

Aus dem Zentrum für Neurologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Timmermann

des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Wirkung der Tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus auf
nicht-motorische Symptome, mit Fokus auf schlafbezogene Symptome,
beim idiopathischen Parkinson-Syndrom**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin**

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sieglinde Seltenreich

aus Buenos Aires

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 08.04.2024

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Timmermann

Korreferent: Prof. Dr. med. Ulrich Koehler

Meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Grundlagen des idiopathischen Parkinson-Syndroms	9
1.1.1 Definition und Zusammenfassung	9
1.1.2 Epidemiologie	10
1.2 Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms.....	11
1.2.1 Die Basalganglien-Kortex-Schleife und neuropathologische Veränderungen beim IPS	13
1.3 Klassifikation und Symptomatologie.....	14
1.3.1 Motorische Symptome	16
1.3.2 Nicht-motorische Symptome.....	17
1.4 Bedeutung von Schlaf und Schlafphysiologie	21
1.4.1 Schlafstörungen und ihre Folgen.....	24
1.4.2 Schlafverhalten bei Morbus Parkinson	27
1.5 Therapieoptionen des idiopathischen Parkinson-Syndroms	28
1.5.1 Pharmakologische Therapie	28
1.5.2 Chirurgisch invasive Therapie	31
1.5.3 Additive Therapieverfahren	34
1.6 Zielsetzung der Studie.....	35
2. Material und Methoden	36
2.1 Studiendesign.....	36
2.2 Auswahl der Probanden	37
2.3 Datenerhebung	38
2.3.1 Motorik.....	39
2.3.1.1 UPDRS	39
2.3.1.2 Hoehn & Yahr	40
2.3.2 Nicht-motorische Symptome.....	40
2.3.2.1 NMSS	40
2.3.2.2 PDSS-1	41
2.3.2.3 HADS	42

2.3.2.4 MOCA	42
2.3.3 Lebensqualität und Zufriedenheit.....	43
2.4 Statistische Analyse	43
3. Ergebnisse.....	45
3.1 Soziodemographische Daten.....	45
3.2 Wirkung der THS auf die untersuchten Parameter	47
3.2.1 Medikation	47
3.2.2 Motorik.....	47
3.2.3 Nicht-motorische Symptome.....	48
3.2.3.1 Schlaf.....	50
3.2.3.2 Angst, Depression und Kognition	52
3.2.4 Lebensqualität und Zufriedenheit.....	52
3.3 Explorative Korrelationsanalyse möglicher Einflussfaktoren auf den Schlaf	53
3.3.1 Medikation	53
3.3.2 Motorik.....	53
3.3.3 Angst und Depression	54
3.4 Korrelation zwischen Veränderung von PDSS, HADS und der Lebensqualität ..	55
4. Diskussion	56
4.1 Tiefe Hirnstimulation - Eine allumfassende Therapie bei Morbus Parkinson?	57
4.1.1 Motorik.....	57
4.1.2 Medikamentenbedarf.....	59
4.1.3 Nicht-motorische Symptome.....	60
4.1.3.1 Schlaf.....	62
4.1.3.2 Angst, Depression und Kognition	64
4.2 Schlafstörungen beim IPS - Ein unabhängiges Symptom?.....	68
4.2.1 Dopaminerge Ersatztherapie, motorische Symptome und Schlaf.....	68
4.2.2 Angst, Depression und Schlaf	70
4.3 Lebensqualität - Einfluss der Tiefen Hirnstimulation.....	72
5. Schlussfolgerung	74
6. Limitationen.....	76
7. Zusammenfassung	77
8. Literatur	80
9. Anhang.....	97
9.1 Curriculum vitae	97

9.2 Verzeichnis meiner akademischen Lehrer/-innen an der Philipps-Universität Marburg.....	97
9.3 Danksagung.....	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tiefe Hirnstimulation	32
Abbildung 2: Veränderung der Non-Motor Symptom Scale unter THS nach sechs Monaten.....	49
Abbildung 3: Veränderung der Parkinson´s Disease Sleep Scale unter THS nach sechs Monaten.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische Daten der Patienten ¹ bei Studienbeginn.....	46
Tabelle 2: Veränderung der Medikamentendosierung in mg nach sechs Monaten unter THS	47
Tabelle 3: Veränderung der UPDRS nach sechs Monaten unter THS	48
Tabelle 4: Veränderung der NMSS nach sechs Monaten unter THS	49
Tabelle 5: Veränderung der PDSS-1 nach sechs Monaten unter THS	50
Tabelle 6: Veränderung von HADS und MOCA nach sechs Monaten unter THS	52
Tabelle 7: Korrelation der Veränderungswerte von HADS-A, D und QoL mit der PDSS.....	55
Tabelle 8: Korrelation der Veränderungswerte von PDSS und HADS-A, D mit der QoL.....	56

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter.

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
Abb.	Abbildung
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
BDI	Beck Depression Inventory
BMT	Best Medical Therapy
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computertomographie
DBS	Deep Brain Stimulation
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	γ -Aminobuttersäure
GPI	Globus pallidus internus
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Hz	Hertz
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
L-Dopa	Levodopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin)
LEDD	Levodopa equivalent daily dose
LEDD-DA	Levodopa equivalent daily dose of dopamine agonist
M1	Primär-motorischer Kortex
MAO-B-Hemmer	Monoaminoxidase Typ B-Hemmer
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDS	International Parkinson and Movement Disorder Society
MedOff	ohne Zufuhr dopaminerger Medikamente
MedOn	unter Zufuhr dopaminerger Medikamente
mg	Milligramm
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Noradrenalin
Ncl.	Nucleus
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor

NMS	Nicht-motorische Symptome
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale
NREM	Non-Rapid Eye Movement
PDQ	Parkinson´s Disease Questionnaire
PDSS	Parkinson Disease Sleep Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PPN	Nucleus pedunculopontinus
PS	Parkinsonsyndrome
QoL	Quality of Life
REM	Rapid Eye Movement
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SNC	Substantia nigra pars compacta
StimOn	unter Tiefer Hirnstimulation
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
UKPDSBB	UK Parkinson´s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria
UPDRS	Unified Parkinson´s Disease Rating Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius thalami
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Grundlagen des idiopathischen Parkinson-Syndroms

1.1.1 Definition und Zusammenfassung

Der Morbus Parkinson, auch idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) genannt, ist gekennzeichnet durch eine umfangreiche Störung der Signalübertragung auf neuronaler Ebene. Daraus ergeben sich die Kardinalsymptome Akinese, Rigor und Tremor sowie ein breites Spektrum an Symptomen im Bereich des autonomen Systems, der sensorischen Wahrnehmung, der Psyche und der Kognition [165]. Zugrunde liegt eine Degeneration neuronaler Strukturen mit einem Defizit an den Neurotransmittern Dopamin, Acetylcholin, Serotonin und Noradrenalin [25, 58] und die Entstehung pathologischer Signale in Form von synchroner oszillatorischer Aktivität [66, 112]. Der Morbus Parkinson wird als eine Multisystemerkrankung verstanden [137, 151].

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Sie tritt selten vor dem 40. Lebensjahr auf und wird im Schnitt bei einem Alter von 70,5 Jahren diagnostiziert [163]. Bereits vor über 200 Jahren beschrieb der britische Arzt James Parkinson in seinem Essay „The Shaking Palsy“ von 1817 sehr treffend die Schlüsselemente der Erkrankung, die später nach ihm benannt wurde [115, 119, 141]. Kennzeichnend ist die motorische Symptomtrias aus Rigor (Muskelstarre), Tremor (Muskelzittern) und Akinesie (Bewegungsarmut). Mindestens ebenso bedeutend sind die nicht-motorischen Symptome (NMS), wie kognitive Verschlechterung, psychische Beeinträchtigung und autonome Dysregulation [47]. Die NMS können den motorischen Symptomen um Jahre vorausgehen und sind in jeder Krankheitsphase vertreten [25, 46, 47]. Typische NMS des Prodromalstadiums sind eine Störung des REM-Schlafes, des Geruchsempfindens, Obstipation und Depression [26].

Schlafstörungen zählen zu den nicht-motorischen Symptomen mit der größten Auswirkung auf die Lebensqualität [40, 123]. Trotz vieler möglicher Einflussfaktoren scheint der Ursprung der Schlafstörungen in der zugrundeliegenden Pathologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms begründet [80].

Als Ursache krankheitsbedingter Behinderungen, stehen neurologische Erkrankungen weltweit an erster Stelle. Bei stetig steigender Inzidenz stellt das idiopathische Parkinson-Syndrom die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung dar. Dabei ist zu

beachten, dass ein nicht zu vernachlässigender Prozentsatz an Parkinsonerkrankungen nicht diagnostiziert wird [103, 140].

Trotz großen wissenschaftlichen Fortschritten, existiert bis heute keine Möglichkeit die Progression der Erkrankung zu stoppen oder sie zu heilen. Anhand von dopaminergen Ersatztherapien und der Tiefen Hirnstimulation wird versucht, eine möglichst effiziente Symptomkontrolle zu erreichen.

Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, die Wirkung der Tiefen Hirnstimulation (THS) auf die nicht-motorischen Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms sechs Monate nach Implantation der Tiefen Hirnstimulation zu prüfen. Besonderes Augenmerk wird auf die Veränderung des Schlafes und möglicher Einflussfaktoren auf diesen, wie die Motorik, dopaminerge Medikation und die Psyche (Angst und Depression), gelegt. In einem weiteren Schritt soll die Entwicklung der Lebensqualität unter der THS näher betrachtet werden.

1.1.2 Epidemiologie

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist, nach M. Alzheimer, die zweithäufigste und zugleich am schnellsten zunehmende neurodegenerative Erkrankung weltweit [49]. Die altersabhängige Prävalenz in Industriestaaten liegt schätzungsweise bei 0,3 % in der Gesamtbevölkerung, 1 % bei über 60-Jährigen und 3 % bei Menschen über 80 Jahren. Die Prävalenz in Europa liegt etwa bei 108-257/100.000 Einwohnern, die Inzidenz bei etwa 11-19/100.000 pro Jahr [9]. In Deutschland leben aktuell etwa 400.000 an IPS erkrankte Menschen [174]. Männer sind um den Faktor 1,5 bis 2 häufiger betroffen als Frauen [47].

Im Zeitraum von 1990 bis 2015 fand weltweit eine Verdoppelung der an IPS Erkrankten auf über 6 Millionen statt. Eine weitere Verdoppelung wird bis zum Jahre 2040 erwartet [48, 52]. Grund hierfür ist die zunehmende Lebenserwartung, die mit einem Anstieg der Inzidenz, der Prävalenz, aber auch der Krankheitslast neurodegenerativer Erkrankungen einhergeht [17, 49, 124]. Während die durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland 1990 noch 72,6 Jahre für Männer und 79 Jahre für Frauen betrug, wird bis 2040 ein weiterer Zugewinn für Frauen um 6,9 und für Männer um 9,2 Lebensjahre erwartet [126].

1.2 Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Der neuropathologische Befund eines Patienten mit IPS zeichnet sich vor allem durch zwei Charakteristika aus. Zum einen durch progressive degenerative Veränderungen mit Untergang dopaminergener, nigro-striataler Neurone und weiterer Strukturen. Zum anderen durch Akkumulation von intrazellulären Lewy-Körperchen [58].

Das nigro-striatale System ist vorwiegend an der Kontrolle willkürlicher Bewegungen beteiligt. Hier projizieren Neurone aus der Substantia nigra pars compacta (SNc) in das Striatum (Ncl. caudatus und Putamen). Charakteristisch und namensgebend für die Substantia nigra, ist die Einlagerung von dunklem Neuromelanin. Es ist in dopaminergen Neuronen enthalten, welche im Laufe der Erkrankung untergehen und so zu einem Abblassen des Hirnstammes führen. Im Laufe der Erkrankung ist ein Verlust von 57-85 % der neuromelaninhaltigen Neurone zu erwarten. Durch die Fähigkeit zur Plastizität, ist unser Gehirn dennoch lange Zeit dazu in der Lage, z.B. durch verstärkte Dopaminsynthese der verbliebenen Neurone, das Defizit auszugleichen. Auf diese Weise kann die Degeneration von bis zu 2/3 der dopaminergen Neurone kompensiert werden, bis die Erkrankung ihr klinisches Vollbild zeigt [25, 58].

Lewy-Körperchen sind kleine, intrazelluläre Proteinkonglomerate, die zum großen Teil aus aggregiertem α -Synuklein bestehen und eine neurotoxische Wirkung entfalten können. Hierauf wird unter anderem die Entstehung nicht-motorischer Symptome, wie kognitive Störungen, Ängste und orthostatische Dysregulation, zurückgeführt [47]. Zelluntergängen im Locus coeruleus mit konsekutivem Noradrenalinmangel wird die Entwicklung dementieller und depressiver Symptome zugeschrieben. Der Untergang noradrenerger Neurone im sympathischen System und in der Medulla oblongata verursacht vegetative Symptome, wie hypotone Kreislaufstörungen. Im Hirnstamm befinden sich die sogenannten Raphekerne, von denen nahezu alle serotoninerger Neurone ausgehen. Eine Reduktion der Zellzahl ist hier weniger ausgeprägt, leistet allerdings ihren Beitrag zur depressiven Entwicklung, ebenso wie der Mangel an Dopamin im limbischen System [58, 129].

Ein weiterer wichtiger Neurotransmitter ist Acetylcholin. Dieser wird unter anderem durch den Ncl. Basalis Meynert an der Basis des Vorderhirnes zur Signalübermittlung benötigt. Tritt hier ein Defekt auf, kommt es zur dementiellen Entwicklung. Auch der Ncl. tegmenti pedunculopontinus ist ein cholinergischer Kern und bedeutend für den

motorischen Regelkreis. Er beeinflusst mitunter das Gleichgewicht cholinerg und dopaminerger Funktionen der Basalganglien. Nervendegenerationen im cholinergen Ncl. Westphal-Edinger bewirken eine muskuläre Augenfunktionsstörung [58, 125]. Anhand von Studien wurde geschlussfolgert, dass die Basalganglien in ein limbisches, ein assoziatives und ein sensomotorisches Gebiet untergliedert werden können. Der Projektionstrakt zwischen Pallidum und Subthalamus wird hier als Grundlage vieler nicht-motorischer Symptome gesehen [25, 27].

Braak und Kollegen stellten 2002 ein sechsstufiges Konzept zur Erklärung der Pathophysiologie nicht-motorischer Symptome auf. In Stadium 1 degeneriert demnach der Bulbus olfactorius und der anteriore olfactorische Kern, was zur Beeinträchtigung des Geruchssinnes führt. In Stadium 2 kommt es zu einem Voranschreiten der Pathologie im unteren Hirnstamm. Diesem Hirnareal wird die Regulation einer Vielzahl nicht-motorischer Symptome zugeschrieben. Dazu zählen der Schlaf, Tagesmüdigkeit, Depression, kognitive Einschränkung, Schmerz und andere autonome Funktionen. Erst ab den Stadien 3 und 4 wird laut diesem Modell die motorische Symptomatik der Erkrankung apparent, was die Diagnosestellung erleichtert. Ab diesem Zeitpunkt erreicht der Krankheitsprozess die Substantia nigra und andere Kerngebiete des Mittel- und Vorderhirns. Die Stadien 5 und 6 gehen einher mit der Ablagerung von Lewy-Körperchen im limbischen System und im Neokortex [18, 58]. Allerdings sieht die Wissenschaft Ungereimtheiten in beschriebener Theorie, da sich das Muster der Krankheitsentwicklung nicht gleichermaßen bei allen Patienten zeigt und einige Fragen unbeantwortet bleiben.

Die Ursachen für Schlafstörungen sind vielfältig. Eine Degeneration schlafregulierender Zentren im Hirnstamm spielt vermutlich eine Rolle. In den Schlaf-Wach-Zyklus integrierte Hirnstammkerne sind u.a. die serotonergen Raphekerne, der noradrenerge Locus coeruleus und der pedunculopontine Kern [135, 136]. Ebenso soll Dopamin in Schaltkreisen des Hirnstammes, wie auch im Schlaf-Wach-Zyklus, als Mediator fungieren und an der Kontrolle periodischer Beinbewegungen und dem atonen Zustand während des REM-Schlafes beteiligt sein [27, 134].

Bis heute ist die genaue Ursache des IPS ungeklärt, weswegen eine kausale Therapie nicht möglich ist [58]. Im Allgemeinen gilt die Erkrankung jedoch als multifaktoriell beeinflusst, da mehrere Risikofaktoren herausgestellt werden konnten. Hierzu zählt das

häufige ungeschützte Arbeiten mit Pestiziden und Lösungsmitteln, das männliche Geschlecht, das hohe Alter und genetische Komponenten [47].

1.2.1 Die Basalganglien-Kortex-Schleife und neuropathologische Veränderungen beim IPS

Die Basalganglien sind Funktionseinheiten, bestehend aus Kerngebieten des Telenzephalon (Endhirn). Dazu zählt der Ncl. caudatus mit Putamen, zusammen als Striatum bezeichnet, sowie der Globus pallidus. Den Basalganglien sind funktionell noch weitere Kerngebiete, darunter die Substantia nigra, der Ncl. subthalamicus und der Ncl. ruber, zugeordnet. Sie bilden ein neuronales Netzwerk mit Verbindung zu den motorischen Arealen des Neokortex. Über diesen Regelkreis, auch Basalganglien-Kortex-Schleife genannt, steuern die Basalganglien neben motorischen Abläufen auch kognitive und limbische Funktionen [8]. Dieser Regelkreis erhält zunächst Impulse aus dem Kortex, wirkt dann auf den Thalamus und hemmt oder verstärkt geplante Bewegungsabläufe über eine Rückkopplung an den Kortex (kortiko-thalamo-kortikaler Rückkopplungsmechanismus) [58]. Ein Modell, das sich an die Funktionsweise und gegenseitige Beeinflussung der genannten Hirnareale annähert, wurde 1998 durch Albin und DeLong entwickelt [2, 43]. Grundlage für die neuronale Kommunikation innerhalb der Regelkreise sind demnach exzitatorische und inhibitorische Neurotransmitter [8]. Der Untergang der Neurone der Substantia Nigra pars compacta (SNc) ist hierbei maßgebend [66]. Ihr Neurotransmitter Dopamin wirkt, je nach Rezeptortyp des nachgeschalteten Neurons, exzitatorisch (Dopamin 1 (D1) Rezeptor) oder inhibierend (Dopamin 2 (D2) Rezeptor) [2, 43]. Durch ein Transmitterungleichgewicht im Zuge des Dopaminmangels resultiert eine Überaktivierung des Ncl. subthalamicus (STN) mit verstärkter Hemmung des Thalamus und verminderter Aktivierung des Kortex. Laut Albin und DeLong ist genannter Mechanismus die Ursache der charakteristischen Bewegungsarmut bei Morbus Parkinson [2, 43].

Dieses Modell hat zu einem besseren Verständnis der Erkrankung beigetragen und war Grundlage für weitere Forschungsansätze, obwohl die Theorie einige Fragestellungen offen ließ [116].

Im Zuge der Forschung wurde zunehmend klar, dass die neuronale Informationsübertragung nicht allein von der Rate der abgegebenen Neurotransmitter (Feuerrate) und der Aktivierung und Inhibierung einzelner Areale abhängt. Die

Signalübermittlung ist vielmehr abhängig vom Aktivitätsrhythmus (Feuerrhythmus) neuronaler Verbände [56, 165] und erfolgt über eine Synchronisation, also eine gleichgeschaltete Impulsabgabe beteiligter Neurone. Genannte Impulse sind als elektrophysiologische Schwingungen (Oszillationen) messbar [165]. Je nach Frequenz der Signalwiederholung werden die Oszillationen in unterschiedliche Frequenzbänder eingeteilt, wie das β -Band bei einer Oszillation zwischen 13 und 30 Hz oder dem γ -Band bei Oszillationen > 30 Hz [56, 165].

Normalerweise wird vor und während einer Bewegung die Synchronisation im β -Band innerhalb der Basalganglien-Kortex-Schleife unterdrückt und so ein physiologischer Bewegungsablauf ermöglicht [35]. Eine abnorme Synchronisation mit gesteigerter β -Aktivität kann zu einem Informations- und damit Funktionsverlust führen [66]. Entsprechend wurde beim idiopathischen Parkinson-Syndrom eine übermäßige Synchronisation im Bereich der Basalganglien-Kortex-Schleife nachgewiesen [69]. Dabei konnte ein direkter Zusammenhang zur Entstehung von Rigor und Bradykinese gezeigt werden [165]. Auch nicht-motorische Funktionen sind von der pathologischen Synchronisation betroffen [116].

Sowohl Levodopa, als auch die Tiefe Hirnstimulation sind in der Lage β -Aktivität im Cortex cerebri und im STN zu verringern [87, 106, 145].

1.3 Klassifikation und Symptomatologie

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eines der vier Krankheitsentitäten, die als Parkinson-Syndrome (PS) zusammengefasst werden. Weiter zählen die genetische Form des Parkinson-Syndroms, die atypischen Parkinson-Syndrome und die sekundären Parkinson-Syndrome dazu [58].

Definition

Parkinsonsyndrome (idiopathisch und nicht-idiopathisch) sind definiert durch das Vorliegen von Akinese (gestörte Bewegungsinitiation und Bewegungsblockade) und den weiteren Kardinalsymptomen:

- Rigor (Starre durch erhöhten Muskeltonus)
- Ruhetremor (Zittern in Ruhe)

- Posturale Instabilität (Haltungsinstabilität aufgrund mangelhafter Halte- und Stellreflexe) [46]

Klassifikation

Auch wenn sich die Parkinson-Syndrome klinisch kaum auseinanderhalten lassen, liegen ihnen unterschiedliche Auslöser zu Grunde [58]. Atypische Parkinson-Syndrome entstehen konsekutiv auf eine neurodegenerative Erkrankung, die zu einem Untergang dopaminerger Zellen führt. Dazu gehört die Multisystematrophie, Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ, die progressive supranukleäre Blickparese und die kortikobasale Degeneration. Ein Hinweis für das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms können eine Therapieresistenz bei L-Dopa-Gabe, ausgeprägte autonome Störungen im frühen Krankheitsverlauf, posturale Instabilität (Haltungsinstabilität), Apraxie (Verlust zielgerichteter Handlungsfähigkeit) und Stürze sein. Auch eine frühe Demenzentwicklung innerhalb des ersten Jahres sowie fluktuierende visuelle Halluzinationen sind kennzeichnend. Im Gegensatz dazu werden die sekundären Parkinsonsyndrome durch medikamentöse Nebenwirkungen, Tumore, Traumata, Toxine, post entzündlich oder metabolisch hervorgerufen. Bei der genetischen Form des Parkinson-Syndroms liegen Mutationen in verschiedenen PARK-Genen vor [46]. Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist mit ca. 75 % Anteil an Betroffenen das häufigste unter den Parkinson-Syndromen [46]. Seine Ursache ist bis heute unbekannt [58].

Diagnosestellung

Die Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms wird klinisch gestellt [46]. Da das Vorliegen eines IPS erst post mortem durch einen Neuropathologen endgültig bestätigt werden kann [58], wurden im Verlauf der letzten drei Dekaden verschiedene Diagnosekriterien und Richtlinien zur klinischen Orientierung erarbeitet.

Für die Diagnose eines IPS ist das Vorliegen von Kardinalsymptomen erforderlich. Weitere Kriterien, wie einseitiger Beginn mit persistierender Asymmetrie, Ansprechen der Motorik auf L-Dopa im UPDRS > 30 %, Auftreten von L-Dopa-induzierten Dyskinesien und eine langsame klinische Progression, können unterstützend herangezogen werden. Zusätzlich müssen nicht-idiopathische Parkinson-Syndrome anhand klinischer Untersuchungen und funktioneller Diagnostik ausgeschlossen sein

[46, 74]. Grundsätzlich richten sich die heutigen Diagnosekriterien nach den „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“ (UKPDSBB) von 1988 [46, 98]. Neu und entscheidend in den MDS-PD (Movement Disorder Society – Parkinson's Disease) Diagnosekriterien von 2016 ist die Berücksichtigung nicht-motorischer Symptome der Parkinsonerkrankung [98].

Zur Dokumentation des Krankheitsverlaufes und des therapeutischen Erfolges werden Fragebögen und Skalen, wie der Hoehn & Yahr, die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), die Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) und einige weitere, herangezogen [46].

1.3.1 Motorische Symptome

Klassische Auffälligkeiten beim IPS sind ein kleinschrittiges Gangbild und Beeinträchtigung der Körperhaltung in Form eines ventralflexierten Rumpfes (Kamptokormie) oder eines lateralflexierten Rumpfes (Pisa-Syndrom). Die Fortbewegung kann durch plötzliche Bewegungsblockaden (Freezing) oder Propulsion mit Beschleunigung des Ganges (Festination) beeinträchtigt sein und in Zusammenhang mit der Haltungsinstabilität zu häufigen Stürzen führen. Der Symptombeginn ist in der Regel einseitig. Kennzeichnend ist der klassische Parkinontremor in Ruhe mit einer Frequenz von 4-6 Hz. Er nimmt charakteristischer Weise bei Initiation von Willkürbewegungen in seiner Amplitude ab. Sobald ein Rigor von einem Tremor überlagert wird, entsteht ein sogenanntes Zahnradphänomen mit ruckartigem Nachgeben des erhöhten Muskeltonus bei passiver Bewegung einer Gliedmaße. Weitere Krankheitszeichen sind die Mikrographie (Verkleinerung der Handschrift), eine Hypomimie (Verminderung der Mimik), Dysarthrie (motorische Sprechstörung) und Dysphagie (Schluckstörungen) [25, 46, 47, 74].

Das IPS wird nach der klinischen Erscheinung in drei Formen unterteilt:

- Akinetisch-rigider Typ (Unbeweglichkeit überwiegt)
- Tremordominanz-Typ (Zittern überwiegt)
- Äquivalenz-Typ (Kardinalsymptome ausgewogen vorhanden) [46].

Die Einteilung in genannte Subtypen ermöglicht eine Vorhersage der Krankheitsentwicklung und des Ansprechens der Symptome auf parkinsonspezifische Medikamente. Demzufolge hat der Tremordominanz-Typ eine höhere Lebenserwartung,

während der Akinetisch-rigide und der Äquivalenz-Typ besser auf die medikamentöse Therapie ansprechen [58].

1.3.2 Nicht-motorische Symptome

Nicht-motorische Symptome sind in allen Stadien des idiopathischen Parkinson-Syndroms vertreten [46, 47]. Im Schnitt bildet ein Parkinsonpatient 8-12 unterschiedliche nicht-motorische Symptome aus. Wie eingangs erwähnt, können sie im Prodromal- oder prämotorischen Stadium den motorischen Erscheinungen mitunter Jahre bis Jahrzehnte voraus gehen und zunächst als unspezifische Symptome verkannt werden [25]. Zu den häufigsten Prodromalsymptomen gehören die Hyposmie (Verminderte Geruchswahrnehmung) oder Anosmie (Verlust des Geruchssinns), Obstipationen (Verstopfungen), REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Depression, Angststörungen sowie exzessive Tagesmüdigkeit bzw. Tagesschläfrigkeit [25, 27].

Zunehmend schärft sich das Bewusstsein für die Relevanz der nicht-motorischen Symptome, zumal sie schon in frühen Krankheitsphasen eine größere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirken können, als die motorischen Symptome [72, 100, 108]. In Studien zeigte sich bei therapie-naiven Patienten mit IPS in über 45 % der Fälle eine schwere bis sehr schwere Last allein an nicht-motorischen Symptomen [25]. Durch die Zunahme der Symptomausprägung mit dem Patientenalter und der Krankheitsprogression, tragen die NMS im Spätstadium der Erkrankung einen erheblichen Teil zur gesundheitlichen Beeinträchtigung und zur verkürzten Lebenserwartung bei [27, 93].

Die nicht-motorischen-Symptome betreffen verschiedene Organsysteme:

Sensorik:

Dysästhesien, Schmerzen, Hyposmie, Anosmie, Geschmackstörungen, Sehstörungen

Autonomes System:

Gastrointestinale Störungen - Hypersalivation, Dysphagie, Dyspepsie, Störungen der Darmfunktion - Obstipation, Inkontinenz

Blasenfunktion - Dranginkontinenz, Nykturie

Störungen der Blutdruckregulation - orthostatische Hypotension

Temperaturregulation - vermehrtes Schwitzen

sexuelle Funktion - erektile Dysfunktion

Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit

Psyche und Kognition:

Depression, Angststörungen, Apathie, Halluzinationen

Störungen im Frontalhirn, leichte kognitive Beeinträchtigung, Demenz

[25, 46, 47]

Bei der Beurteilung der Krankheitsausprägung ist zu berücksichtigen, dass als Nebenwirkung der dopaminergen Ersatztherapie nicht-motorische Symptome entsprechend denen des idiopathischen Parkinson-Syndroms auftreten können. Neben hohen Therapiedosierungen bei unzureichender Symptomkontrolle, kann ein zwanghafter Missbrauch dopaminergener Medikamente im Zuge eines Dopamin-Dysregulationssyndromes zugrunde liegen. Zu den medikamenteninduzierten Symptomen gehören gastrointestinale Beschwerden, Blutdruckabfall, Schwindel, Schlafstörungen, Tagesschläfrigkeit, Schwitzen, Halluzinationen, Psychosen und Impulskontrollstörungen, wie Spielsucht, Hypersexualität und Störungen des Essverhaltens [25, 160, 166].

Auf der anderen Seite kann auch eine unzureichende Wirkung der dopaminergen Medikation durch Wirkungsschwankungen zum Auftreten von Symptomen führen. Die sogenannten nicht-motorischen Fluktuationen äußern sich durch ausgeprägtes Schwitzen, Harndrang, Dystonie mit nächtlichen Schmerzen, Müdigkeit, Verlangsamung des Denkvermögens, psychomotorische Unruhe, Änderungen der Stimmungslage, Angst, Panikattacken und Halluzinationen [25, 160].

Sensorische Symptome

Störungen des Geruchssinns gehören zu den ersten Symptomen die sich bei einer Parkinsonerkrankung bemerkbar machen. Hierbei ist nicht nur das Wahrnehmen von Gerüchen beeinträchtigt, sondern auch die Fähigkeit verschiedene Gerüche zu unterscheiden [182]. Visuelle Probleme können eine Verschlechterung des Farbsehens und der Kontrastwahrnehmung bedeuten, aber auch vermehrte Trockenheit der Augen, Photophobie, Sehen von Doppelbildern und okkuläre Schmerzen. Weitere sensorische Beeinträchtigungen sind Parästhesien und das Burning-Mouth-Syndrom [25]. Schmerz ist ein häufiges Symptom des IPS und kann muskuloskeletal oder neuropathischen

Ursprungs sein [55]. Er tritt mit einer Prävalenz von 40-85 % auf und nimmt mit Fortschreiten der Pathologie zu [10, 146].

Neuropsychiatrische und kognitive Symptome

La Riva et al. zeigten in einer groß angelegten Fall-Kontrollstudie, dass Depression, Apathie, Angst und Müdigkeit häufiger bei dopaminnaiven Parkinsonpatienten vorkommen, als in der Normalbevölkerung [91]. Dabei sind affektive Störungen, vor allem die Depression, führende Symptome in Bezug auf die Lebensqualität des Parkinsonpatienten und treten bei mehr als 50 % im Laufe der Erkrankung auf [25]. Anhedonie und Interessenverlust stehen symptomatisch im Vordergrund, begleitet von Erschöpfung, Schlafstörungen und Ängsten [46]. Eine Übersichtsstudie aus 36 Artikeln zeigte eine Prävalenz schwerer Depressionen (major depression) von 17 %, weniger stark ausgeprägter Depressionen (minor depression) von 22 % und das Vorliegen von Dysthymien bei 13 % [128].

Zu den Angststörungen bei Morbus Parkinson zählen Phobien, Panikattacken und generalisierte Angststörungen. Eine Studie, die sich mit der Prävalenz der Angst bei IPS auseinandersetzte, ermittelte einen Durchschnittswert an Betroffenen von 31 %, von denen wiederum ein ebenso großer Anteil multiple Angststörungen aufwies. Am häufigsten traten generalisierte Angststörungen mit 14 % auf, gefolgt von sozialer Phobie mit 13,8 %. Panikstörungen lagen bei 6,8 % der Betroffenen vor [19].

Eine Demenz konnte bei einem Krankheitsverlauf von 20 Jahren bei bis zu 80 % der an IPS Erkrankten festgestellt werden [70]. Doch auch in frühen Krankheitsstadien kann bereits eine milde kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) auftreten [26]. Durch den zunehmenden kognitiven Verfall und den Verlust der Selbstständigkeit, wird eine permanente Betreuung notwendig und bedeutet auch für die Angehörigen eine erhebliche Belastung. Häufig wird aus Versorgungsgründen eine Übernahme in eine Pflegeeinrichtung notwendig. Die Lebenserwartung beträgt ab diesem Zeitpunkt noch etwa 1-2 Jahre [25].

Autonome Symptome

Autonome Regulationszentren werden von den Basalganglien angesteuert [16]. Einige der autonomen Symptome werden durch sympathische und/oder parasympathische

Dysfunktion verursacht. Hierzu zählen kardiovaskuläre Symptome, Funktionsstörungen des Harntraktes, sexuelle Dysfunktionen und starkes Schwitzen [182].

Die orthostatische Hypotension ist unter den kardiovaskulären Symptomen mit etwa 30-50 % betroffenen IPS Patienten am häufigsten vertreten. Sie kann einen erheblichen Teil zur Morbidität und Mortalität beitragen. Ursächlich ist eine fehlende oder unzureichende Vasokonstriktion der peripheren Gefäße aufgrund der Degeneration sympathischer Neurone. Eine plötzliche Minderperfusion des Gehirnes kann Stürze mit weitreichenden Folgen nach sich ziehen [117, 182]. Kardiovaskuläre Symptome können durch dopaminerge Ersatztherapien verschlechtert werden [89, 96].

Auch urogenitale Symptome sind häufig. Probleme der Harnentleerung treten in 38-71 % auf [171]. Typische Symptome sind eine erhöhte Entleerungsfrequenz, Dranginkontinenz und als dominierendes Symptom die Nykturie [171]. Eine sexuelle Störung tritt beim IPS mehr als doppelt so häufig auf als in der Normalbevölkerung. Betroffen sind vorwiegend Männer in Form von erektiler Dysfunktion. Die Ursache kann in der Störung des autonomen Systems, der dopaminergen Ersatztherapie oder der psychischen Verfassung des Patienten liegen [144].

Die gastrointestinalen Beschwerden reichen von übermäßigem Speichelfluss und Schluckstörungen über Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen bis hin zur Gastroparese, Obstipation und Defekationsstörungen. Eine Manifestation der Symptome ist somit im gesamten Gastrointestinaltrakt möglich [139]. Die Obstipation steht in der Häufigkeit an erster Stelle. Sie geht der motorischen Symptomatik oft Jahre voraus und ist assoziiert mit einer verlängerten Darmpassagezeit. Eine Ursache für neu aufgetretene Obstipation kann die dopaminerge Ersatztherapie sein [51, 77].

Schlafstörungen zählen zu den häufigsten nicht-motorischen Symptomen mit einer Prävalenz von schätzungsweise 60-90 % [25, 155]. Sie können Vorbote der motorischen Symptome sein und den Patienten durch sämtliche Krankheitsstadien begleiten. Die Bandbreite der Schlafstörungen und begleitender Symptome reicht von Insomnien, der REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Nykturie, über das Restless-Legs-Syndrom, nächtliche Akinesie, Dystonien bis hin zu exzessiver Tagesmüdigkeit [25].

1.4 Bedeutung von Schlaf und Schlafphysiologie

Das Verständnis von Schlaf hat sich im Laufe der Jahrhunderte gewandelt. Galt er bis weit in das 20. Jahrhundert noch als rein passiver Zustand, so erkannte man im Zuge der Schlafforschung, dass der Schlaf einen durchaus aktiven und dynamischen Vorgang darstellt [37, 170].

Der Schlaf ist gekennzeichnet durch eine charakteristische Abfolge neuronaler Aktivität, in der Hirnstamm, Thalamus und Kortex interagieren. Im wachen Zustand sendet der Hirnstamm über neuronale Verbindungen, dem sogenannten aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS), stimulierende Signale an den Thalamus. Als „Tor zum Bewusstsein“ leitet dieser dann eingehende Sinnesreize an den Kortex weiter [118]. Mit zunehmender Müdigkeit nimmt die Signalübertragung aus dem Hirnstamm ab. In der Folge übernimmt der Thalamus eine Taktgeberfunktion für rhythmisch synchronisierte elektrische Potentiale, die an den Kortex übertragen werden. Konsekutiv reduziert das Gehirn die Verarbeitung sensorischer Reize und die Reaktionsbereitschaft [118]. Umgekehrt gehen vom Hirnstamm auch absteigende Neurone aus, die eine Unterdrückung der muskulären Aktion während des Schlafes bewirken [118].

Nach der Entdeckung der Elektroenzephalographie in den 1930er Jahren durch den Psychiater Hans Berger wurde anhand der Messung von Hirnströmen eine Einteilung des Schlafes in unterschiedliche Stadien möglich [37]. Jede Schlafphase ist durch spezifische elektrophysiologische Merkmale gekennzeichnet und kann in einem Hypnogramm dargestellt und beurteilt werden. Mit Hilfe der Polysomnographie kann der Schlaf in zyklisch wiederkehrende Phasen von rapid eye movement (REM) und Non-REM (NREM) unterteilt werden. Dies geschieht unter Auswertung der Elektrookulographie (Messung der Augenbewegung) und der Elektromyographie (Messung der Muskelspannung) [37]. Genannte Zyklen werden im Schlaf mitunter fünf bis sieben Mal wiederholt. Trotz festgelegter Normwerte kann bei Veränderung des Hypnogramms nicht zwangsläufig eine Schlafstörung geschlussfolgert werden. Neben objektiven Betrachtungsweisen ist das subjektive Schlafempfinden entscheidend [118].

Der REM-Schlaf wird aufgrund seiner elektrophysiologischen Darstellung auch paradoxer oder desynchronisierter Schlaf genannt und ist durch Sakkaden und schnelle Augenbewegungen sowie durch eine komplette Muskelatonie gekennzeichnet [118]. Er macht etwa 20-25 % des Gesamtschlafes aus [170]. Elektrophysiologisch kommen

desynchronisierte niedrige Amplituden und gemischte Frequenzen zur Darstellung [121, 178]. Für den NREM ist ein langsames oder fehlendes Rollen der Augen typisch sowie ein Überwiegen des Parasympathikus und wenig Traumerleben. Er wird auch synchronisierter, langweiliger oder orthodoxer Schlaf genannt [6, 31]. Nach den aktuellen Kriterien der „American Academy of Sleep Medicine“ (AASM) wird der NREM in die Stadien N1-3 zusammengefasst, welche spezifische EEG-Veränderungen (θ -Wellen, K-Komplexe, Schlafspindeln, δ -Wellen) aufweisen [14]. Der NREM stellt sich elektrophysiologisch mit großen Amplituden und niedrigeren Frequenzen in Form von vornehmlich Delta- (0-4 Hz) und Theta-Wellen (4-7 Hz) dar. Zu Beginn des Schlafes in Stadium N1 zeigt sich ein „leichter Schlaf“ mit niedriger Weckschwelle. Er weist weniger als 50 % der Alpha-Wellen (8-12 Hz) auf, die im Wachzustand vorherrschen. Das Stadium N2 steht für einen stabilen Schlaf. Kennzeichnend sind hier Schlafspindeln (kurz andauernde Oszillationen zwischen 12-14 Hz) und K-Komplexe (spitze, biphasische Wellen mit hoher Amplitude und Dauer über 0,5 sek.). N3 oder „slow-wave sleep“, stellt die tiefste Schlafphase mit der höchsten Weckschwelle dar. Dieses Stadium wird im EEG durch langsame Delta-Wellen dominiert (0,5-2 Hz) [14, 31, 118, 169, 170].

Für eine ausreichende Regeneration sind die ersten zwei bis drei Non-REM und REM-Phasen entscheidend und werden daher als Kernschlaf bezeichnet. Kommt es zu einer Verkürzung des Schlafes um die letzten 2-3 Stunden, sind die Auswirkungen daher von geringerer Bedeutung. Diese Zeit wird als Füll-, oder Optionalschlaf bezeichnet [118]. Für eine gute Schlafqualität scheint jedoch weniger die Schlafdauer, als die Kontinuität des Schlafes wichtig zu sein [37].

Der gesamte Schlaf-Wach-Zyklus, sowie die Schlafstadien, werden durch die Einwirkung von Transmittern gesteuert. Transmitter des Hirnstammes sind Acetylcholin, Noradrenalin (NA) und Serotonin. Die aminergen Transmitter (NA und Serotonin) üben im Wachzustand eine hemmende Wirkung auf den Hypothalamus aus [118]. Vom Hypothalamus selbst wirken Histamin und Orexin gegen Müdigkeit, γ -Aminobuttersäure (GABA) und Galanin hingegen hemmend auf den Hirnstamm und somit schlaffördernd [118].

Stellenwert des Schlafes

Wir verbringen etwa 30 % unseres Lebens im Schlaf [118]. Wenngleich bis heute die genaue Funktion des Schlafes nicht geklärt ist, weiß man, dass er nicht rein der Regeneration dient.

Der Schlaf hat einen positiven Einfluss auf die Ausbildung des Gedächtnisses. Hier lassen sich Unterschiede im Einfluss der verschiedenen Schlafphasen finden. In der Non-REM-Phase Stadium N3 wird das Wissen über Fakten und Ereignisse, das sogenannte deklarative Gedächtnis, gefestigt [118]. Die REM-Phasen wirken sich auf das emotionale und prozedurale Gedächtnis aus, wodurch die motorischen Fähigkeiten gefördert werden. Um durch Schlaf eine gedächtnisfördernde Wirkung zu erzielen, sollte allerdings mindestens eine Schlafdauer von 45-60 Minuten eingehalten werden [118]. Eine Wiederholung von Aktivitätsmustern im Schlaf, z.B. nach neu Erlerntem, kann somit zur Konsolidierung der Informationen und Überführung in das Langzeitgedächtnis beitragen [118].

In der Theorie der Synaptischen-Homöostase-Hypothese wird der Schlaf als eine Art Filter betrachtet. Über den Tag sind wir vielerlei äußeren Einflüssen und Informationen ausgesetzt, die auf Dauer ohne Regulation zu einer übermäßigen synaptischen Verknüpfung und Überlastung unseres Nervensystems führen könnten. Dem Non-REM-Schlaf, wird hier die Funktion des „Synaptic Downscalings“ zugeschrieben, bei dem überflüssige Verschaltungen und Informationen aussortiert werden [170].

Ein weiterer Mechanismus, der für Gleichgewicht im zentralen Nervensystem sorgen soll, ist das glymphatische System. Es entfaltet seine Wirkung vornehmlich im Schlaf und dient der Beseitigung von Abfallprodukten und Abbaustoffen, die bei vermehrter Anreicherung einen schädlichen Einfluss hätten. Der Schlaf dient somit der Reorganisation und Regeneration auf zellulärer Ebene [170].

Weiterhin zeigt sich ein Einfluss des Schlafes auf das hormonelle System, das Immunsystem und auf den Stoffwechsel [170]. Dabei ist die Ausschüttung von Wachstumshormonen abhängig von der Nachtruhe und erfolgt zum Großteil zu Beginn des Schlafes. In Bezug auf die Regulation des Immunsystems wurde ein Unterschied in der Anzahl immunologisch aktiver Zellen und der Ausschüttung von Entzündungsmediatoren abhängig vom Schlaf festgestellt [170]. Auch der Glukosestoffwechsel zeigt eine Empfindlichkeit gegenüber Veränderungen der

zirkadianen Rhythmik. Durch den reduzierten Energiebedarf im Schlaf wird der Glukosespiegel für gewöhnlich herunterreguliert. Unter Schlafentzug ist ein unphysiologisch hoher Glukosewert entsprechend einer diabetischen Stoffwechsellage nachweisbar [170].

1.4.1 Schlafstörungen und ihre Folgen

Der Schlaf ist bis zu einem gewissen Grad anpassungsfähig an gegebene Umstände [118]. Durch mehr Tiefschlaf können fehlende Schlafstunden kompensiert werden [118]. Nichtsdestotrotz führt eine Schlafdauer von unter vier oder über neun Stunden pro Tag auf lange Sicht zu negativen gesundheitlichen Folgen [118].

Gestörte Schlafphysiologie

Die AASM unterteilt in der „International Classification of Sleep Disorders“ (ICSD-3, 2014) Störungen des Schlafes in sechs Kategorien. Dazu zählen Insomnien (Ein- und Durchschlafstörungen), schlafbezogene Atmungsstörungen, Hypersomnien (exzessiv gesteigerte Tagesschläfrigkeit), Störungen des Schlafrhythmus (gestörte Schlaf-Wach-Periodik), Parasomnien (Verhaltensdysfunktion während Schläfrigkeit oder Schlaf) und schlafbezogene Bewegungsstörungen [102, 104].

Insomnien sind andauernde, qualitative oder quantitative Störungen des Schlafes mit Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit [170]. Sie äußert sich in Ein- und Durchschlafstörungen. Eine Einschlaflatenz von etwa 20 Minuten liegt noch im Normbereich. Auch nächtliches Aufwachen ist Teil des physiologischen Schlafvorganges. Die sogenannten Arousals äußern sich im EEG als kurze Frequenzbeschleunigung mit Unterbrechung des Schlafflusses. Für gewöhnlich werden diese nicht wahrgenommen. Sobald Aufwachereignisse an Häufigkeit zunehmen, wird die Schlafqualität beeinträchtigt und der Schlaf als nicht erholsam oder lediglich als leichter Schlaf gewertet. Kurze Frequenzbeschleunigungen können auch durch nächtliche Atemstörungen oder periodische Beinbewegungen hervorgerufen werden [37].

Die Hypersomnie geht mit einer deutlichen Verlängerung der Schlafzeit oder einer verstärkten Schlafneigung bis zur ausgeprägten Schläfrigkeit einher. Sie ist unabhängig

von gestörtem Nachtschlaf und gestörtem zirkadianen Rhythmus und kann die Aufmerksamkeit und geistige Leistungsfähigkeit entscheidend beeinträchtigen [102].

Parasomnien treten im Übergang von Wach- zum Schlafzustand oder während des Schlafes auf. Sie zeigen sich in Form von Verhaltensstörungen und können sowohl im Non-REM, als auch im REM-Schlaf auftreten. Neben REM-Schlaf-Verhaltensstörungen werden schlafbezogene Myoklonien, aber auch Alpträume und Somnambulismus (Schlafwandel) zu den Parasomnien gezählt [37, 170].

Während des REM-Schlafes erleben wir häufiger sehr lebhaft und bizarre Träume. Physiologischer Weise ist in dieser Schlafphase eine vollständige Unterdrückung der Halte- und Stellmuskulatur gewährleistet. Bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung liegen Veränderungen in cholinergen Kerngebieten des Hirnstammes vor. Daraus resultiert eine unzureichende supraspinale Unterdrückung der Motorik. In der Folge können heftige motorische Entäußerungen auf das Traumerleben im REM-Schlaf auftreten (z.B. Auffahren, um sich treten, Ausschlagen) [37, 170].

Schlafbezogene Atmungsstörungen werden subsumiert in obstruktive Schlafapnoe (bei Verlegung der oberen Atemwege), zentrale Schlafapnoe (bei Störungen der Atemregulation), schlafbezogene Hypoventilation (bei unzureichendem Gasaustausch), schlafbezogene Hypoxie (bei reduzierter Ventilation infolge internistischer oder neurologischer Grunderkrankungen) sowie die isolierten Symptome Schnarchen und Katathrenie (Geräusch ähnlich einem Stöhnen bei prolongierter Expiration). Sie führen akut zu wiederkehrenden Aufwachereignissen und damit zu Verkürzungen des erholsamen Tief- und REM-Schlafes. Neben ausgeprägter Tagesschläfrigkeit sind auch Langzeitfolgen, wie die arterielle Hypertonie, Herzinfarkte und Schlaganfälle, bei der obstruktiven Schlafapnoe möglich [170].

Liegt eine Desynchronisation zwischen der biologischen Uhr einer Person und dem Schlaf-Wach-Rhythmus des Umfeldes vor, wird dies als zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörung bezeichnet. Der Zeitpunkt des Einschlafens und Aufwachens weicht deutlich von dem der sozialen Norm ab. Der Schlaf ist dabei oft nicht erholsam [170]. Begleitend liegen meist Hypersomnien sowie Insomnien vor [102].

Die schlafbezogenen Bewegungsstörungen sind gekennzeichnet durch unwillkürliche, meist einfache stereotype Bewegungen [170]. Dazu gehört das Restless-Legs-Syndrom (RLS) bei dem Betroffene vornehmlich in Ruhezuständen einen störenden bis schmerzhaften Bewegungsdrang beklagen [25]. Durch aktives Bewegen, wie

Umherlaufen, wird versucht die Beschwerden zu reduzieren. Ist das RLS ausgeprägt, kann die Nachtruhe erheblich beeinträchtigt sein [170].

Mentale Beeinträchtigung

Dem Schlafmangel werden mehrere schädigende Einflüsse, wie neuronale Entzündungsprozesse, Veränderungen an der Bluthirnschranke und eine Beeinträchtigung der Reinigungsprozesse von neurotoxischen Abfallprodukten, zugeschrieben [92]. Betroffen von unzureichender geistiger Regeneration sind die Psychomotorik, die Geschwindigkeit der Denkprozesse, die Aufmerksamkeit, die Reaktionsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis und höhere kognitive Fertigkeiten, wie das Lösen komplexer Aufgaben [61, 170]. Ein ausgeprägter Schlafmangel kann somit durch Konzentrationsstörungen mit erhöhter Fehlerquote und Abnahme des komplexen Denkvermögens zu Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltages führen. Das herabgesetzte Reaktionsvermögen und eine erhöhte Einschlafneigung können erhebliche Gefahren, z.B. für den Straßenverkehr, bedeuten [37].

Erwiesenermaßen kann Schlafmangel, neben der Verschlechterung der Befindlichkeit, zu Symptomen ähnlich einer Depression führen [102, 170]. Daher werden Schlafstörungen oft verkannt und als Depression gewertet [102]. Ebenso können bereits bestehende psychische Störungen durch einen Schlafmangel verstärkt werden. Krankheitsbezogene Zukunftsängste oder erlernte Hilflosigkeit tragen ihren Teil zur psychischen Beeinträchtigung bei [37, 170].

Stoffwechsel und Immunsystem

Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und der Entstehung von Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes mellitus (durch reduzierte Glucosetoleranz) oder Adipositas und folglich ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [118, 170]. Auch schlafbezogene Atmungsstörungen, welche ebenfalls bei Parkinsonpatienten vorkommen, stellen ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie resultierende Herzinfarkte und Schlaganfälle dar [27, 37]. Die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge wurden bisher nicht geklärt [118]. Ist Schlafentzug ein Dauerzustand, muss mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen gerechnet werden. Der Schlaf ist wichtig bei der Bekämpfung von Krankheitserregern,

weswegen Zytokine, wie Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor- α , als immunologische Transmitter fördernd auf den Non-REM Schlaf wirken [118].

1.4.2 Schlafverhalten bei Morbus Parkinson

Schlafstörungen bei Morbus Parkinson beinhalten Veränderungen der Schlafstruktur mit Ein- und Durchschlafstörungen, gehäuften Aufwachereignissen, sowie verlängerten Wachphasen und übermäßiger Tagesschläfrigkeit. Es überwiegen oberflächliche Schlafstadien, die REM-Schlaf-Phasen sind reduziert und damit auch die Schlaffektivität [92, 95, 133]. Charakteristisch ist bei Morbus Parkinson die REM-Schlaf-Verhaltensstörung, welche bereits in der prämotorischen Krankheitsphase auftritt [25, 92]. Sie betrifft etwa ein Drittel bis annähernd die Hälfte der Parkinsonpatienten [57, 147]. Die pathophysiologischen Prozesse schließen vermutlich Kerngebiete des Hirnstammes, wie den Locus coeruleus und den pedunculopontinen Kern, ein [25].

Die Tagesschläfrigkeit wird als Konsequenz degenerativer Prozesse im Bereich des Arousal-Systemes gewertet und ist somit nicht nur eine Folge nächtlicher Schlafstörungen. Sie entwickelt sich häufig mit fortschreitendem Krankheitsverlauf [95, 170]. Das Auftreten von Tagesmüdigkeit wurde ebenso in Zusammenhang mit nächtlichen Atemstörungen, wie dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom, aber auch mit periodischen Beinbewegungsstörungen beobachtet, die im Rahmen des idiopathischen Parkinson-Syndroms auftreten [58, 80]. Nicht kontrollierbare Schlafattacken sind als Nebenwirkung der dopaminergen Therapie, insbesondere durch Dopaminagonisten, beschrieben [7, 170].

Wie bereits erwähnt, sind beim Morbus Parkinson neben Dopamin die adrenergen, cholinergen Transmitter und die Serotoninausschüttung beeinträchtigt, die auf den Schlaf wirken [170]. Zudem ist der Neurotransmitter Orexin vermindert und damit in seiner schlafhemmenden Wirkung unzureichend wirksam, was zu Störungen des Wachzustandes am Tage führen kann [71, 156, 179].

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) kommt beim IPS etwa doppelt so häufig vor wie in der Normalbevölkerung [25]. Im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson dominieren nächtliche Hypo- und Akinesien [46]. Durch Dopaminmangel und eine unzureichende Wirkdauer der dopaminergen Ersatztherapie kann das nächtliche Drehen im Bett erschwert sein [58]. Ist ein Lagewechsel über längere Zeit nicht möglich,

erwachen die Betroffenen durch Schmerzen oder Parästhesien. Ein Tremor kann während des oberflächlichen Schlafes, kurzer Aufwachreaktionen oder beim Wechsel der Schlafstadien apparent werden [170]. Ebenso sind morgendliche Muskelkrämpfe und Dystonien (unwillkürliche, andauernde Muskelkontraktionen) Folge einer zu kurzen Dopaminhalbwertszeit [46]. Nykturie und nächtliche Schmerzen sind ein weiterer Grund für Unterbrechungen des Schlafkontinuums im Rahmen der Erkrankung [67].

1.5 Therapieoptionen des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Die Therapie des IPS richtet sich nach dem Alter des Patienten, der Dauer der Erkrankung und der Ausprägung der Symptome. Sie sollte rechtzeitig begonnen werden und einen multidisziplinären Ansatz für eine ganzheitliche Therapie verfolgen. Dabei ist das Ziel, eine möglichst einschränkungsfreie und selbständige Ausübung der Aktivitäten des täglichen Lebens zu ermöglichen und die Lebensqualität des Patienten in höchstem Maße zu erhalten.

Grundsätzlich wird mit einer pharmakologischen Therapie begonnen, die bei nicht ausreichender Wirkung oder einer mangelnden Akzeptanz der Nebenwirkungen durch invasive Therapieverfahren, wie der Infusionstherapie mit Duodopa (Levodopa/Carbidopa-Gel) bzw. dem Dopaminagonisten Apomorphin oder der Tiefen Hirnstimulation, ergänzt werden kann [68, 166].

1.5.1 Pharmakologische Therapie

Zu den pharmakologischen Therapeutika gehört in erster Linie Levodopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin), das als Vorstufe des Dopamins die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, um seinen Wirkungsort zu erreichen. Es wird in Kombination mit einem peripheren Decarboxylasehemmer (z.B. Carbidopa oder Benserazid) verabreicht, um eine vorzeitige Aktivierung des Medikamentes außerhalb des ZNS zu reduzieren und so Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und posturale Hypotension, zu minimieren [25, 58]. Ein weiterer Ansatzpunkt der pharmakologischen Therapie ist die Hemmung der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT), z.B. durch Etacapon oder Tolcapon [166]. Entgegen der Wirkung der bereits erwähnten Decarboxylase, wandelt die COMT Dopamin in seine inaktive Form (3-Methoxytyramin) um. Der verzögerte Abbau von

Dopamin, durch die Hemmung genannter Enzyme, kann eine Verringerung der Wirkungsfluktuationen erzielen [25, 58, 74]. Dopaminagonisten werden bei Patienten unter 70 Jahren bevorzugt eingesetzt, um spätere Dyskinesien durch eine langfristige Levodopatherapie zu verringern [58, 166]. Sie wirken auch auf nicht-motorische Symptome. Medikamentöse Nebenwirkungen können Schwindel, Müdigkeit, Einschlafattacken, Halluzinationen, gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit und Durchfälle, sowie Impulskontrollstörungen (z.B. Spielsucht, Kaufsucht, Hypersexualität), sein [166]. Des Weiteren stehen Monoaminoxidase Hemmer Typ B (MAO-B-Hemmer, z.B. Rasagilin, Selegilin) u.a. als Monotherapie des frühen IPS, Amantadin mit Wirkung am NMDA-Rezeptor, sowie Anticholinergika zur Verfügung [25, 47, 166].

Die Therapie der nicht-motorischen Symptome ist so vielfältig wie die Symptome selbst. Bei Obstipation können Flohsamenschalen, Macrogol und Prucaloprid zum Einsatz kommen [166]. Sind für Inkontinenz oder Störungen der Blasenentleerung keine krankheitsunabhängigen Ursachen zu finden, ist ein Therapieversuch mit Anticholinergika möglich [166]. Beklagt der Patient eine erektile Dysfunktion, kann Sildenafil zur Besserung beitragen [25, 166]. Einer orthostatischen Hypotension wirken Sympathomimetika und Fludrocortison entgegen [166]. Bei Depression kann schon eine ausreichende Therapie mit Dopamin und Dopaminagonisten, wie Pramipexol, helfen [166]. Andernfalls stehen trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer oder selektive Serotonin Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer zur Verfügung [166]. Treten Psychosen auf, ist Clozapin das Mittel der Wahl [143, 166]. Bei kognitiven Störungen ist ein Versuch mit Cholinesteraseinhibitoren (Rivastigmin oder Donepezil) möglich [143]. Des Weiteren zeigt der Dopaminagonist Rotigotin eine positive Wirkung auf Schlafstörungen, wobei Piribedil unter den Dopaminagonisten weniger zu Schlafattacken und Tagesmüdigkeit führt [46, 166].

Nicht-motorische Symptome als Nebenwirkung dopaminerger Medikation:

Unruhe, Verwirrtheit, Psychosen, Impulskontrollstörungen (u.a. Glücksspielsucht, Kaufsucht, Hypersexualität, Essstörungen), Herz-Kreislauf-Symptomatik, gastrointestinale Beschwerden, Störungen des Schlafverhaltens [25, 166].

Trotz des guten Ansprechens auf Levodopa zu Krankheitsbeginn zeigen sich nach zwei bis fünf Jahren die ersten Probleme in der Medikamentenwirkung, die sowohl die motorischen, als auch die nicht-motorischen Symptome betreffen. Dazu zählen Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen. Zunächst ist das Auftreten von Komplikationen zeitlich noch vorhersagbar, während es mit dem Fortschreiten der Erkrankung durch spontanes Auftreten der Symptome zu erheblichen Einschränkungen kommen kann [25].

Symptome bei nicht-motorischen Fluktuationen:

Angst, Panikattacken, starkes Schwitzen, nächtliche Schmerzen durch Dystonien, verlangsamtes Denken, Müdigkeit, psychomotorische Unruhe, erhöhte Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Harndrang [99, 132, 152].

Therapie der Schlafstörungen

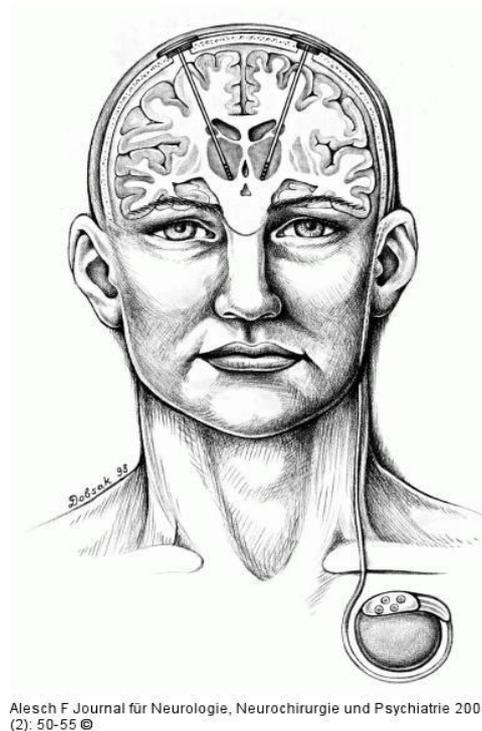
Da die Schlafstörungen und ihre Ursachen vielfältig sind, ist eine ausführliche Anamnese für die passende Therapiewahl essenziell.

Bei nächtlicher Akinesie sollte die Dopaminwirkung durch langwirksame Präparate gesteigert werden. Die Dopaminagonisten Rotigotin und retardiertes Ropinirol werden bei Durchschlafstörungen durch nächtliche Akinesien, beim RLS und Dyskinesien am frühen Morgen eingesetzt [46, 64, 166]. Treten unter der Therapie, insbesondere mit Dopaminagonisten, vermehrt Tagesmüdigkeit und Schlafattacken auf, sollte das Medikament umgestellt werden. Ein Therapieversuch mit Methylphenidat oder Modafenil gegen Tagesmüdigkeit ist möglich [166]. Um das motorische Ausagieren bei REM-Schlaf-Verhaltensstörungen zu therapieren, kann das Benzodiazepin Clonazepam zum Einsatz kommen [68, 170]. Sedierende Antidepressiva wie Mirtazapin sind eine weitere Option bei Einschlafstörungen und depressiver Symptomatik [170]. Bei unzureichendem Erfolg wird auf Sedativa, wie Zopiclon, zurückgegriffen [170]. Auch die Einnahme von Melatonin kann eine schlaffördernde Wirkung zeigen [170]. Die Therapie des Schlaf-Apnoe-Syndroms erfolgt über CPAP-Therapie (Continuous Positive Airway Pressure), also einer kontinuierlichen Überdruckbeatmung während des Schlafes [37, 170].

1.5.2 Chirurgisch invasive Therapie

Die Tiefe Hirnstimulation mit implantierbaren Elektroden und Schrittmachersystem fand ihren Einzug in die IPS-Therapie in den 1990er Jahren [122]. Zur Entwicklung des Systems und der Stimulationsparameter hat zu der Zeit die Arbeitsgruppe um Benabid in Grenoble entscheidend beigetragen [12, 58]. Im Zuge eines stereotaktischen Eingriffes werden die Elektroden in die Zielstruktur eingebracht. Über ein unter der Haut verlaufendes Kabel erfolgt die Verbindung der Elektroden mit dem Schrittmacher, der meist unterhalb des Schlüsselbeines platziert wird. Durch ein externes Kontrollsystem lässt sich die Impulsstärke und die Stimulationsfrequenz einstellen [25, 97].

Die gewünschte Zielstruktur wird durch eine hochauflösende MRT-Bildgebung oder per CT ermittelt und der Weg der Elektroden ab Schädeleintritt mithilfe einer spezifischen Software berechnet. Der Kopf des Patienten wird während der operativen Prozedur in einen stereotaktischen Rahmen eingespannt, um mögliche Fehlplatzierungen durch Kopfbewegung zu vermeiden. Während der Implantation der Elektrode werden die zuvor angefertigten Bildinformationen mit intraoperativer Bildgebung abgeglichen (z.B. durch Röntgen, CT oder MRT). Die Lage der Elektrode kann anschließend anhand von weiteren Bildgebungen, elektrophysiologischen Messungen und körperlichen Untersuchungen je nach Wirkung und Nebenwirkung korrigiert werden. Der Patient ist, zur Bewertung des THS-Effektes, während des operativen Eingriffes bei vollem Bewusstsein [3, 165].



Alesch F Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2004;
(2): 50-55 ©

Abbildung 1: Tiefe Hirnstimulation

Die Elektroden sind im Bereich der Basalganglien platziert und an der Schädelkalotte mit Kunststoffkappen fixiert. Der Impulsgeber sitzt unterhalb des Schlüsselbeines und ist über ein subkutan verlaufendes Kabel mit den Elektroden verbunden [3].

Die Wirkungsweise der THS ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht vollständig verstanden. Es existieren jedoch verschiedene Erklärungsansätze. Ein wichtiger Erklärungsansatz ist die Wirkung über Exzitation (Erregung) und Inhibition (Hemmung) des umliegenden Gewebes durch Stimulation efferenter (ableitender) als auch afferenter (zuführender) Nervenbahnen. Dabei breitet sich das Aktionspotential in orthodromer (physiologischer) und antidromer (entgegen der Physiologie) Richtung aus. Orthodrom entfaltet die THS eine exzitatorische Wirkung mit Sekretion von Neurotransmittern. Über die Weiterleitung von Signalen zwischen den Neuronen wirkt die THS so auf komplexe neuronale Regelkreise. Antidrom erfolgt eine Blockade eingehender Reize aus vorgeschalteten Neuronen. Die Hochfrequenzstimulation, über 100 Hz, unterbricht auf diese Weise die Übertragung abnormer Signale [29, 105, 165].

Je nach Symptomatik gibt es verschiedene Zielstrukturen, die bei der Implantation der Elektroden angesteuert werden können. Dazu zählt der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM), der Nucleus subthalamicus (STN), der Globus pallidus internus

(GPI) und der pedunculopontine Kern (PPN) [122, 133]. Über den pedunculopontinen Kern kann Einfluss auf Gangstörungen und den Schlaf genommen werden [133, 157]. Der VIM zeigt besondere Wirkung auf den Tremor, über die Stimulation des STN und des GPI kann ein positiver Effekt auf die Kardinalsymptome erreicht werden [122]. Vor allem beim STN kann in Folge der Stimulation eine Reduktion der Levodopa-Äquivalenzdosis und damit der medikamentös induzierten Nebenwirkungen erfolgen [122]. Da durch den STN auch alle anderen zentralen Symptome beeinflusst werden können, ist er aktuell die bevorzugte Zielstruktur.

Nach dem oben erläuterten Prinzip kann durch eine Stimulation mit funktioneller Entkoppelung im STN die übermäßige β -Synchronisation zwischen M1 (prämotorischem Kortex) und STN verringert werden. Es kommt zu einer Verbesserung der motorischen Symptome, was sowohl durch Studien an Tieren als auch bei intraoperativen Ableitungen von Signalen belegt werden konnte [88, 165]. Die Wirkung beschränkt sich jedoch nicht nur auf motorische Symptome. Wie bereits in 1.2 erwähnt, kann der STN in drei Anteile gegliedert werden, von denen neuronale Netzwerke in unterschiedliche Kerngebiete und Hirnrindenareale einstrahlen. Posterodorsal befindet sich der sensomotorische Anteil des STN mit Verbindung zu motorischen Kortexarealen, anterodorsal der assoziative STN-Anteil mit Wirkung auf assoziative Kortexareale, anteroventral der limbische Anteil mit Verbindung zu Amygdala, Hippocampus und dem entsprechenden Kortexareal. Über die Stimulation innerhalb des STN kann somit Einfluss auf motorische und auch auf nicht-motorische Symptome genommen werden [1, 73, 86].

Üblicherweise erfolgt die Indikationsstellung zur THS in späteren Krankheitsstadien nach durchschnittlich 12 Jahren [165]. Voraussetzung für die THS und gleichzeitig ein guter Indikator für das Therapieansprechen ist die Verbesserung der motorischen Symptome unter Levodopa um über 33 % der UPDRS. Weitere Vorbedingungen sind schwer therapierbare Fluktuationen, Dyskinesien oder ein Tremor ohne Behandlungserfolg. Auch bei unter 60-Jährigen mit Fluktuationen oder Dyskinesien kann über eine THS nachgedacht werden, sofern genannte Symptome bereits in frühem Krankheitsverlauf auftreten. Laut der EARLYSTIM Studie ist der klinische Effekt der THS dem medikamentösen Benefit schon in früheren Krankheitsstadien überlegen [46, 47, 142, 166].

Der Patient sollte stets über das realistische Therapieergebnis aufgeklärt werden, da auch unter THS keine vollständige Symptombefreiung erreicht werden kann [166]. Symptome, auf die die THS keinen maßgebenden Einfluss hat oder sogar zu einer Verschlechterung der Symptomatik beitragen kann, sind Freezing of Gait im On-Zustand und Dysarthrie. Auch bei vorbestehenden kognitiven Einschränkungen und neuropsychiatrischen Symptomen kann es unter der Tiefen Hirnstimulation zur Verschlechterung kommen. Bei Frühsymptomen der Demenz, instabilen psychiatrischen Erkrankungen (Depression, Halluzinationen, Psychosen, die nicht durch Medikamente induziert sind), signifikanten Komorbiditäten und neurochirurgischen Kontraindikationen wird daher von der Implantation eines THS-Systems abgeraten [25, 46]. Zu beachten ist, dass auch suizidale Gedanken nach THS-Implantation verstärkt auftreten können [47, 166]. Durch die THS bedingte Nebenwirkungen können durch eine Anpassung der Stimulationsparameter verbessert werden [44, 166].

Trotz beschriebener Limitationen spricht die Datenlage für die Tiefe Hirnstimulation, auch in früheren Krankheitsstadien [25, 142]. Durch Levodopa induzierte Symptome, wie Dyskinesien, konnten nach Medikamentenreduktion post THS-Implantation im Durchschnitt um annähernd 70 % reduziert werden. Auch die täglichen Off-Perioden nahmen annähernd im selben Maße ab [83]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte unter THS um mehr als 1/3 gesteigert werden [83]. Nichtsdestotrotz sollte selbst bei geringem operativen Risiko eine sorgfältige Abwägung der Therapieoptionen erfolgen und die Indikationsstellung an einem mit der Therapie erfahrenen Zentrum in einem interdisziplinären Team aus Neurologen, Neurochirurgen, Psychiatern, Pflegekräften, Physiotherapeuten, Logotherapeuten und Ergotherapeuten erfolgen [25, 46, 166].

1.5.3 Additive Therapieverfahren

Die gezielte Schulung der Motorik, des Gleichgewichtes und der Ausdauer kann durch keine medikamentöse oder invasive Therapie ersetzt werden. Eine interdisziplinäre Patientenbetreuung ist somit Voraussetzung für eine erfolgreiche Optimierung der Alltagskompetenzen und der Lebensqualität [159]. Die Angehörigen sollten hierbei in die Behandlungsstrategien einbezogen werden [46].

Durch Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie und Psychotherapie kann gezielt auf individuelle Einschränkungen und Bedürfnisse des Parkinsonpatienten eingegangen werden. Dafür wurden spezifische Trainingseinheiten, wie das Lee-Silverman-Voice-Treatment BIG (LSVT-BIG), entwickelt. Vielfach bewährt haben sich zudem Tanz-, Musiktherapie, Tai-Chi, QiGong und das Lauftraining. Durch das Erlernen und Wiederholen flüssiger Bewegungsabläufe wird die Ausdauer und die Bewegungsamplitude gesteigert, Gangblockaden gelöst und durch Gleichgewichtsübungen Stürzen vorgebeugt. Auch die Körperwahrnehmung kann gezielt geschult werden [46, 47, 68].

In der Ergotherapie werden Alltagstätigkeiten trainiert und Kompensationsmethoden erlernt, um die Selbstständigkeit des Patienten aufrecht zu erhalten. Durch die angeleitete Ausführung von Übungen kann dem Patienten das Gefühl vermittelt werden selbst am Verlauf seiner Erkrankung mitwirken zu können. Bei Sprach- und Schluckstörungen ist die Logopädie die führende Therapiemaßnahme. Medikamente und auch die THS haben hier keinen entscheidenden Einfluss. Psychotherapeutisch kann versucht werden auf Depression und Angststörungen durch Verhaltenstherapie Einfluss zu nehmen [46].

1.6 Zielsetzung der Studie

Übergeordnetes Ziel unserer Studiengruppe des Fachbereiches Neurologie am Universitätsklinikum Marburg ist die Prüfung der langfristigen Wirkung der Tiefen Hirnstimulation auf die nicht-motorischen Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms.

Für die ersten Auswertungen nach Studienstart wurde das Augenmerk auf die Veränderung des Schlafes sechs Monate post Implantation der THS gelegt. Hierbei war die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf den Schlaf und die Wirkung der THS auf diese von Interesse. In einem weiterführenden Schritt erfolgte die Betrachtung der Lebensqualität in Bezug auf die Veränderung ausgewählter nicht-motorischer Symptome.

Folgende Hypothesen wurden geprüft:

1. Die Tiefe Hirnstimulation hat einen Einfluss auf motorische Symptome, nicht-motorische Symptome und auf die Lebensqualität.
2. Es gibt eine Korrelation zwischen der Entwicklung des Schlafes mit der Entwicklung der Faktoren Medikamentendosierung, motorische Symptome sowie Angst und Depression unter der Tiefen Hirnstimulation.
3. Die Veränderung der nicht-motorischen Symptome Schlaf, Depression und Angst unter der Tiefen Hirnstimulation haben einen Einfluss auf die Lebensqualität.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Doktorarbeit erfolgte im Rahmen der internationalen multicenter Studie REAL-DBS-PD: **Registry for Apomorphine-, L-Dopa-Infusionstherapie and Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease** (Register zur Behandlungspraxis mit Apomorphin-, L-Dopa-Infusionstherapie und Tiefer Hirnstimulation bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom). Neben dem Universitätsklinikum Marburg nehmen das Universitätsklinikum Köln, das King's College London, das Salford Royal Hospital in Manchester, die Universität Padua, das Center for Networked Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (CIBERNED) in Madrid sowie das Universitätsklinikum Sao Paulo teil. Genannte Studie hat zum Ziel, motorische und nicht-motorische Symptome von IPS-Patienten im fortgeschrittenen Stadium unter invasiven Therapieoptionen (Apomorphin-, L-Dopa-Infusionstherapie, Tiefe Hirnstimulation) zu quantifizieren. Unter Einbezug der Lebensqualität sollen die genannten Therapieoptionen verglichen werden. Anhand eines Patientenregisters mit zusätzlichen Daten zur Demographie, Nutzung der Gerätesysteme (Infusionspumpe, THS), sowie therapiebezogener Nebenwirkungen soll eine Charakterisierung von Patientengruppen erfolgen, die je nach Symptomatik bevorzugt von bestimmten Gerätesystemen profitieren.

Die Studie soll prospektiv vom Jahr 2017 bis 2027 Patientendaten erfassen. Der Untersuchungszeitraum je Patient soll ab Beginn der invasiven Therapiemaßnahme fünf Jahre betragen.

Die Einwilligung zum Studienstart am Universitätsklinikum Marburg erfolgte im Dezember 2017 durch die Ethikkommission an unserem Zentrum. Die Erhebung der Patientendaten wurde ab April 2018 standardisiert aufgenommen. Der Rekrutierungszeitraum für diese Doktorarbeit wurde auf ein Jahr festgelegt. Die Untersuchungsabstände betragen nach Erhebung der Ausgangsdaten kurz vor der Operation, abhängig vom Einstiegszeitpunkt, 3, 6 und 12 Monate.

Nach ausführlicher Indikationsprüfung und Einwilligung des Patienten zur Einleitung der invasiven Therapiemaßnahme mittels Tiefer Hirnstimulation erfolgte eine detaillierte Aufklärung über unsere Studie und die Möglichkeit zur Teilnahme. Voraussetzung war ein schriftliches Einverständnis zur körperlichen Untersuchung, der Erhebung unserer Fragebögen und der Verarbeitung der erhobenen Daten. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind unter 2.2 Auswahl der Probanden beschrieben.

Die Therapie und Betreuung der Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit der neurochirurgischen Abteilung am Universitätsklinikum Marburg. Alle Probanden erhielten Elektroden der Firma Boston Scientific in den Nucleus subthalamicus beidseitig.

Die regelmäßige Funktionsprüfung des THS und Justierung der Stimulationsparameter sowie die Optimierung der medikamentösen Therapie erfolgte durch ausgewählte Neurologen mit entsprechender Qualifizierung.

2.2 Auswahl der Probanden

Alle zur Indikationsprüfung für die THS stationär aufgenommenen Patienten wurden für die Aufnahme in die Studie in Betracht gezogen. Voraussetzung war die Einwilligung des Patienten zur Teilnahme und die Erfüllung der Vorgaben zur Implantation eines Tiefen Hirnstimulators. Ausgeschlossen wurde lediglich ein blinder Patient aufgrund der fehlenden Beurteilbarkeit visueller Fragestellungen.

Im Zeitraum eines Jahres konnten Verlaufsdaten von 19 Patienten über mindestens sechs Monate erhoben werden. Aufgrund von fehlenden Daten wurden je nach Fragebogen und Fragestellung die Ergebnisse von 13, 16 oder 17 Patienten für die Auswertung herangezogen.

Die Diagnosestellung des idiopathischen Parkinson-Syndroms erfolgte nach den UK-Brain Bank Kriterien, die Wahl der Therapie nach der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie. Ausschlaggebend bei Indikationsprüfung zur THS waren eine unzureichende Symptomkontrolle unter medikamentöser Therapie sowie eine Verbesserung der motorischen Symptome nach Levodopagabe (L-Dopa-Test) um mindestens ein Drittel des Ausgangswertes. Weiterhin erfolgte eine Prüfung auf Kontraindikationen anhand einer MRT-Untersuchung des Kopfes, einer Elektroenzephalographie (EEG), neuropsychologischen und neuropsychiatrischen Untersuchungen sowie einer neurochirurgischen Einschätzung bezüglich der Operabilität.

Genannte Parameter wurden durch ein multidisziplinäres Team aus Radiologen, Neurologen, Neuropsychiatern und Neuropsychologen erhoben und nach neurochirurgischer Einschätzung in einer THS-Konferenz diskutiert.

Kontraindikationen zum Studieneinschluss bildeten fehlende Geschäftsfähigkeit, schwerwiegende neurologische Erkrankungen neben dem IPS, Auffälligkeiten im MRT, wie z.B. Anzeichen einer Ischämie oder einer zerebellären Atrophie, Operationen am Kopf in der Vorgeschichte, das Vorliegen schwerer psychiatrischer Erkrankungen, lebensbedrohlicher Erkrankungen sowie Hör- oder Sehstörungen.

Ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie, durch Therapieabbruch in Folge unerwünschter Nebenwirkungen oder dem Wunsch des Patienten zur Beendigung der Studienteilnahme, kam nicht vor.

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung fand mittels standardisierter Fragebögen (Case Report Forms, CRF) und klinischen Untersuchungen zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung statt. Dabei wurde der Arztfragebogen (clinician-rated CRF) durch Frau Seltenreich erhoben und der Patientenfragebogen (patient-rated CRF) durch den Patienten selbst ausgefüllt.

Folgende Informationen wurden standardisiert erfasst: Soziodemographische Daten, krankheitsbezogene Anamnese, Art und Dosierung der medikamentösen Therapie, Art des implantierten Stimulationsgerätes sowie die angesteuerte Zielstruktur. Die tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis (LEDD) aller dopaminergen Medikamente sowie die der

Dopaminagonisten (LEDD-DA) wurde nach Tomlinson et al. [161] berechnet und bei jeder Verlaufskontrolle aktualisiert.

Untenstehende Fragebögen wurden jeweils bei Indikationsstellung (Baseline), drei Monate, sechs Monate und zwölf Monate post Implantation der Tiefen Hirnstimulation erhoben. Die 6-Monatskontrolle erfolgte ambulant, alle Weiteren im stationären Setting. Wir verwendeten die UPDRS und die Hoehn & Yahr Skala zur Einstufung des Schweregrades der Erkrankung. Die Datenerhebung bei Baseline erfolgte sowohl im MedOn, als auch im MedOff-Status. Verlaufskontrollen erfolgten alle im MedOn/StimOn.

Per Videodokumentation wurden die Ergebnisse der UPDRS-III festgehalten und anschließend durch unseren neurologischen Teamleiter ausgewertet. Die nicht-motorischen Symptome erhoben wir im Rahmen der Anamnese anhand der NMSS (Non-Motor Symptoms Scale) und des MOCA (Montreal Cognitive Assessment). Zur Selbstbeurteilung der nicht-motorischen Symptomatik wurde den Patienten die HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) und die PDSS-1 (Parkinson Disease Sleep Scale) ausgehändigt. Die Lebensqualität wurde durch den Patienten anhand eines im Forschungsteam der REAL-DBS-PD Studie entworfenen Fragebogens zur Beurteilung der Lebensqualität und Zufriedenheit bewertet. Im Ergebnisteil wird dieser QoL (Quality of Life) genannt.

2.3.1 Motorik

2.3.1.1 UPDRS

Die “Unified Parkinson’s Disease Rating Scale” wurde bereits um 1980 entwickelt [63] und ist inzwischen weltweit Goldstandard zur Beurteilung des IPS. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Einschätzung der Krankheitsausprägung, der Krankheitsprogression sowie bei der Therapieplanung des IPS. Der Fragebogen beansprucht etwa 30 Minuten und besteht aus vier Teilen: I Kognitive Funktion, Verhalten und Stimmung (4 Fragen), II Aktivitäten des täglichen Lebens (13 Fragen), III Motorische Untersuchung (14 Fragen) und IV Komplikationen der Behandlung (11 Fragen). Part I, II und IV erfolgen anamnestisch, der motorische Part III als klinische Testung im On und Off-Zustand. Zur Bewertung der einzelnen Fragen gibt es fünf Antwortmöglichkeiten. Der Normalzustand wird mit null Punkten bewertet, die

maximale Symptomausprägung mit vier Punkten. Die Höchstpunktzahl von 147 Punkten spiegelt eine maximale Symptomlast wider.

Der Abschnitt III der UPDRS kann zur Einschätzung der Ansprechrate auf dopaminerge Medikation nach ausreichender Medikamentenpause (je Präparat 12 - 24 h), eine Stunde vor und eine Stunde nach der Verabreichung von Levodopa (150 - 250 mg) oder 15 - 20 min nach Apomorphininjektion (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg), durchgeführt werden [46].

2.3.1.2 Hoehn & Yahr

Die Hoehn & Yahr Skala aus den 1970er Jahren [46] versucht die Parkinsonerkrankung in Stadien zu erfassen und erfährt ebenso wie die UPDRS eine breite Anwendung. Die Skala beinhaltet acht Stadien von null bis fünf (Normalzustand bis Rollstuhlpflicht/Bettlägerigkeit), wobei zwischen Stadium eins und drei die Abstände halbe Schritte betragen. Die Stadien werden sowohl im On- als auch im Off-Zustand erhoben. Kriterien sind einseitige oder beidseitige Erkrankung, axiale Beteiligung, Gleichgewichtsstörung, Posturale Instabilität und Grad der Behinderung. Höhere Krankheitsstadien korrelieren mit der neurologischen Bildgebung und deren Nachweis vom Verlust dopaminerger Zellen. Ebenso besteht eine hohe Korrelation mit anderen anerkannten Skalen zur Beurteilung der Parkinsonerkrankung [62].

2.3.2 Nicht-motorische Symptome

2.3.2.1 NMSS

Die „Non-Motor Symptoms Scale“ ist ein Fragebogen zur Erhebung der nicht-motorischen Symptome des IPS und nimmt Bezug auf den zurückliegenden Monat. Sie erlaubt eine Einschätzung der Schwere und der Häufigkeit der NMS.

Die NMSS besteht aus 30 Fragen, die in neun Domänen unterteilt werden: Kardiovaskulär/Stürze (zwei Fragen), Schlaf/Müdigkeit (vier Fragen), Stimmung/Kognition (sechs Fragen), Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen (drei Fragen), Aufmerksamkeit/Gedächtnis (drei Fragen), Gastrointestinaltrakt (drei Fragen), Miktion (drei Fragen), Sexualfunktion (zwei Fragen) und Verschiedenes (vier Fragen). Die Antworten werden je nach Ausprägung des Symptoms in keine bis schwere Symptome (0-3) und je nach Häufigkeit in seltene (<1/Woche) bis sehr häufig (täglich

od. stündlich) auftretende Symptome eingeteilt (1-4). Durch Multiplikation beider Faktoren ergibt sich der Punktwert der jeweiligen Frage mit maximal zwölf Punkten. Die Höchstpunktzahl des Fragebogens und damit schwerste Ausprägung der NMS liegt bei 360 Punkten [28, 164].

2.3.2.2 PDSS-1

Die „Parkinson’s Disease Sleep Scale“ ist als visuelle Analogskala ein nützliches Instrument, um die nächtlichen Schlafprobleme eines Parkinsonpatienten zu quantifizieren. Hierfür wurden 15 Fragen nach häufig berichteten Symptomen zusammengestellt [24]. Vorteil der Skala ist, dass spezifische Ursachen der Schlafproblematik herausgearbeitet werden können und damit eine symptomorientierte Therapie eingeleitet werden kann [67].

Dazu zählen allgemeine Angaben zum Schlaf wie Schlafqualität, Ein- und Durchschlafstörungen, Erholbarkeit des Schlafes, plötzliches Einschlafen bei Tage, motorische Symptome, wie schmerzhafte Muskelkrämpfe, Zittern beim Aufwachen, Bewegungsdrang, sensorische Probleme, wie Taubheitsgefühl und Kribbeln, früh morgendliches Aufwachen mit Schmerzen in Armen und Beinen, psychische Symptome, wie Alpträume, Halluzinationen, Unruhe im Bett und miktionsbedingte Beschwerden wie Nykturie und Einnässen aufgrund von Unbeweglichkeit.

Unter jeder Frage ist eine Linie von 10 cm aufgetragen. Das linke Ende steht für „sehr schlecht“, „immer“, oder „häufig“ und stellt mit 0 cm den Wert mit den meisten Beschwerden dar. Das rechte Ende liegt bei 10 cm und kennzeichnet mit „hervorragend“ oder „nie“ den bestmöglichen Wert. Der Patient setzt, je nach eigener Einschätzung des Schweregrades seiner Schlafstörung, ein Kreuz auf der Linie im Bereich zwischen maximalen Beschwerden (null Zentimetern) und keinen Beschwerden (zehn Zentimetern). Zur Auswertung der Frage misst der Untersucher den Abstand vom 0 Punkt zum gesetzten Kreuz in Zentimetern. Der beste Schlafstatus ist mit der Maximalpunktzahl von 150 Punkten bewertet.

2.3.2.3 HADS

Die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ dient der Erfassung von Angst und Depression anhand von je sieben Fragen. Abgestuft in vier Antwortmöglichkeiten, bewertet mit null bis drei Punkten, kann pro Aspekt eine Maximalpunktzahl von 21 Punkten erreicht werden. Dies entspricht der maximalen Ausprägung von Angst und Depression. Es wird entweder die Häufigkeit oder die Ausprägung der Symptome erfragt. Darunter die Fähigkeit zur Empfindung von Freude und Glück, Antrieb, Angstempfinden und innerer Unruhe. Der Grenzwert für das Vorliegen von Angst und Depression liegt jeweils bei ≥ 8 Punkten. Ein Wert zwischen acht und zehn Punkten weist auf eine moderate Ausprägung, Werte ≥ 11 Punkten auf eine ausgeprägte Symptomatik hin [131, 181].

2.3.2.4 MOCA

Das „Montreal Cognitive Assessment“ wurde entwickelt, um bereits milde kognitive Einschränkungen zu detektieren, die in vielen Fällen zur Demenz führen. Es besteht aus acht Aufgaben, die bei korrekter Ausführung eine Maximalpunktzahl von 30 Punkten ergeben. Wird lediglich eine Punktzahl von 25 Punkten oder weniger erreicht, ist der Test als auffällig zu werten. Ein zusätzlicher Bonuspunkt wird bei ≤ 12 Ausbildungsjahren angerechnet. Getestet wird die visuospatiale Fähigkeit, bzw. die Exekutive, indem Patienten aufgefordert werden, Zahlen und Buchstaben in einer logischen Reihenfolge zu verbinden, einen Würfel in dreidimensionaler Darstellung nachzuzeichnen und eine korrekt bezifferte Uhr mit der Zeit zehn nach elf zu zeichnen. Es folgt die Benennung von Tierbildern, das Merken von vorgegebenen Begriffen über fünf Minuten, Aufgaben zur Aufmerksamkeit (Wiederholen von Zahlenfolgen, Erkennen des Buchstabens A aus einer Buchstabenreihe, Rechenaufgaben), der Sprache (Sprachflüssigkeitstest, zeitlich begrenztes Nennen von Wörtern auf den Buchstaben F), Abstraktion (Nennen der Gemeinsamkeit zweier Begriffe) und Orientierung (zu Ort und Zeit) [110].

2.3.3 Lebensqualität und Zufriedenheit

Zur Beurteilung der Lebensqualität und Zufriedenheit wählten wir den gleichnamigen, im Forschungsteam der REAL-DBS-PD Studie entworfenen, Fragebogen mit kurzer Bearbeitungszeit. Dieser setzt sich aus sieben Fragen zusammen, die auf einer Skala von eins bis zehn bewertet werden. Der Wert eins steht für „nicht zufrieden“ oder „überhaupt nicht“ und stellt die schlechteste Bewertung dar. Der Wert zehn steht für „sehr zufrieden“ oder „völlig“ und steht für die höchste Zufriedenheit. Bewertungskriterien für die Lebensqualität sind: Zufriedenheit mit dem Leben im Ganzen, der körperlichen Gesundheit, dem psychischen Wohlbefinden, den sozialen Kontakten, der Freizeit, Zufriedenheit mit der bisherigen Parkinson-Behandlung und Erfüllung der Erwartung durch die bisherige Behandlung des IPS. Die kleinstmögliche Summe und damit schlechteste Bewertung der Lebensqualität und Zufriedenheit liegt bei sieben Punkten, die beste Bewertung bei 70 Punkten.

2.4 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse verwendeten wir IBM SPSS Statistics 22.0. Wir untersuchten die Daten auf Normalverteilung anhand des Shapiro-Wilk Testes. Um festzustellen, ob zwischen dem Ausgangswert (Baseline) und der Verlaufskontrolle (Follow-up) ein tatsächlicher Unterschied bestand, wählten wir einen gepaarten T-Test bei Normalverteilung oder den Wilcoxon Rangsummen-Test, sofern keine Normalverteilung vorlag. Als signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ gewertet. Im Anschluss an den T-Test wurde zur Beurteilung der Effektstärke Cohen's d [34] und für die Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests die Effektgröße r berechnet. Nach Definition des Cohen's d steht ein Wert $< 0,5$ für einen kleinen Effekt, ein Wert zwischen 0,5 und 0,8 für einen moderaten Effekt und Werte $> 0,8$ für einen großen Effekt. Die Effektgröße $r < 0,3$ zeigt einen kleinen Effekt, zwischen 0,3 und 0,5 einen moderaten und bei Werten $> 0,5$ einen großen Effekt auf [54].

Um die absolute Veränderung unter der Therapie mit dem THS besser zu beurteilen, berechneten wir Veränderungswerte (Changescore: Follow-up - Baseline), auf deren Grundlage Korrelationsberechnungen erfolgten.

Bei Normalverteilung der Veränderungswerte kam der Pearson Korrelationstest zum Einsatz, andernfalls der Spearman Korrelationstest. Die Effektstärke zeigte sich am

Korrelationskoeffizienten mit $r < 0,3$ entsprechend einem kleinen Effekt, r zwischen 0,3 und 0,5 einem moderaten Effekt und $r > 0,5$ entsprechend einem großen Effekt [54].

Eine systematische Korrelation der Veränderungswerte der Schlafparameter (PDSS 1-15 und gesamt) erfolgte mit den Veränderungswerten der Medikation (Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD) und LEDD der Dopaminagonisten (LEDD-DA)), der motorischen Symptome (UPDRS-III) und der Psyche (HADS-A, D). Eine Korrelation der Veränderungswerte der Lebensqualität (Fragebogen zur Lebensqualität und Zufriedenheit) erfolgte mit den Veränderungswerten des Schlafes und der Psyche (Angst und Depression).

Zur Veranschaulichung der Veränderung anhand von Prozenten berechneten wir die relative Änderung $((\text{Mittelwert}_{\text{Follow-up}} - \text{Mittelwert}_{\text{Baseline}}) / \text{Mittelwert}_{\text{Baseline}})$.

Um das Auftreten eines Fehlers 1. Art bei multiplem Testen zu vermeiden, kontrollierten wir die Falscherkennungsrate (engl. False Discovery Rate, FDR) mittels Benjamini-Hochberg-Methode und berichten die korrigierten p-Werte [13].

3. Ergebnisse

3.1 Soziodemographische Daten

Neben der Anzahl und dem Alter der Probanden werden Zahlenwerte in diesem Abschnitt als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

Unser Patientenkollektiv aus 17 Patienten setzte sich zusammen aus zehn Männern und sieben Frauen. Das Durchschnittsalter bei Intervention betrug $57,59 \pm 9,04$ Jahre, wobei der jüngste Patient 38 und der älteste Patient 72 Jahre alt war. Die Erkrankungsdauer (berechnet ab Diagnosestellung) betrug zum Zeitpunkt der Intervention im Mittel $8,65 \pm 4,33$ Jahre. Das durch die Patienten angegebene Alter der ersten Symptome lag im Mittel bei $45,82 \pm 10,06$ Jahren. Motorische Komplikationen traten bei 14 Probanden im Schnitt mit $53 \pm 8,96$ Jahren auf.

Sieben Patienten wiesen einen akinetisch-rigiden Typ, drei einen tremordominanz-Typ und sieben einen Äquivalenztyp auf. Weibliche Patienten wiesen entweder einen Äquivalenztyp ($n = 4$), einen tremordominanz-Typ ($n = 2$) oder einen akinetisch-rigiden Typ ($n = 1$) auf. Bei den männlichen Probanden dominierte deutlich der akinetisch-rigide Typ ($n = 6$), wobei auch der Äquivalenztyp ($n = 3$) und der tremordominanz-Typ ($n = 1$) vertreten waren.

Zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung befanden sich neun Teilnehmer in einer Ehe (vier Männer und fünf Frauen) und ein Mann in einer langjährigen Partnerschaft. Alleinstehend waren sieben Probanden, darunter zwei Frauen (eine geschieden, eine verwitwet) und fünf Männer (einer geschieden). Damit waren ebenso viele Männer wie Frauen ($n = 5$) in einer Beziehung, zwei Frauen ohne Beziehung, hingegen fünf Männer ohne Beziehung.

Die durchschnittliche Ausbildungszeit betrug $15,26 \pm 3,73$ Jahre. Einen universitären Abschluss erlangten fünf der Probanden. Eine Probandin hatte keine Berufsausbildung. Bei Baseline waren acht Teilnehmer berufstätig (drei Frauen, fünf Männer), zuzüglich einer Hausfrau. Im Ruhestand befanden sich acht Patienten (drei Frauen, fünf Männer). Hiervon befanden sich sechs im vorzeitigen Ruhestand (zwei Frauen, vier Männer).

Die aufgeführten Parameter zum sozialen Status sowie die Berufsausbildung sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Soziodemographische Daten der Patienten bei Studienbeginn.

Patient	Geschlecht	Erkrankungstyp	Dauer der Erkrankung in Jahren	Alter bei Intervention	Familienstand	Beruf	Ausbildungsjahre	Berufstätigkeit
1	M	akinetisch-rigide	8	64	verheiratet	Ingenieur	26	arbeitstätig
2	M	äquivalent	8	57	alleinstehend	Buchhalter	15	arbeitstätig
3	M	akinetisch-rigide	6	54	verheiratet	Koch	13	Ruhestand
4	M	akinetisch-rigide	6	54	alleinstehend	Apotheker	17	arbeitstätig
5	F	tremordominant	22	61	verheiratet	Bürokauffrau ohne Lehre	9	Ruhestand
6	M	akinetisch-rigide	10	48	geschieden	Elektroinstallateur	15	Ruhestand
7	F	äquivalent	6	63	verheiratet	Bundesbahn-Assistentenanwärterin	12,5	Hausfrau
8	M	akinetisch-rigide	4	38	Partnerschaft	Produktmanager	19	arbeitstätig
9	F	äquivalent	6	61	verheiratet	PTA	13	arbeitstätig
10	F	tremordominant	6	70	geschieden	Kinderkrankenschwester	13	Ruhestand
11	M	tremordominant	4	72	verheiratet	Ingenieur	18	Ruhestand
12	M	äquivalent	7	57	alleinstehend	Kaufmann	15	Ruhestand
13	M	akinetisch-rigide	10	59	verheiratet	Automobilverkäufer	13	arbeitstätig
14	F	äquivalent	14	57	verheiratet	MFA, Krankenschwester	16	Ruhestand
15	F	akinetisch-rigide	11	57	verwitwet	Ärztin	18	arbeitstätig
16	F	äquivalent	10	41	verheiratet	Finanzen	14	arbeitstätig
17	M	äquivalent	9	66	alleinstehend	Industriemechaniker	13	Ruhestand
Ratio M:F		Ratio AR:Ä:T	MW: 8,65	MW: 57,59			MW: 15,26	Ratio A:H:R
10:7		7:7:3	SD: 4,33	SD: 9,04			SD: 3,73	8:1:8

Anmerkung: M = Mann, F = Frau, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, A = arbeitstätig, H = Hausfrau, R = Ruhestand, AR = akinetisch-rigide, Ä = äquivalent, T = tremordominant
Dauer der Erkrankung angegeben in Jahren ab Diagnosestellung.

3.2 Wirkung der THS auf die untersuchten Parameter

3.2.1 Medikation

Beim Vergleich der Dosierung der dopaminergen Ersatztherapie, Ausgangswert (Baseline) zu sechs-Monats-Kontrolle (Follow-up), zeigte sich eine hochsignifikante Reduktion der LEDD ($p < 0,01$, Cohen's $d = 1,24$) mit einer relativen Änderung von rund 42 % bei großer Effektstärke nach Cohen [34]. Auch die LEDD der Dopaminagonisten zeigte eine signifikante Reduktion mit einer relativen Änderung um 30 % bei moderatem Effekt ($p < 0,05$, Cohen's $d = 0,64$) (s. Tabelle 2).

Tabelle 2

Veränderung der Medikamentendosierung in mg nach sechs Monaten unter THS.

	Baseline		Follow-up		Relative Änderung [%]	Effektstärke	p
	MW	SD	MW	SD			
LEDD	978,99	369,09	571,52	318,03	- 41,62	1,24	0,002
LEDD-DA	276,08	125,47	193,56	110,31	- 29,89	0,64	0,045

Anmerkung: $n = 17$, LEDD = Levodopa equivalent daily dosage, LEDD-DA = LEDD der Dopaminagonisten

Interpretation der Effektstärke Cohen's d : $< 0,5$ = klein, $0,5-0,8$ = moderat, $> 0,8$ = groß.

3.2.2 Motorik

Der Gesamtscore der UPDRS wies nach sechs Monaten eine Abnahme von rund 27 % auf und war signifikant bei moderatem Effekt ($p = 0,021$, $r = 0,49$). Auch der motorische Teil III der UPDRS war mit einer Reduktion von 35 % signifikant bei moderatem Effekt ($p = 0,048$, $r = 0,38$). Es gilt, je kleiner der Mittelwert, desto besser die Motorik und desto weniger Einschränkung besteht für den Patienten durch die Erkrankung.

Die übrigen Parameter der UPDRS zeigten keine signifikante Veränderung. Auch nicht der Hoehn & Yahr (Baseline Median: 2,0, IQR: 2,25-2,0; Follow-up Median: 2,0, IQR: 2,5-2,0). UPDRS-I ($p = 0,071$, Cohen's $d = 0,47$) und UPDRS-IV ($p = 0,063$, Cohen's $d = 0,49$) deuteten vor der Korrektur für multiples Testen eine Tendenz zur Besserung bei kleinem Effekt an (s. Tabelle 3).

Tabelle 3*Veränderung der UPDRS nach sechs Monaten unter THS.*

	Baseline		Follow-up		Relative Änderung [%]	Effektstärke	P
	MW	SD	MW	SD			
UPDRS-I [°]	3,18	2,53	2,00	1,73	- 37,04	0,47	0,109
UPDRS-II	6,65	5,21	6,94	5,19	4,42	0,08	0,814
UPDRS-III	23,47	12,32	15,24	7,51	- 35,09	0,38	0,048
UPDRS-IV [°]	6,88	3,44	5,06	2,99	- 26,50	0,49	0,105
UPDRS total	40,18	17,46	29,24	11,16	- 27,23	0,49	0,021

Anmerkung: n = 17

[°] Tendenz zur Signifikanz vor Korrektur für multiples Testen (UPDRS-I p= 0,071, UPDRS-IV p= 0,063).

Effektstärke: UPDRS-I,II,IV nach Cohen's d: < 0,5 = klein, 0,5-0,8 = moderat, > 0,8 = groß
 UPDRS-III, total nach Effektgröße r: < 0,3 = klein, 0,3-0,5 = moderat, > 0,5 = groß.

3.2.3 Nicht-motorische Symptome

Eine Verbesserung des Punktwertes ergab sich bei allen nicht-motorischen Symptomen der NMSS. Die Mittelwerte aller Domänen waren bei Follow-up niedriger als bei der Baseline und zeigten somit eine Verringerung der NMS-Last an. Die Summe der NMSS war signifikant reduziert um annähernd 47 % bei starkem Effekt (p = 0,021, r = 0,51). Eine hochsignifikante Reduktion der Punktwerte konnte für die Domänen Schlaf/Müdigkeit sowie Aufmerksamkeit/Gedächtnis bei großer Effektstärke und einer Abnahme der Scores von 62 und 65 % nachgewiesen werden (Domänen 2 und 5, p < 0,01, r = 0,56). Nach Korrektur für multiples Testen konnte für Domäne 7 (Miktion), bei welcher zunächst eine signifikante Änderung des Punktwertes bei moderatem Effekt nachgewiesen wurde (p = 0,030, r = 0,37), ein Trend zur Signifikanz aufgezeigt werden (p = 0,090). Die Domäne Stimmung/Kognition zeigte zunächst einen Trend zur Signifikanz bei moderater Effektstärke (Domäne 3, p = 0,057, r = 0,33). Dieser Trend war nach Korrektur nicht mehr nachweisbar (p = 0,128) (s. Tabelle 4, Abb.1).

Domänen der NMSS

Dom 1 Kardiovaskulär, **Dom 2** Schlaf/Müdigkeit, **Dom 3** Stimmung/Kognition, **Dom 4** Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen, **Dom 5** Aufmerksamkeit/Gedächtnis, **Dom 6** Gastrointestinaler Trakt, **Dom 7** Miktion, **Dom 8** Sexualfunktion, **Dom 9** Verschiedenes.

Tabelle 4

Veränderung der NMSS nach sechs Monaten unter THS.

NMSS	Baseline		Follow-up		Relative Änderung [%]	Effektstärke	P
	MW	SD	MW	SD			
Dom 1	2,12	3,04	1,24	2,25	- 41,67	0,22	0,317
Dom 2	24,12	13,56	9,12	9,00	- 62,20	0,56	0,005
Dom 3°	16,35	13,88	7,65	10,30	- 53,24	0,33	0,128
Dom 4	1,82	3,56	1,12	3,87	- 38,71	0,12	0,556
Dom 5	8,35	6,22	2,94	2,99	- 64,79	0,56	0,005
Dom 6	6,53	5,76	4,35	4,51	- 33,33	0,26	0,237
Dom 7*	12,59	10,79	7,18	6,96	- 42,99	0,37	0,090
Dom 8	4,71	5,75	4,06	5,18	- 13,75	0,10	0,556
Dom 9	12,53	10,34	9,88	7,69	- 21,13	0,10	0,556
Total	89,12	45,86	47,53	30,60	- 46,67	0,51	0,021

Anmerkung: n = 17

* Signifikant vor Korrektur für multiples Testen (Dom 7 p= 0,030).

° Tendenz zur Signifikanz vor Korrektur für multiples Testen (Dom 3 p= 0,057).

Effektstärken: nach Effektgröße r: < 0,3 = klein, 0,3-0,5 = moderat, > 0,5 = groß.

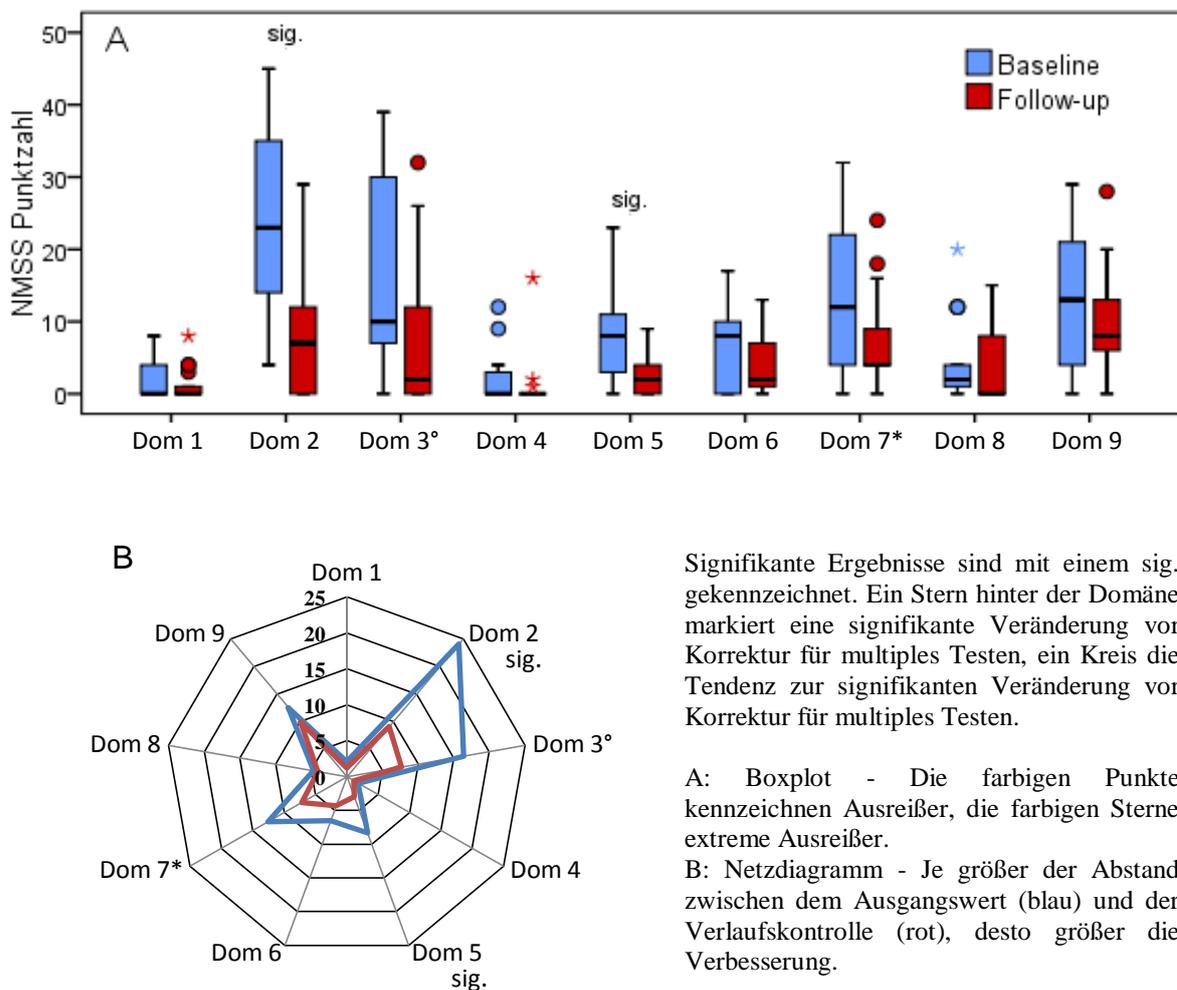


Abbildung 2: Veränderung der Non-Motor Symptom Scale unter THS nach sechs Monaten.

3.2.3.1 Schlaf

Die Summe der PDSS zur Bewertung des Schlafes zeigte einen signifikanten Anstieg nach sechs Monaten und damit eine Besserung um etwas mehr als 18 % bei moderater Effektstärke ($p < 0,05$, Cohen's $d = 0,62$). Nach Korrektur für multiples Testen erreichte keine Veränderung der 15 Fragen der PDSS zwischen Baseline und Follow-Up das Signifikanzniveau. Die Parameter Durchschlafstörung (PDSS 4, $p = 0,011$, $r = 0,45$), nächtliche Missempfindungen (PDSS 10, $p = 0,049$, $r = 0,35$) und plötzliches Einschlafen bei Tage (PDSS 15, $p = 0,006$, $r = 0,49$) waren vor Korrektur signifikant bei moderatem Effekt. Eine Tendenz zur Signifikanz verblieb nach Korrektur für multiples Testen bei Durchschlafstörungen (PDSS 4, $p = 0,084$) und plötzlichem Einschlafen bei Tage (PDSS 15, $p = 0,084$) mit einer relativen Änderung von rund 99 und 52 %. Die ursprüngliche Tendenz zur signifikanten Veränderung der Schlafqualität (PDSS 1, $p = 0,059$, $r = 0,33$), des nächtlichen Bewegungsdranges (PDSS 3, $p = 0,080$, $r = 0,31$) und des Zitterns bei Aufwachen (PDSS 13, $p = 0,055$, $r = 0,34$) war nach Korrektur für multiples Testen nicht mehr nachweisbar (s. Tabelle 5, Abb.2).

Tabelle 5

Veränderung der PDSS-1 nach sechs Monaten unter THS.

PDSS	Baseline		Follow-up		Relative Änderung [%]	Effektstärke	P
	MW	SD	MW	SD			
PDSS 1 [°]	3,66	2,69	5,72	2,92	56,41	0,33	0,176
PDSS 2	5,47	3,53	6,41	3,68	17,14	0,17	0,430
PDSS 3 [°]	6,19	3,38	7,78	3,00	25,76	0,31	0,201
PDSS 4*	2,97	2,81	5,91	3,37	98,95	0,45	0,084
PDSS 5	5,69	2,91	6,34	2,51	11,54	0,24	0,430
PDSS 6	7,03	3,23	8,16	2,68	16,00	0,27	0,288
PDSS 7	8,88	1,90	9,34	1,51	5,28	0,22	0,347
PDSS 8	4,22	3,18	5,22	3,27	23,70	0,36	0,328
PDSS 9	7,19	3,39	7,63	3,65	6,09	0,15	0,444
PDSS 10*	7,00	2,77	8,09	2,57	15,63	0,35	0,176
PDSS 11	6,41	3,20	6,22	2,87	- 2,93	0,05	0,832
PDSS 12	6,91	2,88	6,63	3,32	- 4,07	0,02	0,925
PDSS 13 [°]	7,78	2,55	9,13	1,35	17,27	0,34	0,176
PDSS 14	5,00	3,16	5,78	3,13	15,63	0,31	0,347
PDSS 15*	6,25	3,04	9,50	9,03	52,00	0,49	0,084
Total	90,63	22,63	107,38	20,74	18,48	0,62	0,048

Anmerkung: $n = 16$

* Signifikant vor Korrektur für multiples Testen (PDSS 4 $p = 0,011$, PDSS 10 $p = 0,049$, PDSS 15 $p = 0,006$)

[°] Tendenz zur Signifikanz vor Korrektur für multiples Testen (PDSS 1 $p = 0,059$, PDSS 3 $p = 0,080$, PDSS 13 $p = 0,055$).

Effektstärke: PDSS 5, 8, 14, total nach Cohen's d : $< 0,5$ = klein, $0,5-0,8$ = moderat, $> 0,8$ = groß.

Alle Übrigen nach Effektgröße r : $< 0,3$ = klein, $0,3-0,5$ = moderat, $> 0,5$ = groß.

Parameter der PDSS-1

PDSS 1 Schlafqualität, **PDSS 2** Einschlafstörungen, **PDSS 3** Nächtlicher Bewegungsdrang, **PDSS 4** Durchschlafstörungen, **PDSS 5** Unruhe im Bett, **PDSS 6** Alpträume, **PDSS 7** Nächtliche Halluzinationen, **PDSS 8** Nykturie, **PDSS 9** Einnässen durch Unbeweglichkeit (das Bad nicht rechtzeitig erreichen), **PDSS 10** Nächtliche Missempfindungen (Taubheit, Kribbeln), **PDSS 11** Schmerzhaftes Muskelkrämpfe bei nächtlichem Erwachen, **PDSS 12** Frühes Aufwachen mit Schmerzen in Armen und/oder Beinen, **PDSS 13** Zittern bei Aufwachen, **PDSS 14** Erholbarkeit des Schlafes, **PDSS 15** Plötzliches Einschlafen bei Tage.

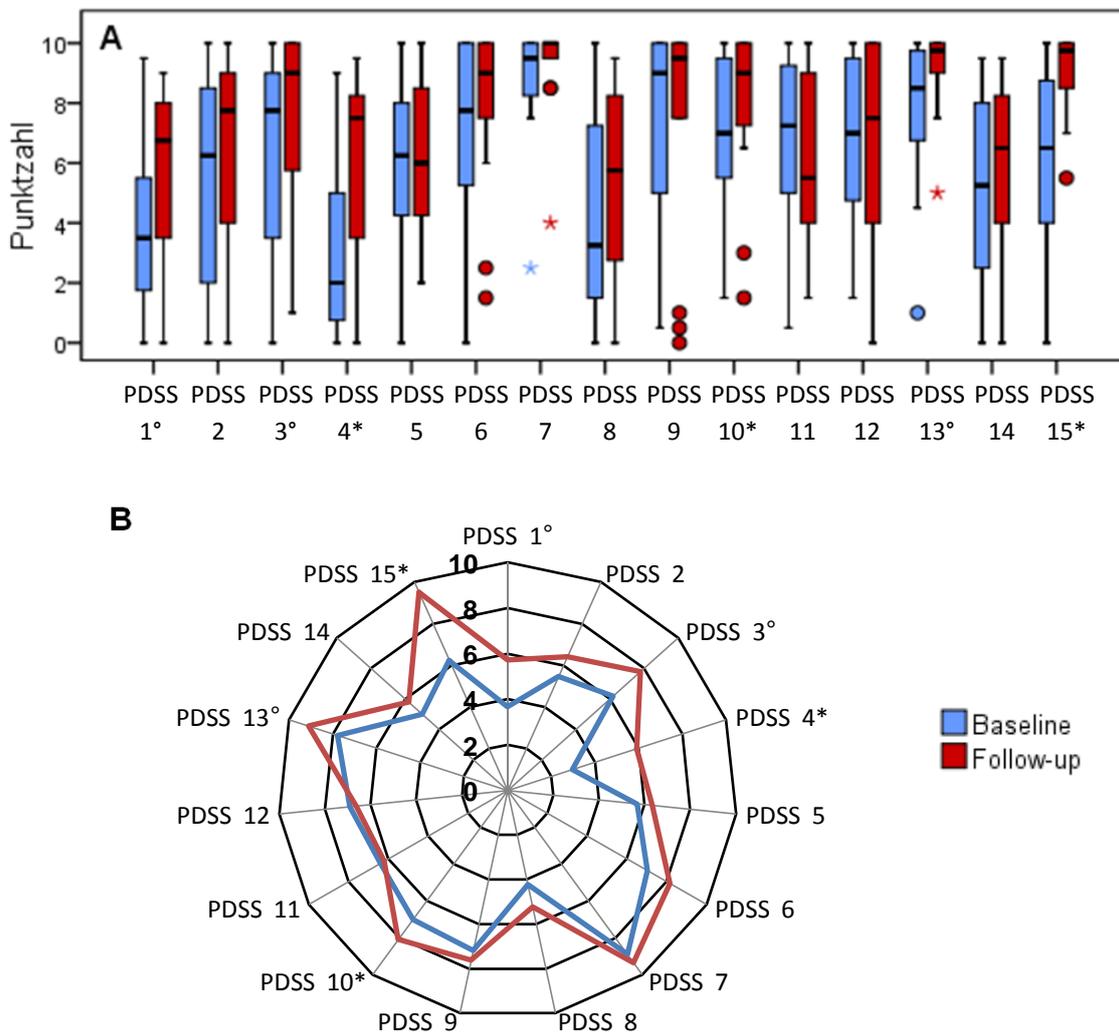


Abbildung 3: Veränderung der Parkinson's Disease Sleep Scale unter THS nach sechs Monaten.

Signifikante Ergebnisse sind mit einem sig. gekennzeichnet. Ein Stern hinter der Domäne markiert eine signifikante Veränderung vor Korrektur für multiples Testen, ein Kreis die Tendenz zur Signifikanz vor Korrektur für multiples Testen.

A: Boxplot - Die farbigen Punkte kennzeichnen Ausreißer, die farbigen Sterne extreme Ausreißer.

B: Netzdiagramm - Je weiter nach außen entfernt die Punktzahl der Verlaufskontrolle (rot) vom Ausgangswert (blau) im Netzdiagramm liegt, desto größer die Verbesserung.

3.2.3.2 Angst, Depression und Kognition

Die Auswertung der HADS ergab eine signifikante Besserung der Fragenkategorie Angst sechs Monate nach Implantation der THS mit einer relativen Änderung von 37 % und einer großen Effektstärke (HADS-A, $p = 0,021$, $r = 0,88$). Für die Kategorie Depression konnte keine signifikante Veränderung (HADS-D, $p = 0,166$) nachgewiesen werden. Es gilt, je kleiner der Mittelwert bei HADS-A und D, desto weniger ist der Patient von Angst und Depression betroffen.

Der MOCA, pathologisch bei einem Wert unter 26 Punkten, lag in unserem Kollektiv im Mittel knapp über der Grenze zur geistigen Beeinträchtigung und blieb über den Zeitverlauf konstant ($p = 0,836$) (s. Tabelle 6).

Tabelle 6

Veränderung von HADS und MOCA nach sechs Monaten unter THS.

	Baseline		Follow-up		Relative Änderung [%]	Effektstärke	P
	MW	SD	MW	SD			
HADS-A	7,88	4,06	5,00	3,12	36,55	0,88	0,021
HADS-D	6,81	3,64	5,56	5,09	18,32	0,42	0,166
MOCA	26,54	3,28	26,54	2,57	0,01	0,04	0,836

Anmerkung: Angst und Depression: $n = 16$; Kognition: $n = 13$

Effektstärke: HADS-A, D nach Cohen's d : $< 0,5$ = klein, $0,5-0,8$ = moderat, $> 0,8$ = groß.

MOCA nach Effektgröße r : $< 0,3$ = klein, $0,3-0,5$ = moderat, $> 0,5$ = groß.

3.2.4 Lebensqualität und Zufriedenheit

Der Fragebogen zur Lebensqualität und Zufriedenheit, in den Auswertungen zwecks besserer Übersichtlichkeit „QoL“ für „Quality of Life“ genannt, lag von 16 Patienten vor. Mit einem signifikanten Anstieg um 16 % ($p = 0,048$) zeigte sich eine Verbesserung des Ausgangswertes (Baseline MW: 42,69, SD: 11,27 vs. Follow-up MW: 49,44, SD: 12,07) bei moderatem Effekt (Effektgröße $r = 0,39$).

3.3 Explorative Korrelationsanalyse möglicher Einflussfaktoren auf den Schlaf

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Faktoren Medikamentendosierung (LEDD, LEDD-DA), motorische Symptome (UPDRS-III), der Angst und Depression (HADS) und der Lebensqualität (QoL) mit dem Schlaf (PDSS) beim idiopathischen Parkinson-Syndrom zu untersuchen, berechneten wir die Veränderungswerte der Fragebögen und korrelierten diese mit der Veränderung der PDSS und ihrer 15 Parameter.

3.3.1 Medikation

Bei der Korrelationsanalyse zwischen der Veränderung der Medikamentendosierung und der Veränderung des Schlafes konnten wir weder einen Zusammenhang zwischen PDSS und LEDD ($p = 0,814$), noch zwischen PDSS und LEDD-DA ($p = 0,629$) feststellen. Allein die Veränderung der PDSS 14 (Erholsamkeit des Schlafes) zeigte vor Korrektur für multiples Testen einen signifikanten Zusammenhang zur Veränderung der LEDD bei großer Effektstärke ($p = 0,040$, nach Korrektur $p = 0,604$, $r = 0,52$). Eine Tendenz zur Signifikanz vor Korrektur für multiples Testen zeigte sich bei der Korrelation der Veränderung von PDSS 10 (Nächtliche Missempfindungen, Taubheit, Kribbeln) mit der Veränderung von LEDD-DA bei moderatem Effekt ($p = 0,076$, nach Korrektur $p = 0,855$, $r = 0,46$).

3.3.2 Motorik

Die Korrelation der Veränderung von PDSS und UPDRS-III ergab keinen signifikanten Zusammenhang der beiden Parameter ($p = 0,570$). Eine Tendenz zur negativen Korrelation der Veränderung der Motorik und der Veränderung der PDSS 11 (Schmerzhafte Muskelkrämpfe bei nächtlichem Erwachen) war nach Korrektur für multiples Testen nicht mehr vorhanden ($p = 0,081$, nach Korrektur $p = 0,780$, $r = -0,45$).

3.3.3 Angst und Depression

Sowohl die Veränderung der HADS-A als auch der HADS-D zeigten eine stark negative Korrelation mit der Veränderung des Gesamtwertes der PDSS ($p < 0,05$, HADS-A: $r = -0,65$, HADS-D: $r = -0,66$) und damit eine abhängige Entwicklung der Parameter in dieselbe Richtung.

In der weiterführenden Analyse mit den Unterkategorien der PDSS konnte nachgewiesen werden, dass die Veränderung der HADS-A hochsignifikant ($p < 0,001$) und negativ bei starkem Effekt mit der Veränderung der PDSS 3 (Bewegungsdrang, der am Schlafen hindert, $r = -0,85$) und der PDSS 8 (Nykturie, $r = -0,92$) korrelierte. Vor Korrektur für multiples Testen korrelierte die Veränderung der HADS-A mit der der PDSS 4 (Durchschlafstörungen) signifikant negativ bei starkem Effekt ($p = 0,023$, $r = -0,56$). Eine Tendenz zur negativen Korrelation bei moderatem Effekt bestand vor Korrektur für multiples Testen zwischen der Veränderung von HADS-A und PDSS 2 (Einschlafstörungen, $p = 0,052$, $r = -0,49$) sowie PDSS 5 (Unruhe im Bett, $p = 0,091$, $r = -0,44$).

Die Veränderung von HADS-D korrelierte hochsignifikant negativ und mit starkem Effekt mit der Veränderung der PDSS 4 (Durchschlafstörungen, $p < 0,01$, $r = -0,78$). Vor Korrektur für multiples Testen bestand noch eine stark negative Korrelation zwischen der Veränderung von HADS-D und PDSS 1 (Schlafqualität, $p = 0,012$, $r = -0,61$), PDSS 5 (Unruhe im Bett, $p = 0,045$, $r = -0,51$) und PDSS 8 (Nykturie, $p = 0,015$, $r = -0,59$). Nach Korrektur verblieb lediglich eine Tendenz zur Korrelation mit PDSS 1 und PDSS 8 (jeweils $p = 0,077$). Eine Tendenz zu negativer Korrelation der Veränderung von HADS-D mit der Veränderung von PDSS 2 (Einschlafstörungen) konnte nach Korrektur nicht mehr nachgewiesen werden ($p = 0,063$, $r = -0,48$).

Der Zusammenhang der Veränderung der Schlafparameter mit der Veränderung von Angst und Depression wird in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7

Korrelation der Veränderungswerte von HADS-A, D und QoL mit der PDSS.

PDSS	HADS-A		HADS-D		QoL	
	Cor.	Sig.	Cor.	Sig.	Cor.	Sig.
PDSS 1	-0,31	0,485	-0,61	0,077*	0,57	0,160*
PDSS 2	-0,49	0,195°	-0,48	0,189°	0,32	0,412
PDSS 3	-0,85	<,001	-0,36	0,362	0,16	0,585
PDSS 4	-0,56	0,114*	-0,78	0,006	0,45	0,271°
PDSS 5	-0,44	0,273°	-0,51	0,168*	0,35	0,384
PDSS 6	-0,13	0,726	0,19	0,802	-0,17	0,585
PDSS 7	-0,10	0,726	-0,08	0,866	0,30	0,412
PDSS 8	-0,92	<,001	-0,59	0,077*	0,23	0,525
PDSS 9	-0,11	0,726	-0,02	0,947	0,55	0,160*
PDSS 10	-0,30	0,485	-0,11	0,866	-0,06	0,813
PDSS 11	0,26	0,510	-0,23	0,755	0,39	0,320
PDSS 12	-0,18	0,638	-0,16	0,802	0,51	0,186*
PDSS 13	-0,28	0,492	-0,07	0,866	0,28	0,412
PDSS 14	-0,37	0,385	-0,37	0,362	0,41	0,320
PDSS 15	-0,23	0,523	-0,15	0,802	0,19	0,574
Total	-0,65	0,021	-0,66	0,021	0,62	0,028

Anmerkung: n = 16

Effektstärke: Korrelationskoeffizient (Cor.) < 0,3 = klein, 0,3-0,5 = moderat, > 0,5 = groß

* Signifikant vor Korrektur für multiples Testen (HADS-A: PDSS 4 p= 0,023; HADS-D: PDSS 1 p= 0,012, PDSS 5 p= 0,045, PDSS 8 p= 0,015; QoL: PDSS 1 p= 0,023, PDSS 9 p= 0,028, PDSS 12 p= 0,044)

° Tendenz zur Signifikanz vor Korrektur für multiples Testen (HADS-A: PDSS 2 p= 0,052, PDSS 5 p= 0,091; HADS-D: PDSS 2 p= 0,063; QoL: PDSS 4 p= 0,080).

3.4 Korrelation zwischen Veränderung von PDSS, HADS und der Lebensqualität

Bei Betrachtung der Veränderung von Lebensqualität und Schlaf im Gesamten zeigte sich ein stark positiver Zusammenhang und damit eine abhängige Entwicklung der Parameter in dieselbe Richtung ($p < 0,05$, $r = 0,62$). Signifikante Zusammenhänge der Veränderung von Lebensqualität mit der Veränderung der Unterkategorien der PDSS konnten nach Korrektur für multiples Testen nicht mehr nachgewiesen werden. Die Veränderungen von PDSS 1 (Schlafqualität, $p = 0,023$, $r = 0,57$), PDSS 9 (Einnässen durch Unbeweglichkeit, $p = 0,028$, $r = 0,55$) und PDSS 12 (Frühes Aufwachen mit Schmerzen in Armen u./od. Beinen, $p = 0,044$, $r = 0,51$) wiesen vor Korrektur für multiples Testen signifikante Korrelationen mit der Veränderung der Lebensqualität auf. Die Veränderung der PDSS 4 (Durchschlafstörungen) erreichte vor Korrektur für

multiples Testen, jedoch nicht mehr danach, eine Tendenz zur Korrelation mit der Veränderung der Lebensqualität ($p = 0,080$, $r = 0,45$).

Eine Darstellung des Zusammenhanges der Veränderung des QoL-Fragebogens und der Veränderung der PDSS erfolgte bereits in Tabelle 7.

Auch die Veränderung der HADS-D zeigte bei stark negativer Korrelation mit dem QoL-Fragebogen eine abhängige Entwicklung von Depression und Lebensqualität in dieselbe Richtung ($p < 0,05$, $r = -0,70$).

Ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Angst (HADS-A) und der Lebensqualität konnte hingegen nicht gezeigt werden ($p = 0,412$) (s. Tabelle 8).

Tabelle 8

Korrelation der Veränderungswerte von PDSS und HADS-A, D mit der QoL.

QoL	PDSS		HADS-A		HADS-D	
	Cor.	Sig.	Cor.	Sig.	Cor.	Sig.
	0,62	0,028	-0,30	0,412	-0,70	0,043

Anmerkung: $n = 16$

Effektstärke: Korrelationskoeffizient (Cor.) $< 0,3$ = klein, $0,3-0,5$ = moderat, $> 0,5$ = groß

4. Diskussion

In dieser Studie wurde der Einfluss des Tiefen Hirnstimulators auf motorische und nicht-motorische Symptome des IPS untersucht. Im Zentrum der Analysen stand die Entwicklung der nicht-motorischen Symptome, insbesondere die des Schlafes sechs Monate nach THS-Implantation. Wir betrachteten mögliche Einflussfaktoren auf den Schlaf und deren Ansprechen auf die Tiefe Hirnstimulation.

In einem weiteren Schritt wurde die Entwicklung der Lebensqualität unter der Stimulationstherapie beurteilt sowie eine Korrelation zwischen der Änderung der Lebensqualität, der Entwicklung des Schlafes sowie der Angst und der Depression geprüft.

Unter der THS trat eine deutliche Verbesserung der motorischen Symptome ein und ermöglichte eine erhebliche Reduktion der medikamentösen Ersatztherapie. Es zeigte sich eine positive Wirkung der THS bei der Gesamtauswertung der nicht-motorischen Symptome (NMSS), wobei die größte Verbesserung den Domänen Schlaf/Müdigkeit und Aufmerksamkeit/Gedächtnis zukam. Der schlafspezifische Fragebogen (PDSS)

zeigte ebenfalls eine Verbesserung unter THS, wobei sich keines seiner Einzelkriterien als besonders ausschlaggebend hervortat.

Bei Betrachtung der Psyche besserte sich der Faktor Angst durch die THS entscheidend, wohingegen die Depression nach sechs Monaten keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert zeigte. Auch bei der Kognition trat keine Veränderung der Durchschnittsleistung im Vergleich zum Ausgangswert ein.

Mit der Verbesserung beschriebener Aspekte kam es zu einem Anstieg der Lebensqualität.

Die Analyse möglicher Einflussfaktoren auf den Schlaf konnte keine Korrelation zwischen der Verbesserung des Schlafes und der Reduktion der Medikation oder der verbesserten Motorik zeigen. Hingegen stellten wir bei der Reduktion der Faktoren Angst und Depression eine starke Korrelation mit der Verbesserung des Schlafes fest.

Abschließend wurde die Bedeutung der Veränderung von Schlaf, Angst und Depression für die Entwicklung der Lebensqualität unter THS untersucht. Hierbei konnte ein starker Zusammenhang zwischen der Zunahme der Lebensqualität und der Verbesserung des Schlafes gezeigt werden. Die Abnahme der Depression fiel zwar nicht signifikant aus, korrelierte aber dennoch stark mit der Zunahme der Lebensqualität, hingegen nicht die Reduktion der Angst.

4.1 Tiefe Hirnstimulation - Eine allumfassende Therapie bei Morbus Parkinson?

Im Folgenden wird die Wirkung der Tiefen Hirnstimulation auf die Motorik, nicht-motorische Symptome und auf den Bedarf an dopaminerger Ersatztherapie erörtert.

4.1.1 Motorik

Die Tiefe Hirnstimulation hat sich aufgrund der positiven Wirkung auf motorische Symptome als standardisiertes Verfahren in der Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson etabliert [23, 45, 142]. In vielen Studien wurde zur Erhebung motorischer Daten der SCOPA herangezogen. Er ist als Kurzform der UPDRS konzipiert und ermöglicht eine schnellere Datenerhebung. Da eine hohe Korrelation zwischen beiden

Fragebögen besteht [40], wird auch Bezug auf Studien genommen die den SCOPA verwenden.

In unserem Studienkollektiv erreichten wir eine Verbesserung der Gesamtpunktzahl der UPDRS nach sechs Monaten um rund 27 %. Der motorische Teil III der UPDRS verbesserte sich mit 35 % um mehr als ein Drittel und liegt damit über dem Ergebnis vergleichbarer Studien mit Verbesserung der UPDRS III nach sechs Monaten um rund 26 % [39] und 29 % [32] sowie um rund 31 % zwölf Monate post THS-Implantation [50]. Gemessen am SCOPA motor, erfassten Dafsari et al. 2016 und 2018 eine Verbesserung der Motorik um rund 31 % [40] und fast 34 % [41], Petry-Schmelzer et al. um rund 30 % [123] je sechs Monate post THS-Implantation.

Für UPDRS I (Kognitive Funktion, Verhalten und Stimmung), II (Aktivitäten des täglichen Lebens) und IV (Komplikationen der Therapie) konnten wir keine Veränderung unter THS nachweisen. Vor Korrektur für multiples Testen zeigte sich für UPDRS I und IV allerdings eine Tendenz zur signifikanten Verbesserung um 37 % und rund 27 %. Passend zur UPDRS I verhielt es sich mit der Domäne 3 der NMSS (Stimmung/Kognition), die ebenfalls vor Korrektur für multiples Testen eine Tendenz zur signifikanten Verbesserung aufwies.

Dafsari et al. 2018 konnten in ihrer Studie für die Aktivitäten des täglichen Lebens (SCOPA-B) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied nach sechs Monaten unter THS zeigen. Die motorischen Komplikationen (SCOPA-C) besserten sich allerdings um rund 47 % [41]. Chou et al. konnten in allen Bereichen eine Verbesserung der UPDRS nachweisen; Part I um rund 23 %, Part II um 29 % und Part IV sogar um 74 % [32].

Die Aktivitäten des täglichen Lebens besserten sich in weiteren Studien zwischen 20 % und 30 %. Die medikamentösen Therapiekomplikationen besserten sich vornehmlich zwischen 40 % und 50 % [38, 40, 123].

Ursächlich für das nicht erreichte Signifikanzniveau von UPDRS I, II und IV in unserer Studie ist womöglich die kleine Probandenzahl ($n = 17$) mit vergleichsweise niedrigen Mittelwerten schon zu Beginn der Datenerhebung.

Im Allgemeinen zeigt sich jedoch neben der deutlich gebesserten Motorik eine gute Wirkung der THS auch auf weitere Aspekte der UPDRS.

Der Hoehn & Yahr blieb über den Kontrollzeitraum konstant, übereinstimmend mit weiteren Studien [32, 39].

4.1.2 Medikamentenbedarf

Die Entwicklung dopaminerger Ersatzpräparate ist eine große Errungenschaft für die Therapie des Morbus Parkinson. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung und zunehmender Therapiedauer kommt es jedoch zu Wirkverlusten, sodass höhere Dosierungen verordnet werden. Daraus können durch die Therapie selbst beeinträchtigende Nebenwirkungen motorischen und nicht-motorischen Charakters resultieren [139, 160, 177]. Aus dieser Perspektive betrachtet ist die Veränderung des Medikamentenbedarfes unter der Tiefen Hirnstimulation in unserer Studie von Bedeutung.

Bei unserem Patientenkollektiv konnte sechs Monate post Implantation im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion der LEDD um 42 % und der LEDD-DA um 30 % erreicht werden. Dieses Ergebnis ist in Einklang mit zwei Studien, bei denen sich eine LEDD-Reduktion um 43 % [40] und rund 42 % [123] nach 6 Monaten einstellte. Dafsari et al. 2018 zeigten sogar eine relative Reduktion der LEDD 6 Monate nach Implantation einer THS um knapp 52 % [41]. Eine prospektive Studie mit einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren, in der die Veränderung der LEDD unter THS mit der unter bestmöglicher medikamentösen Therapie (Best Medical Therapy, BMT) verglichen wurde, wies eine Reduktion der LEDD um 39 % unter THS nach, während es in der Kontrollgruppe mit BMT zu einem Anstieg des Medikamentenbedarfes um 21 % kam [142]. Auch 36 Monate nach THS-Implantation lag bei Jost und Kollegen die Reduktion der LEDD noch bei annähernd 38 %, die der LEDD-DA sogar bei fast 57 % [79]. Selbst Langzeitdaten über zehn Jahre belegen eine Reduktion der LEDD mit 31 ± 2 % noch in hohem Maße [113].

In weiteren Studien wurde gezeigt, dass die Dosisreduktion bei Stimulation im STN größer war als bei Stimulation im Globus pallidus internus (GPi) [168]. Dafsari et al. zeigten 2019 einen deutlichen Vorteil der STN-THS auch gegenüber der Infusionstherapie mit Apomorphin und intrajunalem Levodopa. Die LEDD konnte nahezu um 52 % unter der THS gesenkt werden, blieb unter den Infusionstherapien jedoch unverändert [39].

Besonders unter Stimulation des Nucleus subthalamicus kann eine deutliche Reduktion des Medikamentenbedarfes auch über mehrere Jahre erzielt werden. Die THS erweist sich damit als effektiv in der Verbesserung medikamenteninduzierter Nebenwirkungen durch eine dauerhafte Reduktion der dopaminergen Ersatztherapie [113, 142].

4.1.3 Nicht-motorische Symptome

Während bei der Tiefen Hirnstimulation von Parkinsonpatienten ursprünglich die motorische Krankheitskomponente ausschlaggebend war [167], nimmt das Interesse für die nicht-motorische Symptomatik stetig zu. Durch das Auftreten in der prämotorischen Phase sind NMS Frühzeichen der Erkrankung und können mit zunehmender Ausprägung das Beschwerdebild dominieren. Im Laufe der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass NMS einen maßgebenden Einfluss auf das Krankheitsempfinden der Parkinsonpatienten haben [26, 28, 100].

Die Tiefe Hirnstimulation wirkt positiv auf die meisten nicht-motorischen Symptome mit erwiesener Langzeitwirkung [85] und einer Verbesserung der NMS um über 30 %, gemessen anhand der Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) [40, 127]. Die THS bewirkt eine signifikante Verbesserung sowohl der Ausprägung als auch der Anzahl der nicht-motorischen Symptome mit positiver Korrelation zu den Aktivitäten des täglichen Lebens und der Lebensqualität [111, 175]. Nazzaro et al. konnten anhand des Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) bei einer Studie mit 24 Probanden eine Reduktion der NMS von durchschnittlich zwölf auf sieben Symptome ein Jahr nach Implantation der THS nachweisen [111]. Eine Reduktion der nicht-motorischen Fluktuationen um mehr als die Hälfte wurde durch Witjas et al. in einer Studie mit 40 Probanden nach einem Jahr unter THS verzeichnet [172].

Eine der größten Studien mit Fokus auf die Veränderung der NMS nach THS-Implantation stellt eine Arbeit von Dafsari und Kollegen aus dem Jahr 2016 dar. Hier konnte anhand von 60 Parkinsonpatienten und Endpunkt sechs Monate nach STN-THS eine Senkung der allgemeinen NMS-Last um rund 30 % anhand der NMSS nachgewiesen werden. Ausschlaggebend war die Verbesserung der Domänen Schlaf/Müdigkeit, Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen und der Miktion. Die Domäne „Verschiedenes“ zeigte eine Reduktion des exzessiven Schwitzens und eine Verbesserung des Geruchssinns und des Geschmacksempfindens [40]. Petry-Schmelzer

et al. bestätigten 2019 an 91 Patienten die positive Wirkung der THS mit einer Verbesserung der Symptome Schlaf/Müdigkeit um annähernd 40 %, Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen um rund 68 %, der Miktion um etwas mehr als 36 % sowie der Domäne „Verschiedenes“ um rund 48 %. Insgesamt nahm die Non-Motor Symptoms Scale um knapp 33 % ab [123]. Dafsari et al. 2019 wiesen neben der Verbesserung von Schlaf/Müdigkeit, der Domäne Miktion und „Verschiedenes“ (mit Verbesserung von Schmerz, Riechen, Schmecken und starkem Schwitzen) auch eine Verbesserung der Sexualfunktion sowie der Domäne Stimmung/Kognition bei 101 Patienten nach sechs Monaten nach. Er verglich die Wirkung der THS mit der einer Apomorphin und Levodopa Infusion und stellte heraus, dass die Tiefe Hirnstimulation eine größere Wirkung auf Schlaf/Müdigkeit, Wahrnehmung/Halluzination, Miktion und die sexuelle Funktion erzielte als die medikamentöse Alternative. Allerdings zeigte die THS eine geringere Wirkung auf Aufmerksamkeit/Gedächtnis [39]. Die Tiefe Hirnstimulation und die intrajejunale Levodopainfusion erreichten eine stärkere Senkung der Gesamtsumme der NMSS, während die Verabreichung von Apomorphin sich besser auf neuropsychiatrische bzw. neuropsychologische Symptome (Stimmung/Kognition, Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen, Aufmerksamkeit/Gedächtnis) und die Lebensqualität auswirkte [39].

Auch in unserer Studiengruppe kam es zu einer deutlichen Reduktion der NMS-Last um knapp 47 %. Einer der Haupttreiber für die starke Verbesserung der NMSS war, wie bei Dafsari et al. [40], die Domäne Schlaf/Müdigkeit mit einer Reduktion um rund 62 %. Die große Verbesserung dieser Domäne ergab sich bei einem höheren Ausgangswert in unserem Studienkollektiv mit einem Mittelwert bei Baseline von 24,12 Punkten im Vergleich zu Dafsari et al. [40] mit 17,37 Punkten und Petry-Schmelzer et al. [123] mit 15,91 Punkten. Der Mittelwert bei Follow-up war in allen drei Studien ähnlich mit etwa 9 Punkten. Auch die Domäne Aufmerksamkeit/Gedächtnis verbesserte sich in unserer Studie wesentlich um rund 65 %, blieb jedoch unverändert in anderen Studien [40, 123]. Der Ausgangswert lag dabei in unserem Patientenkollektiv vergleichsweise höher und der Endpunkt niedriger, sodass der niedrigere Ausgangswert in anderen Studienpopulationen ursächlich für den fehlenden Nachweis eines positiven Effektes sein kann. Die Veränderung der Domäne Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen war in unserer Studie nicht signifikant, wobei schon zu Messbeginn eine nur geringe Symptomlast in dieser Domäne durch die Patienten angegeben wurde. Die Änderung der Domäne Miktion zeigte in diversen Vorgängerstudien eine signifikante Besserung

[40, 79, 123]. Nach Korrektur für multiples Testen verblieb in unserer Kohorte nur eine Tendenz zur positiven Entwicklung.

Bei Betrachtung der aktuellen Datenlage wird deutlich, dass die Tiefe Hirnstimulation auf verschiedene NMS, insbesondere auf die Domäne Schlaf/Müdigkeit, einen bedeutenden Einfluss hat.

Unterschiede in der Dominanz einzelner Symptome und in der Wirkung der THS auf diese sind mitunter in der kohortenspezifischen Symptomausprägung zu suchen. Ein weiterer Erklärungsansatz für abweichende Studienergebnisse ist der Implantationsort der THS. So wurde ein besseres Ansprechen der NMS Aufmerksamkeit/Gedächtnis, Stimmung/Apathie und Schlaf/Müdigkeit bei Implantation der THS-Elektrode in gezielte Bereiche innerhalb des STN beschrieben (s.u.) [123]. Genannter Aspekt ist Bestandteil der aktuellen Forschung.

4.1.3.1 Schlaf

Der Schlaf ist eine feste Komponente unseres Lebens und essentiell für den Erhalt der körperlichen und geistigen Funktionsfähigkeit [61, 118, 170].

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom betrifft eine Störung der Schlafarchitektur und die Beeinträchtigung des Schlaf-Wach-Zyklus einen Großteil der Patienten [25, 155]. Kennzeichnend sind REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Insomnien und Tagesmüdigkeit [27]. Nächtliche Parkinsonsymptome sind Über- und Unbeweglichkeit, Nykturie, Halluzinationen und Alpträume, Missempfindungen und Schmerzen [27, 67].

In unseren Auswertungen zeigte sich sechs Monate nach Tiefer Hirnstimulation am PDSS eine Verbesserung des Schlafes um rund 19 %. Der größte Effekt mit Tendenz zur Signifikanz konnte bei den Parametern Durchschlafstörung und plötzliches Einschlafen bei Tage erzielt werden.

Dafsari et al. und Jost et al. verzeichneten sowohl nach fünf als auch nach 36 Monaten THS eine Verbesserung der PDSS um rund 14 % [38, 79]. Bjerknes et al. zeigten eine Verbesserung der schweren Schlafstörungen (PDSS \leq 83 Punkte) um 17 % nach drei Monaten und um 19 % nach einem Jahr in der selben Kohorte [15]. Choi et al. wiesen eine Verbesserung der Schlafqualität, der Ein- und Durchschlafstörungen und der nächtlichen motorischen Symptome nach [30]. Jost et al. zeigten zusätzlich eine Verbesserung der nächtlichen Ruhelosigkeit unter THS, während sich in der

Kontrollgruppe mit BMT eine Verschlechterung der PDSS durch die Faktoren nächtliches Wasserlassen und nächtliche motorische Symptome ergab [79]. Klepitskaya et al. zeigten eine deutliche Verbesserung des Restless-Legs-Syndroms durch STN-THS anhand spezifischer Fragebögen und wurden ihrerseits durch weitere Studien bestätigt [79, 84].

Iranzo und Kollegen waren unter den Ersten, die eine Wirkung des STN-THS auf den Schlaf per Polysomnographie untersuchten. Wie auch weitere Forschergruppen konnten sie dadurch einen objektiven Nachweis für eine verlängerte Schlafdauer, verminderte Schlaffragmentierung (weniger Aufwachereignisse) und verbesserte Beweglichkeit in der Nacht erbringen [5, 33, 75]. Damit erhöhte sich die Schlafqualität signifikant nach sechs Monaten THS-Therapie. Allerdings persistierten periodische Bewegungen der Extremitäten und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, was mehrfach bestätigt wurde [11, 75, 81, 90]. Auch eine Zunahme der Tiefschlafphase N3 konnte nach drei Monaten STN-THS nachgewiesen werden [33].

In einer polysomnographischen Studie mit Vergleich der Stimulation im Nucleus subthalamicus (STN) und dem Nucleus pedunculopontinus (PPN) war lediglich bei PPN-Stimulation eine nennenswerte Zunahme des REM-Schlafes am gesamten Schlaf auf bis knapp 13 % möglich (vor Chirurgie 4 %, unter STN-THS 5,3 %). Auch die Stabilität und Kontinuität des Schlafes war unter PPN-THS besser. Dies ergab sich unter einer Zunahme der Schlafeffizienz, einem leichten Rückgang von Schlafstadium N1, einer Zunahme von Schlafstadium N2 um 30 % und einer 70-prozentigen Reduktion von Aufwachphasen. Eine Mitstimulation des Locus ceruleus und dessen Beteiligung an der positiven Schlafentwicklung wurde in Betracht gezogen [133].

Dafsari und Kollegen trugen einen weiteren Teil zur Erforschung der krankheitsspezifischen Pathomechanismen bei und zeigten symptom-spezifische Effekte der THS anhand der Position der Elektroden im STN. Demnach trug eine ventralere Stimulation auf der z-Achse zu einer Verbesserung von Schlaf/Müdigkeit (NMSS Domäne 2) sowie von Stimmung/Apathie (NMSS Domäne 3) bei. Der Stimulationsort lag 0,69 mm ventraler im STN bei Probanden mit relevanter Verbesserung als bei denjenigen ohne relevante Verbesserung [41]. Der positive Effekt auf den Schlaf wird zurückgeführt auf den verringerten Abstand der Elektrode zu dem ventral des STN gelegenen pedunculopontinen Kern (PPN), welcher in die Schlafphysiologie involviert ist [133, 150].

Wenig später veröffentlichten Petry-Schmelzer et al., dass die Veränderung der Domänen Stimmung/Apathie, Schlaf/Müdigkeit und Aufmerksamkeit/Gedächtnis der NMSS von der genauen Lokalisation des stimulierten Gewebes im STN abhängt. Eben diese NMS waren ausschlaggebend für die Verbesserung der Lebensqualität nach Implantation der THS. Im Vergleich dazu besserten sich die übrigen NMS im Allgemeinen ohne exakten Ortsbezug der Elektrode im STN. Eine besonders positive Auswirkung zeigte sich für Stimmung/Apathie bei Stimulation am ventralen Rand des STN, vor allem in der sensomotorischen Region. Für Aufmerksamkeit/Gedächtnis war eine Stimulation in der assoziativen Subregion und für Schlaf/Müdigkeit ventral, außerhalb des STN von Vorteil. Für die Reduktion der LEDD erwies sich die dorsolaterale Grenze des STN als vorteilhafter Stimulationsort [123].

In Zusammenschau genannter Erkenntnisse ist die Tiefe Hirnstimulation nach aktueller Datenlage effektiv in der Therapie von Schlafstörungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom mit positivem Effekt auf die Schlafarchitektur. Sie bewirkt eine Verbesserung der Schlafeffektivität, der Schlafkontinuität und der Schlafdauer [5, 75, 133]. Dabei scheint eine ventralere Stimulation im STN mit Wirkung auf den pedunculopontinen Kern größere Erfolge zu erzielen [123, 133, 150].

4.1.3.2 Angst, Depression und Kognition

Kognition

Das idiopathische Parkinsonsyndrom kann mit einem kognitiven Funktionsverlust bis hin zur Demenz einhergehen.

Eine aktuelle Meta-Analyse mit Einbezug von 2039 Probanden über einen Zeitraum von 1-3 Jahren post THS-Implantation stellte einen Rückgang der Langzeitgedächtnisleistung, des Sprachflusses und der exekutiven Funktion fest. Die kognitive Leistung verschlechterte sich unter der THS mehr als bei der Kontrollgruppe mit bestmöglicher medikamentöser Therapie [20]. Eine Meta-Analyse mit 600 Patienten bezeichnete den Rückgang der geistigen Leistungsfähigkeit (exekutive Funktion, Erlernen und Merken von Begriffen) nach THS-Implantation als leicht, den Rückgang in der Wortflüssigkeit als moderat. Der Erfassungszeitraum der implementierten Studien erstreckte sich dabei über 3 bis 60 Monate [120]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 60 Probanden bestätigte die Beeinträchtigung frontal-kognitiver

Funktionen nach 6 Monaten, stellte jedoch kein Defizit in der gesamten geistigen Leistungsfähigkeit fest und keine Auswirkung auf die Lebensqualität [173]. Eine geringe Reduktion im abstrakten Denkvermögen, dem Arbeitsgedächtnis und in der Steuerung der ausführenden Funktion trat auch in weiteren Studien auf, jedoch im Allgemeinen ohne klinische Relevanz [90].

Unsere Erkenntnisse sechs Monate post Implantation der THS, gemessen am MOCA, zeigten keinen Anstieg oder Verlust der kognitiven Fähigkeiten in der Gesamtauswertung. Diese Beobachtung wird von weiteren Studien gestützt [4, 32, 42, 82]. Der Mittelwert des MOCA lag bei unseren Probanden an der Grenze zur mentalen Beeinträchtigung.

Die objektiv erfasste kognitive Funktion in unserer Studie gibt keinen Hinweis auf eine Veränderung der allgemeinen geistigen Leistungsfähigkeit unter Tiefer Hirnstimulation nach sechs Monaten. Über einen längeren Zeitraum erfasste Daten zeigten zwar einen Rückgang verschiedener kognitiver Funktionen, jedoch in der Regel ohne klinische Relevanz.

Für eine subjektive Verbesserung der kognitiven Funktion spricht jedoch die große Verbesserung der Domäne Aufmerksamkeit/Gedächtnis der NMSS um rund 65 % bei großer Effektstärke. So auch bei Petry-Schmelzer et al. [123].

Depression

Die Depression ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit IPS mit erheblichem Einfluss auf das Wohlbefinden des Patienten.

Randomisierte, kontrollierte Studien, welche 156 und 255 Patienten sechs Monate post Stimulationsbeginn mit bestmöglicher medikamentöser Therapie verglichen, konnten keinen Unterschied in der Ausprägung der Depression zwischen den beiden Gruppen erkennen. Verwendete Fragebögen waren das Beck's Depression Inventory (BDI) und die Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) mit der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) [45, 167]. Diese Studien des Evidenzgrades I, ebenso wie Studien des Evidenzgrades II und III, welche eine leichte Besserung der Depression durch THS nachwiesen, überwiegen den Berichten über eine Zunahme der Depression nach THS [90].

Cartmill und Kollegen veröffentlichten eine Meta-Analyse, die sich mit der Wirkung der STN-THS auf die Stimmung befasste. Implementiert wurden 48 Studien mit

insgesamt 1821 Patienten. Zur Bewertung der Depression wurden vornehmlich der Beck's Depression Inventory und die Montgomery and Asberg Depression Rating Scale unter einigen Weiteren wie der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) verwendet. Insgesamt ergab sich eine kleine bis moderate Reduktion depressiver Symptome nach STN-THS bei allerdings erheblicher Heterogenität zwischen den Studien. Wurde die HADS verwendet, ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Depression [22] auch nicht bei Dafsari et al. nach fünf Monaten [38] oder bei Jost et al. nach 36 Monaten unter THS [79].

Unsere Auswertungen der HADS zur Depression schließen sich letztgenannten Ergebnissen an. Demnach wäre weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Depression im Gesamten aufgetreten.

Die HADS wurde auf ihre Qualität und Aussagekraft hin geprüft und ist vergleichbar mit der Aussagekraft anderer Fragebögen, wie dem Beck Depression Inventory. Ein Unterschied besteht allerdings darin, dass die HADS-D Symptome der Anhedonie erfragt und keine somatischen Symptome. Der BDI fragt nach kognitiven, affektiven, somatischen und vegetativen Symptomen der Depression [148]. Hier stellt sich die Frage, ob körperliche, affektive oder kognitive Symptome, die im BDI als Folge der Depression gewertet werden, nicht weitere Symptome der Parkinsonerkrankung oder Nebenwirkungen der Therapie sind, die durch den THS beeinflusst werden. Zum Beispiel bei Fragen nach Schlafgewohnheit, Ermüdbarkeit, Reizbarkeit, Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten und sexuellem Interesse, bestünde dadurch die Möglichkeit einer Ergebnisverzerrung. Dies wäre eine Erklärung dafür, weswegen in Studien die den BDI verwenden im Gegensatz zum HADS eine Verbesserung der Depression nachgewiesen werden kann.

Der Grenzwert für das Vorliegen einer Depression liegt beim HADS-D bei ≥ 8 Punkten. Bei genauer Betrachtung unserer Kohorte lagen diagnoserelevante depressive Symptome zu Beginn ($n = 17$) bei sechs Patienten (drei mit moderaten, drei mit ausgeprägten Symptomen) und nach sechs Monaten unter THS ($n = 16$) bei fünf Patienten (einer mit moderaten, vier mit ausgeprägten Symptomen) vor. Dabei blieb die ausgeprägte Symptomatik bei zwei der Patienten erhalten, ein Patient verbesserte sich von ausgeprägt zu moderat, ein Patient zeigte keine Depression mehr, während zwei Patienten eine ausgeprägte Depression neu entwickelten. Zwar ist keine signifikante

Veränderung unter THS für unsere Kohorte nachzuweisen, die individuelle Entwicklung zeigt jedoch Unterschiede auf.

Entsprechend detaillierte Angaben wären bei weiteren Studien erforderlich um die Hintergründe genannter Entwicklung näher zu untersuchen. Im Allgemeinen können mögliche Einflussfaktoren auf die unterschiedliche Entwicklung der Depression die individuelle Krankheitsprogression, die Medikation, Stimulationseffekte und persönliche Umstände sein.

Angst

Angst bei IPS-Patienten geht oft einher mit Depression und Motorfluktuationen [82]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 156 Patienten zeigte sechs Monate nach THS-Implantation eine signifikante Verbesserung der Angst in der THS-, jedoch nicht in der BMT-Gruppe [173]. Auch Dafsari et al. zeigten fünf und sechs Monate post THS-Implantation anhand der HADS-A eine signifikante Verbesserung der Angst [38, 41]. Diese Ergebnisse bestätigen unsere Auswertung mit einer deutlichen Besserung der Angst in der HADS-A um nahezu 37 % bei starkem Effekt.

Die bereits zur Depression erwähnte Meta-Analyse von Cartmill und Kollegen untersuchte zur Angst 23 Studien. Am häufigsten wurde der State-Trait Anxiety Inventor (STAI) zur Datenerhebung verwendet. Es zeigte sich eine kleine bis moderate, hoch signifikante Reduktion der Angst in Zusammenschau aller Ergebnisse. Die Heterogenität zwischen den Studiengruppen war jedoch hoch [22]. Weitere Studien zeigten bei Angst ein besseres Ansprechen der Symptome auf medikamentöse Therapieansätze als auf die THS. Auf kurze Sicht trete eine Verbesserung der Angstzustände nach THS zwar ein, allerdings verringere diese sich auf längere Sicht hin wieder [36, 82, 94]. Die Studiengruppe um Jost et al. veröffentlichte ihrerseits Ergebnisse, die auf einer 36-Monatskontrolle mit 75 Patienten nach STN-THS beruhen. Zum Vergleich zogen sie eine Kontrollgruppe mit 84 Patienten unter BMT heran. Hier zeigte sich in beiden Gruppen keine signifikante Veränderung in der HADS-A [79]. Die Ausgangswerte der HADS-A bei Jost et al. waren allerdings niedriger verglichen mit denen unserer Studie.

Zusammenfassend konnten wir eine Verbesserung der HADS-A bei nicht signifikant veränderter HADS-D nachweisen. Dies stimmt überein mit den Erkenntnissen von Dafsari et al. und Witt et al. nach sechs Monaten THS [41, 173].

Studien zur Lokalisation der Stimulationselektrode zeigten die Assoziation einer weiter ventral gelegenen Stimulation mit stärkerer Verbesserung der HADS-A und eine Verbesserung von HADS-D mit weiter medial, ventral und anterior gelegener Stimulation im STN [21, 41, 65]. Unterschiedliche Studienergebnisse könnten auch hier auf die abweichende Elektrodenplatzierung bzw. Symptomausprägung in den Studiengruppen zurückzuführen sein.

4.2 Schlafstörungen beim IPS - Ein unabhängiges Symptom?

Personalisierte Therapieansätze, ausgerichtet am individuellen Symptomprofil und damit an den spezifischen Bedürfnissen des Patienten, sind ein Maßstab für den medizinischen Fortschritt. Für ihre Umsetzung ist ein tieferes Verständnis der Pathophysiologie hinter den einzelnen Symptomen wichtig. Besonders bei multifaktorieller Genese ist eine anamnestische und ggf. apparative Herausarbeitung der zugrundeliegenden Ursache essentiell für den Therapieerfolg.

In einer Korrelationsanalyse der Veränderungswerte des Schlafragebogens (PDSS) mit den Veränderungswerten der Medikation, Motorik, Angst und Depression unter der Tiefen Hirnstimulation sollten die genannten Parameter auf eine abhängige Entwicklung hin untersucht werden.

4.2.1 Dopaminerge Ersatztherapie, motorische Symptome und Schlaf

Die dopaminerge Ersatztherapie wirkt positiv auf verschiedene Symptome des IPS, kann aber auch mit dem Auftreten nicht-motorischer Symptome und Motorkomplikationen unterschiedlicher Ausprägung assoziiert sein.

In einer Studie mit 1124 Parkinsonpatienten wurde ein Zusammenhang zwischen hohen Levodopadosierungen und einer schlecht bewerteten Schlafqualität (PDSS-2) festgestellt [138]. Stowe et al. zeigten in einer Meta-Analyse eine Zunahme von NMS als unerwünschte Nebenwirkung bei Ergänzung von Dopaminagonisten, Catechol-O-Methyltransferase-Hemmern oder Monoaminoxidase-B-Hemmern zur vorhandenen Medikation. NMS, wie Halluzinationen, kardiovaskuläre Symptome, gastrointestinale Symptome, Schlafstörungen und Müdigkeit nahmen im Vergleich zur Placebogruppe zu [153]. Die PROPARK-Studie zeigte bei 412 Probanden, einer langen Erkrankungsdauer

und hohen Dosierungen an Dopaminagonisten einen Zusammenhang zu schwerwiegenden Insomnien (SCOPA-SLEEP-NS Score) [180]. Tholfen et al. zeigten bei Einnahme von Dopaminagonisten eine Zunahme von Aufwachereignissen [158].

Den genannten Erkenntnissen stehen die Korrelationsanalysen von Jost et al. gegenüber, die keinen Zusammenhang zwischen der Verbesserung von Schlafstörungen (PDSS gesamt und Einzelfragen) und der Reduktion der LEDD oder der LEDD-DA unter THS nachweisen konnten [79]. Analog hierzu fielen unsere Korrelationsanalysen zwischen der Veränderung der PDSS gesamt und Einzelfragen mit der Medikamentenreduktion nicht signifikant aus. Ricciardi et al. stellten hingegen eine Korrelation zwischen der Abnahme der Dosis von Dopaminagonisten und der Verbesserung des Schlafes (PDSS-2) sechs Monate nach STN-THS an 18 Probanden fest [130]. Ricciardi et al. wählten für ihre Studie allerdings nur Parkinsonpatienten mit frühem Krankheitsbeginn. Auch fand keine Korrektur für multiples Testen statt.

Ferreira und Kollegen untersuchten Schlafstörungen bei medikamentennaiven IPS Patienten (n = 23) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (n = 31) (übereinstimmend in Alter und Geschlecht) sowie die Wirkung von Levodopa auf den Schlaf zwei Monate nach Therapieeinleitung bei 12 Probanden mittels PDSS und Polysomnographie. Sie konnten nach Einleitung von Levodopa eine erhöhte Schlafeffizienz, eine verkürzte Einschlaf latenz und reduzierte Wachphasen nach Schlafbeginn nachweisen. Eine veränderte Schlafarchitektur mit Wirkung auf NREM III (N3) oder den REM-Schlaf konnte nicht gezeigt werden. Die Forschergruppe führte die erhöhte Schlafeffektivität auf die positive Wirkung von Levodopa auf motorische Symptome, wie Steifigkeit und Tremor zurück [53].

Ein weiteres Indiz für die Beteiligung motorischer Symptome an Schlafstörungen beim IPS zeigten Jost et al. im Vergleich von STN-THS und BMT nach 36 Monaten. Während sich bei der THS-Gruppe der PDSS und die Motorik verbesserten, stellte sich bei der Kontrollgruppe mit BMT eine Verschlechterung der PDSS ein. Unter STN-THS zeigte sich eine Verbesserung der Schlafqualität, der Ein- und Durchschlafstörungen, der nächtlichen Ruhelosigkeit und der nächtlichen motorischen Symptome. Es konnte eine Korrelation zwischen der Verbesserung des Schlafes (PDSS total) und dem Gesamtscore des SCOPA unter THS gezeigt werden. Unter BMT verschlechterte sich die PDSS durch die Faktoren nächtliches Wasserlassen und nächtliche motorische Symptome, wobei die Gesamtsumme des SCOPA stabil blieb [79]. Auch weitere

Studien zeigten eine Verbesserung der nächtlichen motorischen Symptome unter der THS [30, 183]. Die verbesserte Beweglichkeit in der Nacht unter THS wurde ebenfalls polysomnographisch objektiviert [5, 75].

Der Effekt der dopaminergen Medikation auf die Schlafarchitektur wurde als dosisabhängig beschrieben. Bei niedrigen Dosierungen wird demzufolge der Slow-Wave bzw. Tiefschlaf (N3) und der REM-Schlaf gefördert und Schläfrigkeit verursacht. Bei hohen Dosierungen entsteht eine gegenteilige Wirkung mit reduziertem Slow-Wave und REM-Schlaf sowie vermehrter Schlaflosigkeit [26, 114, 135].

Zusammenfassend kann der Schlaf durch dopaminerge Medikation sowohl positiv als auch negativ beeinflusst werden. Die negative Wirkung besteht bei einer langen Einnahmedauer mit dem Auftreten von Wirkungsfluktuationen bzw. Wirkverlusten sowie der zunehmenden Medikamenteneinnahme und deren Nebenwirkungen.

In unserem Patientenkollektiv ergab sich bei Korrelationsberechnungen kein Zusammenhang zwischen der Veränderung der PDSS und der UPDRS III, der LEDD oder der LEDD-DA. Daraus ergibt sich ein Hinweis darauf, dass weitere Faktoren an der Veränderung des Schlafes unter THS beteiligt sein müssen. So zeigte eine polysomnographische Studie, dass demographische Daten, motorische Symptome und die Medikation nur 10 – 30 % der Veränderung der Schlafeffizienz, der Anteile der einzelnen Schlafstadien und der gesamten Schlafdauer bei Parkinsonpatienten erklären konnten [101].

4.2.2 Angst, Depression und Schlaf

Symptome, wie Depression beim IPS, sind nicht allein unzureichenden Krankheitsbewältigungsstrategien geschuldet, sondern Folge pathophysiologischer Prozesse [129]. Anhand einer PET-Studie an IPS-Patienten mit und ohne Depression wurde im Locus coeruleus und verschiedenen Regionen des limbischen Systems depressiver Patienten eine niedrigere Bindung dopaminergener und noradrenerger Transporter nachgewiesen als in der Kontrollgruppe. Auch die Ausprägung des Symptomes Angst war gegenläufig korreliert mit einer Bindung der Transporter im limbischen System [129]. Passend dazu kann ein positiver Effekt der Levodopatherapie auf das Beck's Depression Inventory beobachtet werden [53].

Bei der Aufrechterhaltung des physiologischen Schlafzyklus sind dopaminerge, noradrenerge und serotonerge Transmitter beteiligt [125]. Eine Koexistenz von Schlafstörungen und psychischen Symptomen bei entsprechendem Transmittermangel erscheint daher naheliegend.

In unserer Studie korrelierte sowohl die Reduktion der Angst als auch der Depression stark mit der Verbesserung des Schlafes. Insbesondere korrelierte die Verbesserung von Bewegungsdrang, der am Schlaf hindert und die Reduktion der Nykturie mit der Verbesserung der Angst. Die Reduktion der Depression korrelierte mit der Abnahme von Durchschlafstörungen. Auch weitere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und der Depression feststellen [30, 59].

Die Korrelation der Unterkategorien der HADS und der PDSS-1 wurde unseres Wissens nach außerhalb dieser Studie noch nicht betrachtet. Damit können wir neue Erkenntnisse zum aktuellen Forschungsstand beitragen, die in Folgestudien mit einer größeren Teilnehmerzahl weiter untersucht werden sollten.

Jost et al. konnten den Zusammenhang der positiven Wirkung der STN-THS auf den Schlaf mit der Veränderung von Depression, Angst oder der dopaminergen Medikation nicht bestätigen. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die Symptome Angst und Schlaf unabhängig voneinander durch die THS beeinflusst werden könnten. Es zeigte sich jedoch weder für Angst noch für Depression in beschriebener Studie eine signifikante Veränderung unter THS. Die Mittelwerte zu Beginn genannter Studie lagen für die HADS-D bei ca. fünf, für die HADS-A bei ca. sechs Punkten und damit unter dem Grenzwert einer manifesten Angst oder Depression [79]. In unserer Studienkohorte lagen die Mittelwerte zu Beginn für die Depression bei annähernd sieben Punkten und für die Angst bei annähernd acht Punkten. Damit zeigte sich in unserer Studienkohorte im Mittel eine moderate Ausprägung der Angst (Grenzwert ≥ 8 Punkte). Ein Grund für das abweichende Ergebnis könnte somit die geringere Symptomausprägung bei den Probanden von Jost et al. sein. Weiterhin mag die Implantationstechnik und damit die Lokalisation der Elektroden im STN innerhalb der Studienzentren variieren und damit auch die Wirkung der THS auf genannte Symptome.

Sowohl für den Schlaf als auch für psychische Symptome wurde die Elektrodenlokalisierung bzw. das Volumen des aktivierten Gewebes (volume of tissue activated) durch die THS und strukturelle Verbindungen zwischen Hirnarealen als ausschlaggebend für die Symptomverbesserung, aber auch Verschlechterung

beschrieben [76, 123]. Ergebnisse bisheriger Studien sind daher unter dem Gesichtspunkt zu betrachten, dass die exakte Lokalisation der Elektroden und das Ausmaß der aktivierten neuronalen Strukturen zur Beurteilung des THS-Effektes nicht vorliegen.

4.3 Lebensqualität - Einfluss der Tiefen Hirnstimulation

Für unsere Auswertungen zogen wir einen selbst entworfenen Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität und Zufriedenheit heran. Die meisten Vorgängerstudien werteten die Lebensqualität mit dem PDQ-39 oder seiner Kurzform dem PDQ-8 aus. Auf diese Studien wird im Folgenden Bezug genommen.

Studien über einen Zeitraum von 6 Monaten wiesen eine Verbesserung der Lebensqualität zwischen 24 % und 38 % nach [39, 41, 45, 123]. Es konnte gezeigt werden, dass Probanden, die durch die THS eine deutliche Besserung in der NMSS aufwiesen, entschieden mehr Zugewinn an Lebensqualität erfuhren [40]. Hierbei stellten sich subgruppenspezifische Treiber in der NMSS für die Verbesserung der Lebensqualität heraus. Darunter die Domänen Schlaf/Müdigkeit, Stimmung/Kognition sowie Aufmerksamkeit/Gedächtnis [40, 123].

Genannte Domänen zeigten sich in unseren Auswertungen signifikant gebessert (Schlaf/Müdigkeit, Aufmerksamkeit/Gedächtnis) oder mit Tendenz zur Besserung (Stimmung/Kognition) vor Korrektur für multiples Testen.

Umgekehrt wurden prädiktive NMS für die Verbesserung der Lebensqualität unter THS ausgemacht. Dazu gehören neben der allgemeinen NMS-Last die Frequenz der Blasenentleerung, Gewichtsveränderungen und Schmerzen sowie neuropsychiatrische Symptome wie verflachte Stimmungslage und Schwierigkeiten Freude zu empfinden [42].

In unserem Patientenkollektiv stieg die Lebensqualität und Zufriedenheit der Probanden um 16 % an und korrelierte stark mit der Verbesserung des Schlafes (PDSS total). Nach Korrektur für multiples Testen erwies sich jedoch keiner der Einzelaspekte der PDSS als ausschlaggebend für die Verbesserung der Lebensqualität. Andere Studien zeigten ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen der Verbesserung des Schlafes und dem Anstieg der Lebensqualität [30, 79].

Weiter wiesen wir einen starken Zusammenhang zwischen der Verbesserung der Depression (wenn auch nicht signifikant gebessert) mit dem Anstieg der Lebensqualität und Zufriedenheit nach. Eine Korrelation zwischen der Entwicklung der Lebensqualität und dem Rückgang der Angst konnte nicht gezeigt werden.

Der beschriebene Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Angst, der Depression und der Lebensqualität wird durch eine Vorgängerstudie anhand des PDQ-8 SI fünf Monate nach STN-THS bestätigt [38]. Jost et al. beschrieben sowohl eine Korrelation der Verbesserung der Depression als auch der Angst mit der gesteigerten Lebensqualität 36 Monate nach STN-THS [79].

Schlafstörungen und Depression zählen zu den häufigsten NMS [10, 25] und wirken sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus [79]. Für die Depression wird ein größerer Stellenwert in Zusammenhang mit der Lebensqualität als für die motorischen Symptome beschrieben [60, 82]. Passend dazu konnte in einigen Studien keine Korrelation zwischen der Veränderung der Lebensqualität und der Verbesserung der Motorik (UPDRS III, SCOPA-A) oder der Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II) gezeigt werden [38, 40, 123]. Auch eine Korrelation zwischen der Verbesserung der Lebensqualität und der Reduktion der dopaminergen Ersatztherapie (LEDD, LEDD-DA) oder der Veränderung der Therapiekomplikationen (UPDRS IV) wurde in verschiedenen Studien nicht nachgewiesen [38, 79, 123].

Beschriebene Aspekte zeigen die Relevanz der nicht-motorischen Symptome, insbesondere des Schlafes und der Depression, für die Lebensqualität. Entsprechend wichtig ist die Berücksichtigung der NMS bei der Therapieplanung um eine umfassende Besserung des Gesundheitszustandes mit größtmöglichem Effekt auf die Lebensqualität zu erreichen.

5. Schlussfolgerung

Die positive Wirkung der Tiefen Hirnstimulation auf zahlreiche Parkinsonsymptome ist erwiesen. Auch in unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die THS effektiv zur Therapie motorischer und nicht-motorischer Symptome eingesetzt werden kann. Bestandteil der aktuellen Forschung ist die Entschlüsselung der Pathophysiologie hinter den Symptomen und das Verständnis über die Wirkungsweise der Tiefen Hirnstimulation.

Hirnstrommessungen konnten zeigen, dass durch die strukturelle und funktionelle Veränderung neuronaler Strukturen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom pathologische Signale entstehen, die störend auf neuronale Schaltkreise wirken [112, 165]. Die STN-THS sendet elektrische Impulse aus, die pathologische Signale blockieren und durch Stimulationsreize ersetzen [29, 107, 165]. Auch Schlafstörungen beim IPS sind durch die Tiefe Hirnstimulation modulierbar. Ein direkter Einfluss der THS auf die Schlafarchitektur wird bei einer Stimulation mit Wirkung auf den pedunculopontinen Kern vermutet [40, 123, 133]. Dabei gibt es verschiedene Theorien, wie die THS ihre Wirkung entfaltet. Angenommen wird neben einem direkten Einfluss auf die STN-Funktion eine Wirkung durch Signalübertragung auf verbundene Netzwerke und eine Mitstimulation angrenzender Strukturen [41, 123]. Ebenso soll die Reduktion hoher Dosen der dopaminergen Ersatztherapie einen Beitrag zur Besserung des Schlafverhaltens leisten [26, 114, 135].

Studien zur Wirkung der THS anhand der Elektrodenplatzierung berichten über eine lokalisationsabhängige Verbesserung von Schlaf, Stimmung sowie Aufmerksamkeit und Gedächtnis [41, 123]. Dafsari et al. beobachteten einen Zusammenhang der Verbesserung der NMS Angst, Depression und Schlaf bei weiter ventral gelegenen aktiven Kontakten. Auch die Lebensqualität verbesserte sich mehr bei weiter anterior und ventral gelegenen aktiven Kontakten [41]. Ein ventraler gelegener Stimulationsort mit Wirkung auf den Schlaf und die Psyche, könnte den korrelierenden Effekt auf diese Symptome erklären ebenso wie die Korrelation von Schlaf und Depression mit der Zunahme an Lebensqualität.

Abweichende Ergebnisse in der Literatur bezüglich des Effektes der THS könnten demzufolge auf die jeweilige chirurgische Umsetzung und anatomische Gegebenheiten [76], aber auch auf die Symptomausprägung zum Messzeitpunkt zurückgeführt werden.

Des Weiteren werden sowohl der Schlaf, als auch die Psyche durch einen Mangel an den Neurotransmittern Dopamin und Noradrenalin beeinflusst [53, 125, 129]. Die THS hat nachweislich eine positive Wirkung auf die Verfügbarkeit von Neurotransmittern [29, 78, 162], was wiederum einen symptomübergreifenden Effekt nahelegt.

Da Schlafstörungen multifaktoriell bedingt sein können, ist auch eine indirekte Wirkung der THS auf die Schlafqualität durch weniger Ein- und Durchschlafstörungen bei verbesserter nächtlicher Ruhelosigkeit, nächtlichen motorischen Symptomen und reduzierter Nykturie [30, 75, 79] nachvollziehbar.

Zu Gunsten des Patienten kann durch Annäherung der Schlafarchitektur an den Normalzustand und Verbesserung der Schlafqualität die Krankheitsprogression verringert werden. In Tierstudien wurde gezeigt, dass die Beseitigung neurotoxischer Proteine, über das glymphatische System, durch den Slow-Wave-Schlaf gefördert wird [109, 176]. Schlafstörungen hingegen begünstigen eine Fehlfaltung von Proteinen und wirken sich negativ auf den Abbau dieser aus [109, 154]. Der Verlust neuronaler Strukturen kann also durch Entstehung von Schlafstörungen zu einer reduzierten Beseitigung von schädlichen Proteinstrukturen und damit zu einem weiteren Fortschreiten des Krankheitsprozesses führen. Daraus resultiert ein Circulus vitiosus bei weiterer Verschlechterung der Schlafqualität [149].

Es wird diskutiert, ob durch den beschriebenen Effekt der THS auf Schlafstörungen eine neuroprotektive Wirkung entstehen könnte.

Zum jetzigen Zeitpunkt steht keine Heilung für Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom in Aussicht. Daher rückt die Verbesserung der Lebensqualität für die Betroffenen in den Vordergrund. Diese kann nachweislich durch therapeutische Maßnahmen, wie der Tiefen Hirnstimulation, auf motorische, jedoch insbesondere auf nicht-motorische Symptome gesteigert werden. Durch eine suffiziente Therapie der Schlafstörung kann zudem Einfluss auf die Krankheitsprogression genommen werden. Da nach den aktuellen Erkenntnissen eine gezielte Elektrodenplatzierung spezifische NMS bessern kann, sollte eine symptombezogene Therapieplanung auf individueller Ebene im Fokus zukünftiger Behandlungsstrategien stehen. Für die optimale Umsetzung ist jedoch weitere Forschung zur Wirkweise der THS vonnöten.

6. Limitationen

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit verfügbaren Studien ist durch die Heterogenität der Messverfahren (Wahl der Fragebögen, subjektive vs. objektive Verfahren), kohortenspezifischen Eigenschaften mit Unter- oder Überrepräsentation verschiedener Krankheitsaspekte, der Größe der Studiengruppen, dem genauen Stimulationsort, den Stimulationsparametern, der Dosierung von Medikamenten und dem unterschiedlichen Abstand der Untersuchungszeiträume begrenzt möglich. Auch die Geschwindigkeit des Krankheitsprogresses und die Tagesperformance des Patienten bleiben meist unberücksichtigt.

Unsere Studie erfolgte weder randomisiert noch placebokontrolliert und über einen Zeitraum von 6 Monaten. Die Studiengruppe beschränkte sich auf eine Teilnehmerzahl von 17 Probanden. Patienten mit Demenz und schweren Depressionen wurden im Rahmen der Indikationsstellung zur THS-Implantation nicht zugelassen. Es liegt demzufolge eine Stichprobenverzerrung mit Unterrepräsentation von Patienten mit ausgeprägter Demenz oder Depression vor.

Des Weiteren erfolgte mit der Erhebung von Fragebögen eine subjektive Einschätzung der Symptomausprägung. Objektive Messungen, wie die Polysomnographie, wurden nicht durchgeführt.

Große, unabhängige Studien mit einheitlichen Parametern sind wünschenswert, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen.

7. Zusammenfassung

Ziel unserer Studie war es, die Wirkung der Tiefen Hirnstimulation sechs Monate post Implantation der STN-THS vorrangig auf die nicht-motorischen Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms an 17 Probanden darzustellen. Es ergab sich eine signifikante Reduktion der NMS um annähernd 47 %. Dabei zeigte sich die größte Wirkung der THS auf Schlaf und Müdigkeit sowie auf Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Der Faktor Psyche wurde in Hinblick auf die Angst signifikant gebessert um nahezu 37 %. Die Depressionsskala besserte sich nicht signifikant. Die motorischen Symptome zeigten sich um über 1/3 gebessert und der Medikamentenbedarf konnte erheblich gesenkt werden. Mit genannter Entwicklung stieg auch die Lebensqualität. Die THS hat demzufolge eine umfassende Wirkung sowohl auf motorische als auch auf nicht-motorische Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms und auf die Lebensqualität.

Unser Hauptaugenmerk galt der Wirkung der Tiefen Hirnstimulation auf den Schlaf. Nachweislich besserten sich die schlafbezogenen Symptome unter THS um annähernd 19 %. Korrelationsanalysen zeigten keinen Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Schlafes mit der Reduktion der Medikation oder der Verbesserung der Motorik. Hingegen wirkte die THS gleichermaßen positiv auf die Entwicklung des Schlafes wie auf die Angst und depressive Symptome. Weiterhin korrelierte die Reduktion der Angst mit der Abnahme von Bewegungsdrang, der am Schlafen hindert, und mit der Reduktion der Nykturie. Die Besserung depressiver Symptome korrelierte mit der Abnahme von Durchschlafstörungen. Des Weiteren zeigte sich eine abhängige Entwicklung der Verbesserung des Schlafes und depressiver Symptome mit der Steigerung der Lebensqualität.

Da aktuell keine Heilung für Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom in Aussicht steht, rückt die Verbesserung der Lebensqualität für die Betroffenen in den Vordergrund. Dabei ist die Tiefe Hirnstimulation der bestmöglichen medikamentösen Therapie überlegen.

Die STN-THS wirkt durch elektrische Impulse modulierend auf die STN-Funktion, auf verbundene neuronale Netzwerke und angrenzende Strukturen. Durch gezielte Elektrodenplatzierung kann eine Verbesserung spezifischer NMS erreicht werden. Bei ventralerer Stimulation im STN und dadurch vermeintlicher Einflussnahme auf den angrenzenden pedunkulopontinen Kern kann laut Studien der Schlaf-Wach-Zyklus

beeinflusst werden. Eine gleichförmige Wirkung der THS auf den Schlaf und psychische Symptome wäre bei ventraler Elektrodenplatzierung mit Stimulation im limbischen Anteil des STN denkbar.

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit zahlreichen Studien zur Wirkung der THS auf idiopathische Parkinson-Symptome und die Lebensqualität. Wir konnten die positive Wirkung der THS, insbesondere auf den Schlaf, bestätigen und neue Erkenntnisse zur Korrelation von Angst und Depression mit schlafbezogenen Symptomen gewinnen.

Die NMS spielen derzeit noch eine untergeordnete Rolle beim Einsatz der Tiefen Hirnstimulation. Nach wie vor richtet sich die Platzierung der Elektroden der Tiefen Hirnstimulation nach dem Ansprechen der motorischen Symptome auf die Stimulation. Die nicht-motorischen Symptome tragen jedoch einen erheblichen Teil zur Schwere der Krankheitslast bei und können größere Einbußen an Lebensqualität als die motorischen Symptome verursachen. Daher sollte die Optimierung der Parkinsontherapie mit Anpassung der Operationstechniken vorangetrieben werden, um die THS präzise auf das individuelle Symptomprofil mit Einbezug der NMS einsetzen zu können.

Summary

The aim of our study was to demonstrate the effect of deep brain stimulation 6 months after STN-DBS on non-motor symptoms of 17 patients with Parkinson's disease. There was a significant reduction in NMS of approximately 47 %. DBS had the greatest effect on sleep and fatigue, as well as attention and memory. Furthermore, anxiety was significantly improved by almost 37 %, whereas depressive symptoms did not improve significantly. The motor symptoms improved by more than 33 % and the need for medication could be significantly reduced. With this development, the quality of life also increased. Consequently, DBS has a comprehensive effect on both motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease and on quality of life.

Our main focus was the effect of deep brain stimulation on sleep, which improved by approximately 19 % with DBS. Correlation analyses showed no connection between the development of sleep with the reduction in medication or the improvement in motor skills. On the other hand, DBS had an equally positive effect on the development of sleep as well as on anxiety and depressive symptoms. Furthermore, the reduction in anxiety correlated with a decrease in the urge to move that prevents sleep and with a

reduction in nocturia. The improvement in depressive symptoms correlated with the decrease in sleep maintenance insomnia. Furthermore, a dependent development of the improvement in sleep and depressive symptoms with the increase in quality of life was shown.

Since there is currently no prospect of a cure for patients with Parkinson's disease, improving the quality of life for those affected is becoming a priority. Therefore, deep brain stimulation is superior to best medical therapy. The STN-DBS has a modulating effect on STN function, on connected neural networks, and adjacent structures through electrical impulses. Targeted electrode placement can improve specific NMS. According to studies, the sleep-wake cycle can be regulated with ventral stimulation in the STN, probably by influences on the adjacent pedunculo-pontine nucleus. A uniform effect of DBS on sleep and neuropsychiatric symptoms would be conceivable with a ventral electrode placement with stimulation in the limbic part of the STN.

Our results are in line with numerous studies on the effect of DBS on Parkinson's disease symptoms and quality of life. We could confirm the positive effect of DBS, especially on sleep and gain new insights into the correlation between anxiety, depression and sleep-related symptoms.

The NMS currently play a subordinate role in the decision making for indication for deep brain stimulation and electrode placement is still solely based on the response of motor symptoms to stimulation. However, the non-motor symptoms contribute a significant part to the severity of the disease burden and can cause a greater reduction in quality of life than motor symptoms. Therefore, individualized Parkinson's disease therapy should be promoted in order to use the DBS precisely on the individual patients' symptom profile including the non-motor symptoms.

8. Literatur

1. Accolla EA, Herrojo Ruiz M, Horn A, Schneider G-H, Schmitz-Hübsch T, Draganski B, Kühn AA (2016) Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Brain* 139(Pt 9):2503–2515. doi:10.1093/brain/aww182
2. Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12(10):366–375. doi:10.1016/0166-2236(89)90074-x
3. Alesch F (2004) Stereotaktische Behandlungsmöglichkeiten des Morbus Parkinson. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie*
4. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV (2007) Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 22(12):1722–1728. doi:10.1002/mds.21551
5. Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, Bonnet AM, Houeto JL, Damier P, Derenne JP, Agid Y (2000) Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. *Neurology* 55(11):1732–1734. doi:10.1212/wnl.55.11.1732
6. ASERINSKY E, KLEITMAN N (1955) Two types of ocular motility occurring in sleep. *J Appl Physiol* 8(1):1–10. doi:10.1152/jappl.1955.8.1.1
7. Avorn J, Schneeweiss S, Sudarsky LR, Benner J, Kiyota Y, Levin R, Glynn RJ (2005) Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Arch Neurol* 62(8):1242–1248. doi:10.1001/archneur.62.8.1242
8. Bähr M, Frotscher M (Hrsg) (2009) *Neurologisch-topische Diagnostik*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
9. Balestrino R, Schapira AHV (2020) Parkinson disease. *Eur J Neurol* 27(1):27–42. doi:10.1111/ene.14108
10. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrone R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD (2009) The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24(11):1641–1649. doi:10.1002/mds.22643
11. Baumann-Vogel H, Imbach LL, Sürücü O, Stieglitz L, Waldvogel D, Baumann CR, Werth E (2017) The Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Sleep-Wake Behavior: A Prospective Electrophysiological Study in 50 Parkinson Patients. *Sleep* 40(5). doi:10.1093/sleep/zsx033

12. Benabid AL, Pollak P, Hoffmann D, Gervason C, Hommel M, Perret JE, Rougemont J de, Gao DM (1991) Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *The Lancet* 337(8738):403–406. doi:10.1016/0140-6736(91)91175-t
13. Benjamini Y, Hochberg Y (1995) Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 57(1):289–300. doi:10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x
14. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, Vaughn BV (2018) *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine
15. Bjerknes S, Skogseid IM, Hauge TJ, Dietrichs E, Toft M (2020) Subthalamic deep brain stimulation improves sleep and excessive sweating in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 6:29. doi:10.1038/s41531-020-00131-0
16. Braak H, Braak E (2000) Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 247 Suppl 2:II3-10. doi:10.1007/PL00007758
17. Braak H, Del TK (2008) Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 70(20). doi:10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f
18. Braak H, Rub U, Jansen Steur ENH, Del Tredici K, Vos RAI de (2005) Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 64(8):1404–1410. doi:10.1212/01.WNL.0000158422.41380.82
19. Broen MPG, Narayan NE, Kuijf ML, Dissanayaka NNW, Leentjens AFG (2016) Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 31(8):1125–1133. doi:10.1002/mds.26643
20. Bucur M, Papagno C (2022) Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: A Meta-analysis of the Long-term Neuropsychological Outcomes. *Neuropsychol Rev*. doi:10.1007/s11065-022-09540-9
21. Buot A, Welter M-L, Karachi C, Pochon J-B, Bardinet E, Yelnik J, Mallet L (2013) Processing of emotional information in the human subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(12):1331–1338. doi:10.1136/jnnp-2011-302158
22. Cartmill T, Skvarc D, Bittar R, McGillivray J, Berk M, Byrne LK (2021) Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Mood Effects. *Neuropsychol Rev* 31(3):385–401. doi:10.1007/s11065-020-09467-z

23. Castrioto A, Lhommée E, Moro E, Krack P (2014) Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 13(3):287–305. doi:10.1016/S1474-4422(13)70294-1
24. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Högl B, Trenkwalder C (2002) The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73(6):629–635. doi:10.1136/jnnp.73.6.629
25. Chaudhuri KR (2016) *Fast Facts: Parkinson's Disease*. S. Karger, Basel
26. Chaudhuri KR, Schapira AHV (2009) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology* 8(5):464–474. doi:10.1016/S1474-4422(09)70068-7
27. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV (2006) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology* 5(3):235–245. doi:10.1016/S1474-4422(06)70373-8
28. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, Macphee G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AHV (2007) The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 22(13):1901–1911. doi:10.1002/mds.21596
29. Chiken S, Nambu A (2016) Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *Neuroscientist* 22(3):313–322. doi:10.1177/1073858415581986
30. Choi J-H, Kim H-J, Lee J-Y, Yoo D, Im JH, Paek SH, Jeon B (2019) Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep in patients with Parkinson's disease. *PLoS One* 14(8):e0221219. doi:10.1371/journal.pone.0221219
31. Chokroverty S, Thomas RJ, Bhatt M (2013) *Atlas of Sleep Medicine*, 2. Aufl. Elsevier Health Sciences, London
32. Chou KL, Taylor JL, Patil PG (2013) The MDS-UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 19(11):966–969. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.06.010
33. Cicolin A, Lopiano L, Zibetti M, Torre E, Tavella A, Guastamacchia G, Terreni A, Makrydakis G, Fattori E, Lanotte MM, Bergamasco B, Mutani R (2004) Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients. *Sleep Med* 5(2):207–210. doi:10.1016/j.sleep.2003.10.010

34. Cohen J (1992) A power primer. *Psychol Bull* 112(1):155–159. doi:10.1037//0033-2909.112.1.155
35. Courtemanche R, Fujii N, Graybiel AM (2003) Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys. *J. Neurosci.* 23(37):11741–11752. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-37-11741.2003
36. Couto MI, Monteiro A, Oliveira A, Lunet N, Massano J (2014) Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Acta Med Port* 27(3):372–382. doi:10.20344/amp.4928
37. Crönlein T, Galetke W, Young P (2020) *Schlafmedizin 1x1. Praxisorientiertes Basiswissen, 2. Aufl.* Springer, Berlin
38. Dafsari HS, Ray-Chaudhuri K, Mahlstedt P, Sachse L, Steffen JK, Petry-Schmelzer JN, Dembek TA, Reker P, Barbe MT, Visser-Vandewalle V, Fink GR, Timmermann L (2019) Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on alexithymia in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 26(2):222–e17. doi:10.1111/ene.13773
39. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, Sauerbier A, Petry-Schmelzer JN, Kramberger M, Borgemeester RWK, Barbe MT, Ashkan K, Silverdale M, Evans J, Odin P, Fonoff ET, Fink GR, Henriksen T, Ebersbach G, Pirtošek Z, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Timmermann L, Ray Chaudhuri K (2019) EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 34(3):353–365. doi:10.1002/mds.27626
40. Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, Wawro S, Petry-Schmelzer JN, Visser-Vandewalle V, Rizos A, Silverdale M, Ashkan K, Samuel M, Evans J, Huber CA, Fink GR, Antonini A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Timmermann L (2016) Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain Stimul* 9(1):78–85. doi:10.1016/j.brs.2015.08.005
41. Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Ray-Chaudhuri K, Ashkan K, Weis L, Dembek TA, Samuel M, Rizos A, Silverdale M, Barbe MT, Fink GR, Evans J, Martinez-Martin P, Antonini A, Visser-Vandewalle V, Timmermann L (2018) Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts. *Brain Stimul* 11(4):904–912. doi:10.1016/j.brs.2018.03.009
42. Dafsari HS, Weiß L, Silverdale M, Rizos A, Reddy P, Ashkan K, Evans J, Reker P, Petry-Schmelzer JN, Samuel M, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Martinez-Martin P, Ray-Chaudhuri K, Timmermann L (2018) Short-term quality of life after subthalamic stimulation depends on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimul* 11(4):867–874. doi:10.1016/j.brs.2018.02.015

43. DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13(7):281–285. doi:10.1016/0166-2236(90)90110-v
44. Demetriades P, Rickards H, Cavanna AE (2011) Impulse control disorders following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: clinical aspects. *Parkinsons Dis* 2011:658415. doi:10.4061/2011/658415
45. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355(9):896–908. doi:10.1056/NEJMoa060281
46. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016) Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
47. Diener H-C, Steinmetz H, Kastrup O, Stahl B, Staiger A (2019) Referenz Neurologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
48. Dorsey ER, Bloem BR (2018) The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol* 75(1):9–10. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3299
49. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR (2018) The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis* 8(s1):S3-S8. doi:10.3233/JPD-181474
50. Erola T, Heikkinen ER, Haapaniemi T, Tuominen J, Juolasmaa A, Myllylä VV (2006) Efficacy of bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 148(4):389–394. doi:10.1007/s00701-005-0662-8
51. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF (2015) Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology* 14(6). doi:10.1016/S1474-4422(15)00007-1
52. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH et al (2017) Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology* 16(11):877–897. doi:10.1016/S1474-4422(17)30299-5
53. Ferreira T, Prabhakar S, Kharbanda PS (2014) Sleep disturbances in drug naïve Parkinson's disease (PD) patients and effect of levodopa on sleep. *Ann Indian Acad Neurol* 17(4):416–419. doi:10.4103/0972-2327.144016
54. Field AP (2018) *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*, 5. Aufl. SAGE edge. SAGE Publications, London, Thousand Oaks, California
55. Ford B (1998) Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 5(2):63–72
56. Fries P (2005) A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 9(10):474–480. doi:10.1016/j.tics.2005.08.011

57. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, Carrier J, Montplaisir J (2002) REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 59(4):585–589. doi:10.1212/wnl.59.4.585
58. Gerlach M, Dietmaier O, Götz W, Laux G, Reichmann H, Riederer P, Storch A (2007) *Die Parkinson-Krankheit. Grundlagen, Klinik, Therapie.* Springer-Verlag/Wien, Vienna
59. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP (2007) Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(5):476–479. doi:10.1136/jnnp.2006.100370
60. Global Parkinson's Disease Survey (GPDS) Steering Committee. (2002) Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 17(1):60–67. doi:10.1002/mds.10010
61. Goel N, Rao H, Durmer JS, Dinges DF (2009) Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in neurology* 29(4). doi:10.1055/s-0029-1237117
62. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 19(9). doi:10.1002/mds.20213
63. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N (2007) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 22(1):41–47. doi:10.1002/mds.21198
64. Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK (2021) Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics* 18(1):140–155. doi:10.1007/s13311-021-01019-4
65. Gourisankar A, Eisenstein SA, Trapp NT, Koller JM, Campbell MC, Ushe M, Perlmutter JS, Hershey T, Black KJ (2018) Mapping movement, mood, motivation and mentation in the subthalamic nucleus. *R Soc Open Sci* 5(7):171177. doi:10.1098/rsos.171177
66. Hammond C, Bergman H, Brown P (2007) Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 30(7):357–364. doi:10.1016/j.tins.2007.05.004
67. Happe S, Kungel M, Ebrecht M, Rink P, Modell S, Trenkwalder C (2004) Die Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS). *Nervenheilkunde* 23(09):534–538. doi:10.1055/s-0038-1626420

68. Hayes MW, Fung VS, Kimber TE, O'Sullivan JD (2019) Updates and advances in the treatment of Parkinson disease. *Med J Aust* 211(6):277–283. doi:10.5694/mja2.50224
69. Heinrichs-Graham E, Wilson TW, Santamaria PM, Heithoff SK, Torres-Russotto D, Hutter-Saunders JAL, Estes KA, Meza JL, Mosley RL, Gendelman HE (2014) Neuromagnetic evidence of abnormal movement-related beta desynchronization in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 24(10):2669–2678. doi:10.1093/cercor/bht121
70. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23(6):837–844. doi:10.1002/mds.21956
71. Héricé C, Patel AA, Sakata S (2019) Circuit mechanisms and computational models of REM sleep. *Neurosci Res* 140:77–92. doi:10.1016/j.neures.2018.08.003
72. Hinnell C, Hurt CS, Landau S, Brown RG, Samuel M (2012) Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Mov Disord* 27(2):236–241. doi:10.1002/mds.23961
73. Horn A, Reich M, Vorwerk J, Li N, Wenzel G, Fang Q, Schmitz-Hübsch T, Nickl R, Kupsch A, Volkmann J, Kühn AA, Fox MD (2017) Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann Neurol* 82(1):67–78. doi:10.1002/ana.24974
74. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX (2017) *Neurologie compact*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
75. Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaría J, Tolosa E, Rumià J (2002) Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(5):661–664. doi:10.1136/jnnp.72.5.661
76. Irmen F, Horn A, Mosley P, Perry A, Petry-Schmelzer JN, Dafsari HS, Barbe M, Visser-Vandewalle V, Schneider G-H, Li N, Kübler D, Wenzel G, Kühn AA (2020) Left Prefrontal Connectivity Links Subthalamic Stimulation with Depressive Symptoms. *Ann Neurol* 87(6):962–975. doi:10.1002/ana.25734
77. Ivan I-F, Irincu V-L, Diaconu Ş, Falup-Pecurariu O, Ciopleiaş B, Falup-Pecurariu C (2021) Gastro-intestinal dysfunctions in Parkinson's disease (Review). *Exp Ther Med* 22(4):1083. doi:10.3892/etm.2021.10517
78. Jakobs M, Fomenko A, Lozano AM, Kiening KL (2019) Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Mol Med* 11(4). doi:10.15252/emmm.201809575

79. Jost ST, Ray Chaudhuri K, Ashkan K, Loehrer PA, Silverdale M, Rizos A, Evans J, Petry-Schmelzer JN, Barbe MT, Sauerbier A, Fink GR, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Martinez-Martin P, Timmermann L, Dafsari HS (2020) Subthalamic Stimulation Improves Quality of Sleep in Parkinson Disease: A 36-Month Controlled Study. *J Parkinsons Dis.* doi:10.3233/JPD-202278
80. Joy SP, Sinha S, Pal PK, Panda S, Philip M, Taly AB (2014) Alterations in Polysomnographic (PSG) profile in drug-naïve Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 17(3):287–291. doi:10.4103/0972-2327.138501
81. Jung YJ, Kim H-J, Paek SH, Jeon B (2021) Effects of Deep Brain Stimulation on Sleep-Wake Disturbances in Patients with Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Curr Neuropharmacol* 19(10):1716–1727. doi:10.2174/1570159X19666210215115718
82. Kim H-J, Jeon BS, Paek SH (2015) Nonmotor Symptoms and Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *J Mov Disord* 8(2):83–91. doi:10.14802/jmd.15010
83. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G (2006) Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 21 Suppl 14:S290-304. doi:10.1002/mds.20962
84. Klepitskaya O, Liu Y, Sharma S, Sillau SH, Tsai J, Walters AS (2018) Deep brain stimulation improves restless legs syndrome in patients with Parkinson disease. *Neurology* 91(11):e1013-e1021. doi:10.1212/WNL.00000000000006162
85. Klingelhöfer L, Samuel M, Chaudhuri KR, Ashkan K (2014) An update of the impact of deep brain stimulation on non motor symptoms in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 4(2):289–300. doi:10.3233/JPD-130273
86. Krack P, Hariz MI, Baunez C, Guridi J, Obeso JA (2010) Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci* 33(10):474–484. doi:10.1016/j.tins.2010.07.002
87. Kühn AA, Kupsch A, Schneider G-H, Brown P (2006) Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 23(7):1956–1960. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04717.x
88. Kühn AA, Kempf F, Brücke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider G-H, Hariz MI, Vandenberghe W, Nuttin B, Brown P (2008) High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci* 28(24):6165–6173. doi:10.1523/JNEUROSCI.0282-08.2008

89. Kujawa K, Leurgans S, Raman R, Blasucci L, Goetz CG (2000) Acute orthostatic hypotension when starting dopamine agonists in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 57(10):1461–1463. doi:10.1001/archneur.57.10.1461
90. Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS (2017) The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Parkinsons Dis* 3:16024. doi:10.1038/npjparkd.2016.24
91. La Riva P de, Smith K, Xie SX, Weintraub D (2014) Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. *Neurology* 83(12):1096–1103. doi:10.1212/WNL.0000000000000801
92. Lajoie AC, Lafontaine A-L, Kaminska M (2021) The Spectrum of Sleep Disorders in Parkinson Disease: A Review. *Chest* 159(2):818–827. doi:10.1016/j.chest.2020.09.099
93. Leonardi M, Raggi A, Pagani M, Carella F, Soliveri P, Albanese A, Romito L (2012) Relationships between disability, quality of life and prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 18(1):35–39. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.08.011
94. Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, Kistner A, Fraix V, Xie J, Aya Kombo M, Chabardès S, Seigneuret E, Benabid A-L, Mertens P, Polo G, Carnicella S, Quesada J-L, Bosson J-L, Broussolle E, Pollak P, Krack P (2012) Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 135(Pt 5):1463–1477. doi:10.1093/brain/aws078
95. Liguori C, Mercuri NB, Albanese M, Olivola E, Stefani A, Pierantozzi M (2019) Daytime sleepiness may be an independent symptom unrelated to sleep quality in Parkinson's disease. *J Neurol* 266(3):636–641. doi:10.1007/s00415-018-09179-8
96. Ludwig J, Remien P, Guballa C, Binder A, Binder S, Schattschneider J, Herzog J, Volkmann J, Deuschl G, Wasner G, Baron R (2007) Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(7):742–745. doi:10.1136/jnnp.2006.103739
97. Malek N (2019) Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India* 67(4):968–978. doi:10.4103/0028-3886.266268
98. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C (2018) Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Front. Neurol.* 9:156. doi:10.3389/fneur.2018.00156
99. Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martínez-Martin P, Krack P (2016) The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord* 31(8):1080–1094. doi:10.1002/mds.26731

100. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR (2011) The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 26(3):399–406. doi:10.1002/mds.23462
101. Martinez-Ramirez D, Jesus S de, Walz R, Cervantes-Arriaga A, Peng-Chen Z, Okun MS, Alatraste-Booth V, Rodríguez-Violante M (2015) A Polysomnographic Study of Parkinson's Disease Sleep Architecture. *Parkinsons Dis* 2015:570375. doi:10.1155/2015/570375
102. Marx-Dick C (2022) *Schlafstörungen Schlafstörungen ganzheitlich behandeln*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 31–70
103. Matthew Gavidia (2020) Poll Finds 1 in 4 People With Parkinson Disease Misdiagnosed. <https://www.ajmc.com/view/poll-finds-1-in-4-people-with-parkinson-disease-misdiagnosed>. Zugegriffen: 18. Februar 2021.400Z
104. Mayer G, Rodenbeck A, Geisler P, Schulz H (2015) Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. *Somnologie* 19(2):116–125. doi:10.1007/s11818-015-0006-8
105. McIntyre CC, Savasta M, Walter BL, Vitek JL (2004) How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *J Clin Neurophysiol* 21(1):40–50. doi:10.1097/00004691-200401000-00006
106. Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross CE, Benazzouz A, Boraud T (2005) Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 128(Pt 10):2372–2382. doi:10.1093/brain/awh616
107. Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek JL (2013) History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol* 70(2):163–171. doi:10.1001/2013.jamaneurol.45
108. Müller B, Assmus J, Herlofson K, Larsen JP, Tysnes O-B (2013) Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 19(11):1027–1032. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.07.010
109. Naidoo N (2009) Cellular stress/the unfolded protein response: relevance to sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev* 13(3):195–204. doi:10.1016/j.smrv.2009.01.001
110. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53(4):695–699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

111. Nazzaro JM, Pahwa R, Lyons KE (2011) The impact of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 17(8):606–609. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.05.009
112. Nettersheim FS, Loehrer PA, Weber I, Jung F, Dembek TA, Pelzer EA, Dafsari HS, Huber CA, Tittgemeyer M, Timmermann L (2019) Dopamine substitution alters effective connectivity of cortical prefrontal, premotor, and motor regions during complex bimanual finger movements in Parkinson's disease. *Neuroimage* 190:118–132. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.04.030
113. Ng JH, See AAQ, Xu Z, King NKK (2020) Longitudinal medication profile and cost savings in Parkinson's disease patients after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol* 267(8):2443–2454. doi:10.1007/s00415-020-09741-3
114. Ng KY, Chase TN, Colburn RW, Kopin IJ (1971) Dopamine: stimulation-induced release from central neurons. *Science* 172(3982):487–489. doi:10.1126/science.172.3982.487
115. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG et al (2017) Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord* 32(9):1264–1310. doi:10.1002/mds.27115
116. Oswal A, Brown P, Litvak V (2013) Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 26(6):662–670. doi:10.1097/WCO.0000000000000034
117. Palma J-A, Kaufmann H (2020) Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med* 36(1):53–67. doi:10.1016/j.cger.2019.09.002
118. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (2019) *Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
119. Parkinson J (2002) An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(2):223-36; discussion 222. doi:10.1176/jnp.14.2.223
120. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI (2006) Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 5(7):578–588. doi:10.1016/S1474-4422(06)70475-6
121. Peever J, Fuller PM (2017) The Biology of REM Sleep. *Curr Biol* 27(22):R1237-R1248. doi:10.1016/j.cub.2017.10.026
122. Perlmutter JS, Mink JW (2006) Deep brain stimulation. *Annu Rev Neurosci* 29:229–257. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112824
123. Petry-Schmelzer JN, Krause M, Dembek TA, Horn A, Evans J, Ashkan K, Rizos A, Silverdale M, Schumacher W, Sack C, Loehrer PA, Fink GR, Fonoff ET, Martinez-Martin P, Antonini A, Barbe MT, Visser-Vandewalle V, Ray-Chaudhuri

- K, Timmermann L, Dafsari HS (2019) Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain* 142(11):3592–3604. doi:10.1093/brain/awz285
124. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL (2014) The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 29(13):1583–1590. doi:10.1002/mds.25945
125. Qamar MA, Sauerbier A, Politis M, Carr H, Loehrer P, Chaudhuri KR (2017) Presynaptic dopaminergic terminal imaging and non-motor symptoms assessment of Parkinson's disease: evidence for dopaminergic basis? *NPJ Parkinsons Dis* 3:5. doi:10.1038/s41531-016-0006-9
126. Rainer Radtke (2022) Lebenserwartung in Deutschland bei Geburt nach Geschlecht. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/273406/umfrage/entwicklung-der-lebenserwartung-bei-geburt-in-deutschland-nach-geschlecht/>. Zugegriffen: 18. Dezember 2022
127. Reich MM, Ray Chaudhuri K, Ashkan K, Hulse N, Costello A, Moriarty J, Samuel M (2011) Changes in the non-motor symptom scale in Parkinson's disease after deep brain stimulation. *Basal Ganglia* 1(3):131–133. doi:10.1016/j.baga.2011.08.002
128. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG (2008) A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23(2):183-9; quiz 313. doi:10.1002/mds.21803
129. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D (2005) Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 128(Pt 6):1314–1322. doi:10.1093/brain/awh445
130. Ricciardi L, Sorbera C, Barbuto M, Morgante F (2019) Sleep disturbances are mainly improved by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 34(1):154–155. doi:10.1002/mds.27588
131. Rodriguez-Blazquez C, Frades-Payo B, Forjaz MJ, Pedro-Cuesta J de, Martinez-Martin P (2009) Psychometric attributes of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24(4):519–525. doi:10.1002/mds.22321
132. Rodriguez-Blazquez C, Schrag A, Rzos A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Weintraub D (2021) Prevalence of Non-Motor Symptoms and Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease Using the MDS-NMS. *Mov Disord Clin Pract* 8(2):231–239. doi:10.1002/mdc3.13122
133. Romigi A, Placidi F, Peppe A, Pierantozzi M, Izzi F, Brusa L, Galati S, Moschella V, Marciani MG, Mazzone P, Stanzione P, Stefani A (2008)

- Pedunculopontine nucleus stimulation influences REM sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 15(7):e64-5. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02167.x
134. Rye DB (2004) The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology* 63(8 Suppl 3):S2-7. doi:10.1212/WNL.63.8_suppl_3.S2
 135. Rye DB, Jankovic J (2002) Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 58(3):341–346. doi:10.1212/wnl.58.3.341
 136. Saper CB, Chou TC, Scammell TE (2001) The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 24(12):726–731. doi:10.1016/s0166-2236(00)02002-6
 137. Sauerbier A, Qamar MA, Rajah T, Chaudhuri KR (2016) New concepts in the pathogenesis and presentation of Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)* 16(4):365–370. doi:10.7861/clinmedicine.16-4-365
 138. Schaeffer E, Vaterrodt T, Zaunbrecher L, Liepelt-Scarfone I, Emmert K, Roeben B, Elshehabi M, Hansen C, Becker S, Nussbaum S, Busch J-H, Synofzik M, Berg D, Maetzler W (2021) Effects of Levodopa on quality of sleep and nocturnal movements in Parkinson's Disease. *J Neurol* 268(7):2506–2514. doi:10.1007/s00415-021-10419-7
 139. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P (2017) Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 18(7):435–450. doi:10.1038/nrn.2017.62
 140. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N (2002) How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73(5):529–534. doi:10.1136/jnnp.73.5.529
 141. Schuchart S (2017) Berühmte Entdecker von Krankheiten: James Parkinson, Reformier und Rebell. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/194457/Beruehmte-Entdecker-von-Krankheiten-James-Parkinson-Reformier-und-Rebell>. Zugegriffen: 18. Februar 2021.202Z
 142. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K et al (2013) Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 368(7):610–622. doi:10.1056/NEJMoa1205158
 143. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, Weintraub D, Sampaio C (2019) Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 34(2):180–198. doi:10.1002/mds.27602
 144. Shalash A, Hamid E, Elrassas H, Abushouk AI, Salem HH (2020) Sexual dysfunction in male patients with Parkinson's disease: related factors and impact on quality of life. *Neurol Sci* 41(8):2201–2206. doi:10.1007/s10072-020-04328-2

145. Silberstein P, Pogoyan A, Kühn AA, Hotton G, Tisch S, Kupsch A, Dowsey-Limousin P, Hariz MI, Brown P (2005) Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain* 128(Pt 6):1277–1291. doi:10.1093/brain/awh480
146. Silverdale MA, Kobylecki C, Kass-Iliyya L, Martinez-Martin P, Lawton M, Cotterill S, Chaudhuri KR, Morris H, Baig F, Williams N, Hubbard L, Hu MT, Grosset DG (2018) A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 56:27–32. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.06.001
147. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C (2011) Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 77(11):1048–1054. doi:10.1212/WNL.0b013e31822e560e
148. Smarr KL, Keefer AL (2011) Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 Suppl 11:S454-66. doi:10.1002/acr.20556
149. Standlee J, Malkani R (2022) Sleep Dysfunction in Movement Disorders: a Window to the Disease Biology. *Curr Neurol Neurosci Rep* 22(9):565–576. doi:10.1007/s11910-022-01220-8
150. Stefani A, Peppe A, Galati S, Bassi MS, D'Angelo V, Pierantozzi M (2013) The serendipity case of the pedunclopontine nucleus low-frequency brain stimulation: chasing a gait response, finding sleep, and cognition improvement. *Front. Neurol.* 4:68. doi:10.3389/fneur.2013.00068
151. Stern MB, Lang A, Poewe W (2012) Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 27(1):54–60. doi:10.1002/mds.24051
152. Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P, Mahler A, Fuchs G, Jost WH, Chaudhuri KR, Koch R, Reichmann H, Ebersbach G (2013) Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 80(9):800–809. doi:10.1212/WNL.0b013e318285c0ed
153. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furnston A, Deane K, van Hilten JJ, Wheatley K, Gray R (2011) Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord* 26(4):587–598. doi:10.1002/mds.23517
154. Sundaram S, Hughes RL, Peterson E, Müller-Oehring EM, Brontë-Stewart HM, Poston KL, Faerman A, Bhowmick C, Schulte T (2019) Establishing a framework for neuropathological correlates and glymphatic system functioning in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 103:305–315. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.05.016

155. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Hirata K (2011) Sleep disturbances associated with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011:219056. doi:10.4061/2011/219056
156. Thannickal TC, Lai Y-Y, Siegel JM (2007) Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 130(Pt 6):1586–1595. doi:10.1093/brain/awm097
157. Thevathasan W, Debu B, Aziz T, Bloem BR, Blahak C, Butson C, Czernecki V, Foltynie T, Fraix V, Grabli D, Joint C, Lozano AM, Okun MS, Ostrem J, Pavese N, Schrader C, Tai C-H, Krauss JK, Moro E (2018) Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Mov Disord* 33(1):10–20. doi:10.1002/mds.27098
158. Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J, Tysnes O-B, Gjerstad MD (2017) Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease. *Neurology* 88(4):352–358. doi:10.1212/WNL.0000000000003540
159. Tickle-Degnen L, Ellis T, Saint-Hilaire MH, Thomas CA, Wagenaar RC (2010) Self-management rehabilitation and health-related quality of life in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 25(2):194–204. doi:10.1002/mds.22940
160. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K (2014) Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol* 14(5):310–322. doi:10.1136/practneurol-2013-000741
161. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE (2010) Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25(15):2649–2653. doi:10.1002/mds.23429
162. Torres-Sanchez S, Perez-Caballero L, Mico JA, Celada P, Berrocoso E (2018) Effect of Deep Brain Stimulation of the ventromedial prefrontal cortex on the noradrenergic system in rats. *Brain Stimul* 11(1):222–230. doi:10.1016/j.brs.2017.10.003
163. van den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM (2003) Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 157(11):1015–1022. doi:10.1093/aje/kwg068
164. van Wamelen DJ, Martinez-Martin P, Weintraub D, Schrag A, Antonini A, Falup-Pecurariu C, Odin P, Ray Chaudhuri K (2021) The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. *Acta Neurol Scand* 143(1):3–12. doi:10.1111/ane.13336
165. Voges J, Timmermann L Tiefe Hirnstimulation. Grundlagen, Indikationen, Verfahren EBOOK PACKAGE Medicine and Life Sciences 2017 : EBOOK PACKAGE COMPLETE 2017. De Gruyter, Berlin, Boston

166. Waldthaler J, Timmermann L (2019) Neues zu Diagnostik und Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Fortschr Neurol Psychiatr* 87(8):445–461. doi:10.1055/a-0952-8075
167. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD (2009) Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301(1):63–73. doi:10.1001/jama.2008.929
168. Weaver FM, Stroupe KT, Cao L, Holloway RG, Vickrey BG, Simuni T, Hendricks A, Ippolito D (2012) Parkinson's disease medication use and costs following deep brain stimulation. *Mov Disord* 27(11):1398–1403. doi:10.1002/mds.25164
169. Weeß H-G, Landwehr R (2009) Phänomenologie, Funktion und Physiologie des Schlafes. *PiD - Psychotherapie im Dialog* 10(02):101–106. doi:10.1055/s-0029-1223312
170. Wetter T-C, Arzt M, Popp R, Pollmächer T (2019) Elsevier Essentials Schlafmedizin. Das Wichtigste für Ärzte aller Fachrichtungen. German Medical Collection, Bd 120. Elsevier, München, Deutschland
171. Winge K, Fowler CJ (2006) Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 21(6). doi:10.1002/mds.20867
172. Witjas T, Kaphan E, Régis J, Jouve E, Chérif AA, Péragut J-C, Azulay JP (2007) Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22(12):1729–1734. doi:10.1002/mds.21602
173. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, PINSKER MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Bötzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G (2008) Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *The Lancet Neurology* 7(7):605–614. doi:10.1016/S1474-4422(08)70114-5
174. Witte O (2022) Morbus Parkinson. Zugegriffen: 04. Februar 2022
175. Wolz M, Hauschild J, Koy J, Fauser M, Klingelhöfer L, Schackert G, Reichmann H, Storch A (2012) Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 18(8):994–997. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.05.011
176. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M (2013)

- Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342(6156):373–377. doi:10.1126/science.1241224
177. You H, Mariani L-L, Mangone G, Le Febvre de Nailly D, Charbonnier-Beaupel F, Corvol J-C (2018) Molecular basis of dopamine replacement therapy and its side effects in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 373(1):111–135. doi:10.1007/s00441-018-2813-2
178. Zahed H, Zuzuarregui JRP, Gilron R'e, Denison T, Starr PA, Little S (2021) The Neurophysiology of Sleep in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. doi:10.1002/mds.28562
179. Zeitzer JM (2013) Control of sleep and wakefulness in health and disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 119:137–154. doi:10.1016/B978-0-12-396971-2.00006-3
180. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J (2016) The course of insomnia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 33:51–57. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.09.010
181. Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67(6):361–370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
182. Zis P, Erro R, Walton CC, Sauerbier A, Chaudhuri KR (2015) The range and nature of non-motor symptoms in drug-naive Parkinson's disease patients: a state-of-the-art systematic review. *NPJ Parkinsons Dis* 1:15013. doi:10.1038/npjparkd.2015.13
183. Zuzuárregui JRP, Ostrem JL (2020) The Impact of Deep Brain Stimulation on Sleep in Parkinson's Disease: An update. *J Parkinsons Dis* 10(2):393–404. doi:10.3233/JPD-191862

9. Anhang

9.1 Curriculum vitae

Aus Datenschutzgründen entfernt.

9.2 Verzeichnis meiner akademischen Lehrer/-innen an der Philipps-Universität Marburg

Dr. Jürgen Adamkiewicz
Prof. Dr. Detlef Bartsch
Prof. Dr. Uta-Maria Bauer
Prof. Dr. Annette Becker
Prof. Dr. Katja Becker
Prof. Dr. Siegfried Bien
Prof. Dr. Alexander Brehm
Prof. Dr. Yalcin Cetin
Prof. Dr. Frank Czubayko
Prof. Dr. Norbert Donner-Banzhoff
Dr. Christian Eienbröker
Prof. Dr. Rüdiger Eming
Dr. Beate Feuser
Prof. Dr. Max Geraedts
Prof. Dr. Thomas Gress
Prof. Dr. Michael Hertl
Prof. Dr. Dr. Christiane Hey
Dr. Wulf Hildebrandt
Prof. Dr. Joachim Hoyer
Dr. Andreas Jerrentrup
Prof. Dr. Dr. Peter Herbert Kann
Prof. Dr. Ralf Kinscherf
Prof. Dr. Tilo Kircher
Prof. Dr. Arne König
Prof. Dr. Johannes Kruse
Prof. Dr. Roland Lill

Prof. Dr. Michael Lohoff
Prof. Dr. Andreas Mahnken
Prof. Dr. Rolf Maier
Prof. Dr. Andrea Maisner
Dr. Wiebke Milani
Prof. Dr. Roland Moll
Dr. Hans-Helge Müller
Prof. Dr. Andreas Neubauer
Prof. Dr. Christopher Nimsky
Prof. Dr. Dominik Oliver
Prof. Dr. Axel Pagenstecher
Prof. Dr. Wolfgang Pfützner
Prof. Dr. Timothy Plant
Dr. Regina Preisig-Müller
Prof. Dr. Harald Renz
Dr. Birgit Rost
Prof. Dr. Steffen Ruchholtz
Prof. Dr. Jürgen Schäfer
Prof. Dr. Bernhard Schieffer
Dr. Axel Schunk
Prof. Dr. Burkhard Schütz
Dr. Carola Seifart
Prof. Dr. Walter Sekundo
Prof. Dr. Birte Steininger
Prof. Dr. Boris Stuck
Prof. Dr. Kati Thieme
Prof. Dr. Claus Vogelmeier
Prof. Dr. Uwe Wagner
Prof. Dr. Eberhard Weihe
Dr. Reiner Westermann
Prof. Dr. Beate Wilhelmi
Dr. Christian Wrocklage
Prof. Dr. Hinnerk Wulf

9.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Lars Timmermann für die Ermöglichung unseres Projektes bedanken. In der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich tätiger Doktoranden und Neurowissenschaftler des Fachbereiches Neurologie am Universitätsklinikum Marburg, gab es stets einen regen Austausch über laufende Forschungsprojekte und interessante Erkenntnisse.

Ein besonderer Dank gilt unserem Projektleiter Dr. med. Philipp Löhner, der bei Fragen und Problemstellungen stets unterstützend zur Seite stand. Sein wissenschaftliches Engagement und die ruhige, bedachte Herangehensweise waren uns ein Beispiel. Auch meinen Teamkolleginnen Frederike Weygandt und Amelie Seidel danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Meiner Familie und meinem Freund bin ich sehr verbunden für ihr Vertrauen in mich und für ihr Verständnis trotz zahlreicher zeitlicher Entbehrung während der Schaffensphase dieser Doktorarbeit. Gleiches gilt für meine Freunde.

Letzten Endes gehört mein größter Dank den Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie entschieden haben und so zum wissenschaftlichen Fortschritt beitragen.

Vorliegende Arbeit hat zu folgender Publikation beigetragen: „Microstructure predicts non-motor outcomes following neurostimulation in Parkinson’s disease“. Diese befindet sich aktuell unter Begutachtung beim Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (Impact Factor: 8,7).