich besser belastbaren Patientenzahlen der UPDRS-Werte in ON-Phasen (also unter Einfluss von Therapie), so zeigte sich innerhalb der ersten 25 Krankheitsjahre nach Diagnose ein nicht-linearer Anstieg von ca. 2,9% (ca. 0,93 Punkte) alle drei Krankheitsjahre gegenüber 7% (ca. 2,63 Punkte) alle 3 Jahre im OFF-Zustand.

Der Anstieg des Werts im ON-Zustand lag im Bereich der Ergebnisse diverser Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigt haben.

Eine Studie von Reinoso et al. aus dem Jahr 2015 beschrieb, wie auch diverse andere Studien, einen Verlauf der UPDRS-Werte in drei Phasen: Initiale Verbesserung, anschließend eine stabile Phase im Bereich des Ausgangswert und zuletzt eine progressive Verschlechterung der Werte ⁹¹⁻⁹³.

Die Ergebnisse unserer Kohorte zeigen im Vergleich dazu unter Therapie ein schnelleres Erreichen und dann längeres Verbleiben in der stabilen zweiten Phase.

Vor allem fiel bei unserer Kohorte die deutlich spätere, nachhaltige Verschlechterung der medianen UPDRS-Werte auf, die erst ab dem 16. Krankheitsjahr eintrat.

Dies könnte daran gelegen haben, dass unsere Kohorte im Vergleich zu den erwähnten Studien eine große Gruppe von Patienten beinhaltete, die im Verlauf ihrer Krankheit (im Schnitt ab dem 10. Krankheitsjahr, s.o.) eine Tiefe Hirnstimulation erhielt.

Die initiale Verbesserung der UPDRS-Werte durch Einsatz der Tiefen Hirnstimulation (siehe Ergebnisteil) könnte also in der Folge auch zu einem verlängerten stabilen motorischen Zustand der Patienten geführt haben.

Da Patienten, die eine Tiefe Hirnstimulation als Therapie erhalten, meist schwerer von der Symptomatik der Krankheit betroffen sind, ist es jedoch auch denkbar, dass vor allem schwerer betroffene Patienten im Verlauf unserer Studie nicht mehr vorstellig wurden.

Dies könnte dann zu einem Selektionsbias geführt haben, welcher die Datenlage im Verlauf unserer Studie positiver erscheinen ließ als dies der Fall war.

Weiterhin haben wir die isolierte Auswirkung der Tiefen Hirnstimulation ohne den zusätzlichen Einfluss von Parkinsonmedikamenten betrachtet.

Im medikamentösen ON-Zustand fiel der Abfall des medianen motorischen UPDRS-Werts im 1. Jahr nach Beginn der Tiefen Hirnstimulation noch nicht signifikant hoch aus (ca. 15% nach einem Jahr).

Verglich man diesen Wert unter Stimulation jedoch bei Patienten im medikamentösen OFF, erkannte man einen hoch signifikanten Abfall um ca. 44%.

Verschiedene Studien sowie eine Metaanalyse von Kleiner-Fisman et al. aus dem Jahre 2006 kamen zu vergleichbaren Ergebnissen mit Veränderungen des UPDRS-III-Werts in einem ähnlichen Bereich, jedoch in der Regel ausschließlich auf Stimulation des Nucleus Subthalamicus bezogen ^{55,65,94,95}.

Auch bei einem Großteil unserer Kohorte erfolgte die Tiefe Hirnstimulation im Bereich des STN.

Die Unterschiede der Ergebnisse der medianen UPDRS-Werte für Patienten mit Stimulation des STN waren innerhalb unserer Studie jedoch ähnlich der gesamten Gruppe von Patienten mit Tiefer Hirnstimulation.

Diverse Studien beschrieben eine bevorzugte Wahl des STN als primäres Stimulationsziel gegenüber Alternativen wie dem GPi und VIM.

Während STN und GPi als Zielgebiete dem VIM laut aktueller Datenlage in ihrer globalen Wirkung auf motorische Symptome und Lebensqualität der Patienten überlegen zu sein scheinen, herrscht bei den beiden erstgenannten Arealen kein Konsensus für einen ein klar favorisiertes Zielgebiet zur Tiefen Hirnstimulation.

Eine Begründung für die Bevorzugung des STN gegenüber dem GPi könnte die effektivere Reduktion der LEDD sowie die längere Batterielaufzeit sein, da die Stimulation des GPi eine größere Menge an Energie erfordert ^{56,64}.

5.4 Subtypen

Die uns vorliegenden UPDRS-Werte konnten wir außerdem nutzen, um die Patienten unserer Kohorte nach dem Muster anderer Studien in klinische Subtypen einzuteilen ¹³.

Der größte Anteil unserer Patienten konnte so dem akinetisch-rigiden Subtyp der Parkinson-Krankheit und nur ein sehr geringer Anteil dem tremordominanten Subtyp zugeordnet werden.

Dabei fiel es auch aufgrund der sehr variierenden Patientenzahlen zwischen den drei Gruppen von Subtypen schwer, Unterschiede in den oben abgehandelten Krankheitsparametern zu finden.

Zu bemerken ist jedoch, dass Patienten des tremordominanten Subtyps gegenüber Patienten der anderen beiden Subtypgruppen im Median eine geringere Krankheitsdauer bei Erstvorstellung aufwiesen (7 vs. 8 Krankheitsjahre).

Hier lässt sich die in anderen Studien behandelte Frage aufgreifen, ob es sich bei diesen Patientengruppen wirklich um Subtypen oder eher um verschiedene Phasen der Krankheitsprogression handelt.

Demnach sei es möglich, dass die Unterschiede in den ausgemachten Subtypen eher in der Geschwindigkeit lägen, mit der die Krankheit voranschreitet und sich nach Braak et al. auf verschiedene Hirnareale ausbreitet, als in dem Muster der auftretenden Symptome ²⁹.

Hinzu kommt, dass die Einteilung in Subtypen allein durch motorische Krankheitsmerkmale zunehmend kritischer gesehen wird, da relevante nicht-motorische Symptome unberücksichtigt bleiben ⁹⁶.

Zu beachten war der in unserer Kohorte sehr geringe Anteil an Patienten des tremordominanten Subtyps sowie die Tatsache, dass ca. ein Drittel unserer Patienten aufgrund nicht ausreichender UPDRS-Daten keinem Subtyp zugeordnet werden konnten, wodurch die Aussagekraft unserer Ergebnisse möglicherweise eingeschränkt ist.

5.5 Neuropsychologische Testverfahren

Weniger aussagekräftig als die erhobenen Daten zu Parkinsonmedikation und Motorik waren Zahlen der neuropsychologischen Testverfahren unserer Kohorte.

Das einzige Testverfahren mit einer annähernd belastbaren Anzahl von Ergebnissen war der Mini Mental Status Test (MMST).

Möglicherweise, da er ein vergleichsweise schnelles und einfach durchzuführendes Screening-Verfahren für die Symptome einer Demenz ist.

Die Ergebnisse unserer Kohorte zeigten dabei im Median in keinem Krankheitsjahr Punktwerte, die Hinweise für verstärktes Auftreten dementieller Symptome liefern würden.

Ein repräsentativer Vergleich dieser Werte unserer Kohorte mit anderen Studien in Bezug auf die Entwicklung von Demenzen fiel jedoch schwer.

Der MMST ist als alleiniges Verfahren nur bedingt zuverlässig zur Detektion von Demenzen. Für eine eindeutige Abklärung sollten in der Regel zusätzlich weitere Testverfahren herangezogen werden, was bei den vorliegenden Zahlen unserer Kohorte nicht ausreichend möglich war.

5.6 Schlussfolgerung

Durch die Analyse der Daten unserer Kohorte konnten einige Trends und etablierte Thesen in Bezug auf Krankheitsverlauf und Therapie des Morbus Parkinson anhand eines klinischen Patientenkollektivs überprüft werden.

Die zentrale Stellung der Tiefen Hirnstimulation im Therapiekonzept unserer Kohorte konnten wir durch verschiedene Ergebnisse unserer Studie begründen.

Sie wurde im Schnitt vergleichsweise früh angewandt und hatte einen signifikant positiven Einfluss auf die Reduktion der Parkinsonmedikation.

Auch die motorische Symptomatik konnte unter ihr signifikant verbessert werden, während ihr Einfluss unter gleichzeitig medikamentöser Therapie dagegen nicht signifikant ausfiel.

Hier können weitere gezielte prospektive Studien zu einer besseren Diskriminierung des Einflusses beider Arme der Therapie des Morbus Parkinson beitragen.

Keinen signifikanten Einfluss schien die Tiefe Hirnstimulation innerhalb unserer Kohorte auf neuropsychologische Symptome und deren Therapie zu haben.

5.7 Limitationen

Die Erhebung unserer Daten erfolgte ohne prospektives Studiendesign, sondern im Zuge klinischer Routineuntersuchungen.

Geschlossene Vergleiche zwischen Untergruppen innerhalb unserer Kohorte waren somit anfällig für Störfaktoren, die im Vorhinein nicht ausgeschlossen werden konnten.

Beispielsweise gab es kein fest terminiertes Follow-Up-Datum für die Datenerhebungen.

Diese wurden retrospektiv zeitlich dem Jahr zugeteilt, in dem sie bei den Patienten nach Diagnose oder Intervention erhoben wurden.

Es waren also theoretisch innerhalb eines Jahres des Erhebungszeitraums Diskrepanzen von mehreren Monaten möglich, was die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse beeinflusste.

Patienten waren dadurch außerdem entweder nicht in jedem dargestellten Erkrankungsjahr repräsentiert oder, bei kurzer Abfolge der Untersuchungen, möglicherweise in einem Erkrankungsjahr doppelt oder häufiger repräsentiert.

Weiterhin führte dies dazu, dass statistische Auswertungen einiger Vorher-Nachher-Vergleiche mit nicht-verbundenen Stichproben durchgeführt wurden.

Auch ergab sich durch dieses Design eine lückenhafte Datenlage in einigen Bereichen, wie z.B. den neuropsychologischen Parametern, die dazu führte, dass wir an diesen Stellen keine verlässlichen Aussagen treffen konnten.

Die Tatsache, dass die erhobenen Daten aus einem spezialisierten Zentrum für Tiefe Hirnstimulation stammten, könnte ebenso als Störfaktor bezogen auf einzelne Parameter gewirkt haben.

So ist es z.B. möglich, dass die Charakteristika und der Anteil der Patienten, die sich für die Tiefe Hirnstimulation als Form der Therapie entschieden, von einer repräsentativen Darstellung für die Normalbevölkerung abwichen, da Patienten innerhalb der Kohorte oft mit der Intention einer Indikationsstellung zur Tiefen Hirnstimulation vorstellig wurden.

5. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, mit Hilfe einer großen Kohorte Trends und etablierte Methoden der Therapie des Morbus Parkinson zu analysieren und mit Ergebnissen der internationalen Literatur zu vergleichen.

Dafür wurden Daten von 365 Parkinson-Patienten der Universitätsklinik Köln retrospektiv erfasst und ausgewertet.

Die Daten umfassten demographische Angaben wie Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer sowie Parameter zu Medikation, motorischem Zustand und neuropsychologischen Tests.

Der Verlauf der Krankheitsparameter wurde dann in Bezug auf den Einsatz der Tiefen Hirnstimulation überprüft und dargestellt.

Die Ergebnisse unserer Studie waren in vielen Bereichen im Einklang mit der aktuellen Datenlage international veröffentlichter Studien, wobei unsere Studie jedoch im Vergleich zu vielen anderen der angeführten Studien eine globale Sicht auf verschiedene Parameter der Parkinson-Krankheit ermöglichte.

Die Tiefe Hirnstimulation führte bei unseren Patienten zu einer signifikanten Verminderung der Parkinson-Medikation, sowie zu einer Verbesserung der Motorik in den ersten Jahren nach deren Einsatz und einer fraglich positiven Modifikation des Krankheitsverlaufs.

Weiterhin konnten Aussagen zum Alter der Patienten, Krankheitsdauer, Geschlechtsunterschieden, Stimulationszielgebieten und Krankheitssubtypen bezogen auf die Tiefe Hirnstimulation gemacht werden.

Aufbauend auf unserer Studie sind weitere longitudinale prospektive Studien sinnvoll und interessant, um die gefundenen Ergebnisse zu überprüfen und ein tieferes Verständnis für eine verbesserte Therapie des Morbus Parkinson zu schaffen.

6. Literaturverzeichnis

1. Hinnell C, Hurt CS, Landau S, Brown RG, Samuel M, Group P-PS. Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012; **27**(2): 236-41.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2002; **14**(2): 223-36; discussion 2.
3. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2011; **1**(1): a008862.
4. Rubin JE, McIntyre CC, Turner RS, Wichmann T. Basal ganglia activity patterns in parkinsonism and computational modeling of their downstream effects. *Eur J Neurosci* 2012; **36**(2): 2213-28.
5. Van Bonn SM. Multiple Veränderungen der Rezeptorbindungsstellen in den Strukturen der Basalganglienschleife von Hemiparkinson-Ratten, unv. Diss. [Dissertation]; 2017.
6. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Molecular neurobiology* 2013; **47**(2): 495-508.
7. Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med* 2013; **62**: 132-44.
8. Brockmann K, Srulijes K, Pflederer S, et al. GBA-associated Parkinson's disease: Reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014.
9. McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning-Bog AB, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis* 2002; **10**(2): 119-27.
10. Thobois S, Jahanshahi M Fau - Pinto S, Pinto S Fau - Frackowiak R, Frackowiak R Fau - Limousin-Dowsey P, Limousin-Dowsey P. PET and SPECT functional imaging studies in Parkinsonian syndromes: from the lesion to its consequences. 2004; (1053-8119 (Print)).
11. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Archives of neurology* 2005; **62**(3): 378-82.
12. Spiegel J, Hellwig D Fau - Samnick S, Samnick S Fau - Jost W, et al. Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. 2007; (0300-9564 (Print)).
13. Eggers C, Pedrosa DJ, Kahraman D, et al. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. *PloS one* 2012; **7**(10): e46813.
14. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. *BMJ* 2000; **321**(7252): 21-2.
15. Kis B, Schrag A, Ben-Shlomo Y, et al. Novel three-stage ascertainment method: prevalence of PD and parkinsonism in South Tyrol, Italy. *Neurology* 2002; **58**(12): 1820-5.
16. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014; **29**(13): 1583-90.
17. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2006; **5**(6): 525-35.
18. Mayeux R, Marder K, Cote LJ, et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 1995; **142**(8): 820-7.
19. Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, Seidel D. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *J Med Assoc Thai* 2011; **94**(6): 749-55.
20. McInerney-Leo A, Gwinn-Hardy K, Nussbaum RL. Prevalence of Parkinson's disease in populations of African ancestry: a review. *J Natl Med Assoc* 2004; **96**(7): 974-9.
21. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007; **78**(8): 819-24.
22. Saunders-Pullman R. Estrogens and Parkinson disease: neuroprotective, symptomatic, neither, or both? *Endocrine* 2003; **21**(1): 81-7.
23. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; **157**(11): 1015-22.
24. Parkinson Study G. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 1993; **328**(3): 176-83.
25. Lee CS, Schulzer M, Mak EK, et al. Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain : a journal of neurology* 1994; **117** (Pt 3): 501-7.
26. Louis ED, Tang MX, Cote L, Alfaro B, Mejia H, Marder K. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Archives of neurology* 1999; **56**(3): 334-7.

27. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Archives of neurology* 2001; **58**(10): 1611-5.
28. Vu TC, Nutt JG, Holford NH. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment. *British journal of clinical pharmacology* 2012; **74**(2): 267-83.
29. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2010; **16**(2): 79-84.
30. Wolters E. Variability in the clinical expression of Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 2008; **266**(1-2): 197-203.
31. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2004; **351**(24): 2498-508.
32. Schupbach WM, Corvol JC, Czernecki V, et al. Segmental progression of early untreated Parkinson's disease: a novel approach to clinical rating. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010; **81**(1): 20-5.
33. Muller J, Wenning GK, Verny M, et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Archives of neurology* 2001; **58**(2): 259-64.
34. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH, National Institute for Clinical E. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology* 2006; **5**(3): 235-45.
35. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; **56**(6): 730-6.
36. Palazzini E, Soliveri P, Filippini G, et al. Progression of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of neurology* 1995; **242**(8): 535-40.
37. 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. *International journal of geriatric psychiatry* 2015.
38. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *The Lancet Neurology* 2009; **8**(12): 1158-71.
39. Wüllner U, Schmitz-Hübsch T, Antony G, et al. Autonomic dysfunction in 3414 Parkinson's disease patients enrolled in the German Network on Parkinson's disease (KNP e.V.): the effect of ageing. *European Journal of Neurology* 2007; **14**(12): 1405-8.
40. Krogh K, Ostergaard K, Sabroe S, Laurberg S. Clinical aspects of bowel symptoms in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica* 2008; **117**(1): 60-4.
41. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's D. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2003; **18**(7): 738-50.
42. von Coelln R, Shulman LM. Clinical subtypes and genetic heterogeneity: of lumping and splitting in Parkinson disease. 2016; (1473-6551 (Electronic)).
43. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; **25**(15): 2649-53.
44. Folstein Mf Fau - Robins LN, Robins Ln Fau - Helzer JE, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. 1984; (0003-990X (Print)).
45. Pirogovsky E, Schiehser DM, Litvan I, et al. The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism & related disorders* 2014; **20**(6): 627-31.
46. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International journal of geriatric psychiatry* 2004; **19**(2): 136-43.
47. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism & related disorders* 2008; **14**(2): 93-101.
48. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011; **26**(13): 2371-80.
49. Jost WH. Medikamentöse Therapie der motorischen Symptome beim Morbus Parkinson. *Der Nervenarzt* 2017; **88**(4): 373-82.
50. Ray Chaudhuri K, Qamar MA, Rajah T, et al. Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: current treatments and the future. *NPJ Parkinsons Dis* 2016; **2**: 16023.
51. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2008; **64** Suppl 2: S65-80.
52. Deuschl G, Paschen S, Witt K. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Handbook of clinical neurology* 2013; **116**: 107-28.

53. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Current opinion in neurology* 2013; **26**(4): 374-80.
54. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study G, Obeso JA, Olanow CW, et al. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2001; **345**(13): 956-63.
55. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006; **21 Suppl 14**: S290-304.
56. Fukaya C, Yamamoto T. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: recent trends and future direction. 2015; (1349-8029 (Electronic)).
57. Lewis SJ, Foltynie T Fau - Blackwell AD, Blackwell Ad Fau - Robbins TW, Robbins Tw Fau - Owen AM, Owen Am Fau - Barker RA, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. 2005; (0022-3050 (Print)).
58. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008; **23**(11): 1546-50.
59. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1974; **7**(0): 151-69.
60. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory-II. *San Antonio* 1996; **78**(2): 490-8.
61. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991; **38**(2): 143-62.
62. Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, Pellicchia MT. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *Journal of neurology* 2017; **264**(8): 1583-607.
63. Hariz GM, Nakajima T, Limousin P, et al. Gender distribution of patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation; a review of the 2000-2009 literature. *Parkinsonism & related disorders* 2011; **17**(3): 146-9.
64. Umemura A, Oyama G, Shimo Y, et al. Current Topics in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016; **56**(10): 613-25.
65. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England journal of medicine* 2013; **368**(7): 610-22.
66. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2010; **362**(22): 2077-91.
67. Hariz GM, Lindberg M, Hariz MI, Bergenheim AT. Gender differences in disability and health-related quality of life in patients with Parkinson's disease treated with stereotactic surgery. *Acta neurologica Scandinavica* 2003; **108**(1): 28-37.
68. Hamberg K, Hariz GM. The decision-making process leading to deep brain stimulation in men and women with parkinson's disease - an interview study. *BMC Neurol* 2014; **14**: 89.
69. Accolla E, Caputo E, Cogiamanian F, et al. Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; **22**(8): 1150-6.
70. Chandran S, Krishnan S, Rao RM, Sarma SG, Sarma PS, Kishore A. Gender influence on selection and outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; **17**(1): 66-70.
71. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Archives of neurology* 2011; **68**(12): 1550-6.
72. Simonin C, Tir M, Devos D, et al. Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *Journal of neurology* 2009; **256**(10): 1736-41.
73. Jiang LL, Liu JL, Fu XL, et al. Long-term Efficacy of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A 5-year Follow-up Study in China. *Chin Med J (Engl)* 2015; **128**(18): 2433-8.
74. Alexoudi A, Shalash A, Knudsen K, et al. The medical treatment of patients with Parkinson's disease receiving subthalamic neurostimulation. *Parkinsonism & related disorders* 2015; **21**(6): 555-60; discussion
75. Xu F, Ma W, Huang Y, Qiu Z, Sun L. Deep brain stimulation of pallidal versus subthalamic for patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; **12**: 1435-44.
76. LeWitt PA, Fahn S. Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. *Neurology* 2016; **86**(14 Suppl 1): S3-12.
77. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem* 2016; **139 Suppl 1**: 325-37.
78. Radad K, Gille G, Rausch WD. Short review on dopamine agonists: insight into clinical and research studies relevant to Parkinson's disease. *Pharmacol Rep* 2005; **57**(6): 701-12.

79. Stacy M, Galbreath A. Optimizing long-term therapy for Parkinson disease: options for treatment-associated dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2008; **31**(2): 120-5.
80. Ceravolo R, Rossi C, Del Prete E, Bonuccelli U. A review of adverse events linked to dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2016; **15**(2): 181-98.
81. Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD006661.
82. Qureshi AA, Cheng JJ, Sunshine AN, et al. Postoperative symptoms of psychosis after deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurosurg Focus* 2015; **38**(6): E5.
83. Schneider F, Habel U, Volkmann J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**(3): 296-302.
84. Rogers RD, Wielenberg B, Wojtecki L, Elben S, Campbell-Meiklejohn D, Schnitzler A. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus transiently enhances loss-chasing behaviour in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2011; **231**(1): 181-9.
85. Shotbolt P, Moriarty J, Costello A, et al. Relationships between deep brain stimulation and impulse control disorders in Parkinson's disease, with a literature review. *Parkinsonism & related disorders* 2012; **18**(1): 10-6.
86. Amami P, Dekker I, Piacentini S, et al. Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: de novo cases and 3-year follow-up. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2015; **86**(5): 562-4.
87. Diederich NJ, Alesch F, Goetz CG. Visual hallucinations induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2000; **23**(5): 287-9.
88. Widge AS, Agarwal P, Giroux M, Farris S, Kimmel RJ, Hebb AO. Psychosis from subthalamic nucleus deep brain stimulator lesion effect. *Surg Neurol Int* 2013; **4**: 7.
89. Yoshida F, Miyagi Y, Kishimoto J, et al. Subthalamic nucleus stimulation does not cause deterioration of preexisting hallucinations in Parkinson's disease patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; **87**(1): 45-9.
90. Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, et al. Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain Stimul* 2016; **9**(1): 78-85.
91. Lopez IC, Ruiz PJ, Del Pozo SV, Bernardos VS. Motor complications in Parkinson's disease: ten year follow-up study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; **25**(16): 2735-9.
92. Reinoso G, Allen JC, Jr., Au WL, Seah SH, Tay KY, Tan LC. Clinical evolution of Parkinson's disease and prognostic factors affecting motor progression: 9-year follow-up study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2015; **22**(3): 457-63.
93. Garcia Ruiz PJ, Meseguer E, Del Val J, Vazquez A, Sanchez Bernardos V, Vazquez A. Motor complications in Parkinson disease: a prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol* 2004; **27**(2): 49-52.
94. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology* 2010; **9**(6): 581-91.
95. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2012; **11**(2): 140-9.
96. Fereshtehnejad S-M, Postuma RB. Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression? *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2017; **17**(4): 34.

7. Anhang

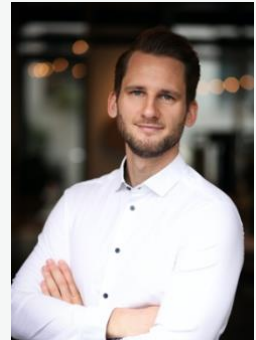
7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Schematische Darstellung der Organisation der Basalganglien
- Abbildung 2: Median des Patientenalters
- Abbildung 3: Anzahl männlicher Patienten pro Altersgruppe über die Krankheitsjahre
- Abbildung 4: Anzahl weiblicher Patienten pro Altersgruppe über die Krankheitsjahre
- Abbildung 5: Anzahl Patienten pro Therapieform über die Krankheitsjahre
- Abbildung 6: LEDD Median aller Patienten
- Abbildung 7: LEDD Median von Patienten mit Tiefenhirnstimulation
- Abbildung 8: LEDD Median vor und nach Tiefer Hirnstimulation
- Abbildung 9: Zusammensetzung der LEDD bei allen Patienten
- Abbildung 10: Zusammensetzung der LEDD von Patienten mit Tiefer Hirnstimulation
- Abbildung 11: Zusammensetzung der LEDD vor und nach Tiefer Hirnstimulation
- Abbildung 12: Zusammensetzung der Dopaminagonisten vor und nach Tiefer Hirnstimulation
- Abbildung 13: Anteil von Patienten mit psychopharmazeutischer Therapie
- Abbildung 14: Anteil von Patienten mit psychopharmazeutischer Therapie vor/nach THS
- Abbildung 15: Mediane UPDRS-Punktzahl mit und ohne Medikamente bei Erstaufnahme
- Abbildung 16: UPDRS Median aller Patienten im therapeutischen ON
- Abbildung 17: UPDRS Median aller Patienten im therapeutischen ON im 3-Jahres-Intervall
- Abbildung 18: Verbesserung und Verschlechterung des medianen UPDRS im therapeutischen ON im Verlauf der Krankheitsdauer
- Abbildung 19: UPDRS Median vor und nach Tiefer Hirnstimulation im therapeutischen ON
- Abbildung 20: UPDRS Median aller Patienten im therapeutischen OFF
- Abbildung 21: UPDRS Median aller Patienten im therapeutischen OFF im 3-Jahres-Intervall
- Abbildung 22: UPDRS Median vor und nach Tiefer Hirnstimulation ohne Medikation
- Abbildung 23: Verteilung der chirurgischen Zielgebiete bei THS Patienten
- Abbildung 24: Verteilung der klinischen Subtypen innerhalb der Kohorte

7.2 Lebenslauf

Hendrik Schwarzer

Anschrift: Rosenweg 4, 50858 Köln
Geboren: 02.11.1988 in Köln
Tel.: +49 173 2019787
E-Mail: hendrikschwarzer_16@gmx.de



Beruflicher Werdegang

01/2021 – heute **Assistenzarzt der Orthopädie und Unfallchirurgie**
St. Antonius Krankenhaus Köln

Universitäre Ausbildung

02/2015 – heute **Promotion**
Universität zu Köln

- Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Köln
- Thema: Verlauf und Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms bei Patienten der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln

11/2019 – 12/2020 **Studium der Humanmedizin**
Universität zu Köln

- Abschluss: 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1,0)

11/2019 – 10/2020 **Praktisches Jahr**
Universität zu Köln

- 1. Tertial: Orthopädie, Universitätsklinik Köln
- 2. Tertial: Chirurgie, Universitätsklinik Köln
- 3. Tertial: Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus Weyertal in Köln

10/2016 – 11/2019	Studium der Humanmedizin Otto von Guericke Universität Magdeburg <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abschluss: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (3,0)
10/2013 – 10/2014	Studium der Humanmedizin Georg August Universität Göttingen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abschluss: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (3,5)
04/2011 – 10/2013	Studium der Zahnmedizin Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Famulaturen

21.02.2019 – 10.03.2019	Handchirurgie, Handzentrum Köln
17.09.2018 – 30.09.2018	Radiologie, Krankenhaus der Augustinerinnen Köln
03.09.2018 – 16.09.2018	Kardiologie, Universitätsklinik Köln Innere Medizin III
26.02.2018 – 01.04.2018	Chirurgie und Orthopädie, Malteser Krankenhaus St. Hildegardis Köln
18.09.2017 – 01.10.2017	Orthopädie, Wirbelsäulenzentrum der Klinik am Ring Köln
17.08. 2017 – 17.09.2017	Allgemeinmedizin, Hausarztpraxis Dr. med. Wasserfuhr in Köln

Schulische Ausbildung

2002 – 2008	Schiller Gymnasium Köln <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (2,0)
1999 – 2002	Liebfrauenschule, staatlich genehmigtes Gymnasium des Erzbistums Köln

Weitere praktische Erfahrung

02/2010 – 08/2018

Studentische Aushilfskraft

Praxis für Laboratoriumsmedizin Dres. med. Wisplinghoff und Kollegen

- Hilfe bei der Analyse von Bakterienkulturen und sonstigen täglichen Aufgaben

12/2009 – 01/2010

Praktikum

Praxis für Chirurgie und Unfallchirurgie Dr. med. Chorus

- Teilnahme am Praxisalltag
- Beobachtende Anwesenheit bei Operationen
- Selbständige Durchführung von Verbandswechseln

10/2008 – 07/2009

Zivildienst

Clarenbachstift, Altenzentrum Deckstein in Köln

- Bereich: Haustechnik

Weitere Kenntnisse

Sprachen:

Deutsch – Muttersprache

Englisch – fließend in Wort und Schrift

Spanisch – B2-Niveau

Französisch – Grundkenntnisse

Software:

Souverän im Umgang mit Microsoft-Office Programmen

- Word, Excel, Power Point

Ehrenamtliche Tätigkeiten und Interessen

03/2019 – heute

Ehrenamtlicher Schöffengerichter am Landgericht Köln

- Beratende Teilnahme an Verhandlungen der Strafkammer

Diverse sportliche Aktivitäten

- Feldhockey als Spieler der Bundesligamannschaft des Kölner Tennis- und Hockeyclubs Stadion Rot-Weiß e.V.
- Fußball als Spieler der Jugendmannschaften des S.C. Blau-Weiß Köln 06 e.V.

04/2002 – 10/2010

Honorarübungsleiter für Jugendhockey

Kölner Tennis- und Hockeyclub Stadion Rot-Weiß e.V.

Köln, 16.08.2021