

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie,
Sektion Bewegungsstörungen und Neuromodulation
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Nucleus basalis Meynert als Prädiktor globaler Kognition
nach Tiefer Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus bei dem
idiopathischen Parkinson-Syndrom

The Nucleus basalis of Meynert as a predictor of global
cognition after subthalamic deep brain stimulation in idiopathic
Parkinson's disease

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophie Katharina Wellmann

aus Datteln

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Abstract.....	8
1.1 Abstract (deutsch).....	8
1.2 Abstract (englisch).....	10
2. Einleitung.....	12
2.1 Das Parkinson-Syndrom.....	12
2.1.1 Epidemiologie.....	12
2.1.2 Klinik des Parkinson-Syndroms.....	12
2.1.2.1 Grundlagen und Kardinalsymptome.....	12
2.1.2.2 Kognitive und affektive Symptome.....	13
2.1.3 Neurobiologische Grundlagen des Parkinson-Syndroms - Neurotransmittersysteme.....	17
2.2 Anatomische Grundlagen des cholinergen basalen Vorderhirns.....	18
2.3 Tiefe Hirnstimulation an der Charité - Universitätsmedizin Berlin.....	20
2.4 Aktuelle Forschungsergebnisse.....	22
2.4.1 Motorik eines*r Parkinson-Patient*in nach einer Tiefen Hirnstimulation.....	22
2.4.2 Kognitive Veränderungen bei Parkinson-Patient*innen nach einer Tiefen Hirnstimulation.....	24
2.4.3 Aktuelle Forschung bezüglich der Kognition bei Parkinson-Patient*innen im Zusammenhang mit bestimmten Hirnvolumina.....	26
3. Fragestellung und Zielsetzung.....	28
4. Material und Methoden.....	28
4.1 Eingeschlossene Patient*innen.....	28
4.2 Klinische Beurteilung der Parkinson-Patient*innen.....	31
4.3 Berechnung der L-Dopa-Äquivalenzdosis (LED).....	35
4.4 MRT-Bildgebung.....	38

4.5 Berechnung des Volumens der Region des Interesses (ROI).....	40
4.6 Statistische Analyse.....	40
5. Ergebnisse.....	42
5.1 Charakteristika der Patientenkohorte.....	42
5.2 Vergleich verschiedener Scores bezüglich der Motorik, der Aktivitäten des alltäglichen Lebens und der Stimmung und der Medikamentendosis präoperativ und ein Jahr postoperativ.....	43
5.3 Vergleich der kognitiven Scores präoperativ und ein Jahr postoperativ.....	45
5.4 Korrelation der kognitiven Scores: MMST und DemTect.....	46
5.5 Übersicht der Hirnvolumina.....	47
5.5.1 Korrelation des TIVs mit den verschiedenen ROIs.....	48
5.6 Korrelationsanalyse der ROI mit der kognitiven Scoreveränderung.....	49
5.7 Lineare Regressionsanalyse.....	52
6. Diskussion.....	54
6.1 Limitationen.....	54
6.1.1 Retrospektiver Charakter der Studie.....	54
6.1.2 Auswahl und Unterschiede der Tests zur Erfassung der Kognition.....	54
6.1.3 Charakteristika der Patientenkohorte – Geschlechterverteilung.....	56
6.1.4 Voxel-basierte Morphometrie zur Berechnung der Hirnvolumina - Auswahl der Kontrollvariablen.....	57
6.2 Vergleich mit der aktuellen Forschung - Volumina des BFs als prädiktive Marker der kognitiven Entwicklung von Parkinson-Patient*innen nach einer STN- THS.....	59
6.3 Zusammenfassung und Ausblick.....	61
Literaturverzeichnis.....	62
Eidesstattliche Versicherung.....	69
Lebenslauf.....	70
Publikationsliste.....	73
Danksagung.....	74
Bescheinigung Statistik.....	75

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Visualisierung der Nuclei des cholinergen BFs aus verschiedenen Perspektiven.....	19
Abbildung 2: Selektionskriterien der Patientenkohorte.....	30
Abbildung 3: Konversionstabelle zur Berechnung der LED, veröffentlicht von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in den „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Idiopathisches Parkinson-Syndrom“, Entwicklungsstufe: S3, Aktualisierung 2016.....	37
Abbildung 4: T1 MPRAGE mit KM.....	39
Abbildung 5: Graue Hirnsubstanz.....	39
Abbildung 6: Graue Hirnsubstanz nach dem Smoothing.....	40
Tabelle 1: Vergleich der klinischen Daten präoperativ und ein Jahr postoperativ...	43
Abbildung 7: Vergleich des prä- und postoperativen Ergebnisses des MDS-UPDRS III Med OFF der Patientenkohorte.....	44
Tabelle 2: Vergleich der kognitiven Scores präoperativ und ein Jahr postoperativ..	45
Abbildung 8: Übersicht der prozentualen Veränderung des kognitiven Scores prä- im Vergleich zu 12 Monaten postoperativ.....	46
Tabelle 3: Korrelation nach Pearson der kognitiven Scores.....	46
Tabelle 4: TIV und Volumina der ROIs.....	47

Tabelle 5: Korrelation des TIVs mit den ROIs.....	48
Abbildung 9: Korrelation nach Pearson des Volumens des NBMs mit dem TIV.....	48
Abbildung 10: Korrelation nach Pearson zwischen dem Volumen des NBMs und der kognitiven Scoreveränderung in Prozent.....	49
Abbildung 11: Korrelation nach Pearson zwischen dem Volumen der Kerne Ch 1-3 und der kognitiven Scoreveränderung in Prozent.....	50
Abbildung 12: Korrelation nach Pearson zwischen dem Volumen der Kerne Ch 1-4 und der kognitiven Scoreveränderung in Prozent.....	50
Tabelle 6: Korrelation nach Pearson zwischen der prozentualen kognitiven Scoreveränderung und den Volumina der ROIs kontrolliert für das TIV.....	51
Tabelle 7: Korrelation nach Pearson zwischen der kognitiven Scoreveränderung und den Volumina der ROIs kontrolliert für das TIV und die präoperative LED.....	51
Tabelle 8: Lineare Regressionsanalyse mit dem NBM, TIV und präoperative LED als Kovariablen.....	52
Tabelle 9: Lineare Regressionsanalyse mit den Nuclei Ch 1-3, TIV und präoperative LED als Kovariablen.....	53
Tabelle 10: Lineare Regressionsanalyse mit den Nuclei Ch 1-4, TIV und präop. LED als Kovariablen.....	53

Abkürzungsverzeichnis

STN. Nucleus subthalamicus

THS. Tiefe Hirnstimulation

iPS. idiopathisches Parkinson-Syndrom

NBM. Nucleus basalis Meynert

BF. basales Vorderhirn

MCI. mild cognitive impairment

PD-D. Parkinson-Demenz

MDS. Movement Disorder Society

AD. Alzheimer-Demenz

RCT. Randomised Controlled Trial

DemTect. Demenz-Detektions-Test

MMST. Mini-Mental-Status-Test

MoCA. Montreal Cognitive Assessment

ADL. Activities of Daily Living

UPDRS. Unified Parkinson's's Disease Rating Scale

PDQ. Parkinson's's Disease Questionnaire

BDI. Beck Depression Inventory

QUIP. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's's Disease

EKG. Elektrokardiogramm

TTE. Transthorakale Echokardiographie

IPG. internalisierter Pulsgeber

GPi. Globus Pallidus internus

fMRT. funktionelle Magnetresonanztomographie

Vim. Nucleus ventralis intermedius thalami

cZI. caudale Zona incerta

LED. L-Dopa-Äquivalenzdosis

FDD-DSM-IV. Fragebogen zur Depressionsdiagnostik nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV

PHQ-9. Patient Health Questionnaire – 9

MPRAGE. 3D magnetization prepared rapid gradient echo

DICOM. Digital Imaging and Communications in Medicine

NIfTI. Neuroimaging Informatics Technology Initiative

TIV. Total Intracranial Volume

ROI. Region of Interest

VBM. Voxel-basierte Morphometrie

Med. Medikation

Stim. Stimulation

präop. präoperativ

postop. postoperativ

Veränd. Veränderung

GM. grey matter

1.1 Abstract

Hintergrund

Die Tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus (STN-THS) ist eine gut etablierte Therapieoption bei Patient*innen mit dem idiopathischem Parkinson-Syndrom (iPS) zur Verbesserung motorischer Symptome und der Lebensqualität(1). Bezüglich des kognitiven Outcomes ist die Datenlage jedoch uneindeutig(2).

Unterschiedliche Studien legen nahe, dass die Volumina des Nucleus basalis Meynerts (Ch 4), dem Hauptkern des cholinergen basalen Vorderhirns, oder des gesamten basalen Vorderhirns (Ch 1-4) einen hohen prädiktiven Wert für die kognitive Entwicklung von Parkinson-Patient*innen ohne die Therapie mit einer Tiefen Hirnstimulation aufweisen(3, 4).

Ziel/Fragestellung

Kann das im MRT ermittelte Volumen des Nucleus basalis Meynerts oder des gesamten basalen Vorderhirns als Prädiktor für das kognitive Outcome von Patient*innen mit dem iPS nach der Therapie mit einer STN-THS genutzt werden?

Methoden

Die präoperativen Navigations-MRT-Datensätze (T1-MPRAGE) von 55 Patient*innen (Alter: $61,4 \pm 7,5$ Jahre; Geschlecht: 39 männlich; Krankheitsdauer: $10,8 \pm 4,7$ Jahre) wurden analysiert (MATLAB 2019a Toolboxes SPM12 und CAT12). Anhand des Atlas von Zaborszky et al.(5) (Anatomy Version 2.2b) wurden die Volumina des Nucleus basalis Meynerts und der Nuclei Ch 1-3 ermittelt. Die kognitive Entwicklung wurde anhand der relativen Veränderung von MMST-(6) oder DemTect-Scores(7) vor der Operation und 12 Monate danach berechnet. Zur Untersuchung des prädiktiven Wertes der ermittelten Hirnvolumina wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse mit den Kovariablen intrakranielles Gesamthirnvolumen und präoperative L-Dopa-Äquivalenzdosis durchgeführt.

Ergebnisse

Das mittlere kognitive Outcome nach der STN-THS war stabil mit einer leichten Tendenz zur Besserung. Allerdings zeigten die Patient*innen eine variable

Veränderung nach der operativen Therapie (n = 15 Verbesserung; n = 24 keine Veränderung; n = 16 Verschlechterung).

Das Volumen des Nucleus basalis Meynerts konnte statistisch signifikant das kognitive Outcome der Patient*innen nach einer STN-THS voraussagen ($F(3, 51) = 3,048$; $p = 0,037^*$; $R^2 = 0,152$). Das kognitive Outcome (in %) wurde durch das Volumen des Nucleus basalis Meynerts (in cm^3) signifikant beeinflusst (Nicht standardisierter Regressionskoeffizient $B = 32,86$; $p = 0,017^*$).

Zusätzlich wurden die Volumina der Nuclei Ch 1-3 und Ch 1-4 als statistisch signifikante Prädiktoren der Kognition identifiziert.

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass besonders das Volumen des Nucleus basalis Meynerts und unterstützend auch die Volumina Ch 1-3 und Ch 1-4 zur Abschätzung der kognitiven Entwicklung von Parkinson-Patient*innen nach einer STN-THS genutzt werden können. Übergeordnetes Ziel ist die bestmögliche Beratung hinsichtlich individueller Risikofaktoren, um Betroffene dem passenden Therapieverfahren zuzuführen und einen optimalen Therapieerfolg zu sichern.

1.2 Abstract

Background

Subthalamic deep brain stimulation is a well-established therapy for patients with idiopathic Parkinson's disease to improve motor symptoms and quality of life(1). Data concerning cognitive outcome after subthalamic deep brain stimulation is still inconclusive(2).

Different studies suggest that the volume of the Nucleus basalis of Meynert (NBM), the main nucleus of the cholinergic basal forebrain (BF), or the volume of the entire BF provide a high predictive value for cognitive development in patients with idiopathic Parkinson's disease without deep brain stimulation(3, 4).

Objective

Is it possible to use the volume of the NBM or of the entire BF (Ch 1-4), calculated from preoperative magnetic resonance imaging, as a predictor of cognitive outcome in patients with idiopathic Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation?

Methods

The preoperative magnetic resonance images with a high quality T1 MPRAGE sequence of 55 patients (age: 61.4 ± 7.5 years; gender: 39 male; disease duration: 10.8 ± 4.7 years) were analysed (MATLAB 2019a Toolboxes SPM12 and CAT12). The volumes of the NBM and the BF were calculated according to the atlas of Zaborszky et al.(5) (Anatomy Version 2.2b). The cognitive development was assessed calculating the percentage change of the scores MMSE(6) and DemTect(7) from pre- and 12 months postoperatively. To analyse the predictive value of the brainvolumes a multiple linear regression analysis adjusted for the total intracranial volume and the preoperative levodopa equivalent dose was conducted.

Results

The average cognitive outcome after subthalamic deep brain stimulation was steady with a tendency to improve. However, the patients showed a variable cognitive change after the therapy (n = 15 improvement; n = 24 no change; n = 16 decline).

The volume of the NBM could predict the cognitive outcome after deep brain stimulation statistically significant ($F(3, 51) = 3,048$; $p = 0,037^*$; $R^2 = 0,152$). Additionally, the volumes of the Nuclei Ch 1-3 and of the entire BF were identified as statistically significant predictors of cognitive development after subthalamic deep brain stimulation.

Conclusion

Our results suggest that the volume of the NBM and additionally the volumes of the Nuclei Ch 1-3 and Ch 1-4 can be used to estimate the cognitive development of patients with idiopathic Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation. The overarching objective is to provide a best possible consultation for patients concerning their individual risk factors and thereby to ensure an optimal success of the therapy.

2. Einleitung

2.1 Das Parkinson-Syndrom

2.1.1 Epidemiologie

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (iPS) wird mit einer weltweiten Prävalenz zwischen 60 und 200 pro 100.000 Einwohner zu den häufigen Erkrankungen gezählt. Es ist eine Erkrankung des höheren Alters. 40% der Betroffenen erkranken zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Bei den Menschen über 60 Jahren liegt die Prävalenz des iPS europaweit bei 1-2%, bei der Bevölkerungsgruppe mit einem Alter über 80 Jahren bei fast 3%(8, 9).

Innerhalb der vergangenen 30 Jahre hat sich die Prävalenz des Parkinson-Syndroms mit weltweit 6,1 Millionen Betroffenen im Jahr 2016 mehr als verdoppelt. Dies lässt sich unter anderem durch die gestiegene Lebenserwartung erklären(10).

Die genannten Daten aus verschiedenen Studien heben die Wichtigkeit geeigneter Therapieoptionen für eine immer weiter steigende Anzahl an von dem Parkinson-Syndrom betroffenen Patient*innen hervor.

2.1.2 Klinik des Parkinson-Syndroms

2.1.2.1 Grundlagen und Kardinalsymptome

Der Humanmediziner James Parkinson (1775–1824) war der Erste, der das Parkinson-Syndrom mit den typischen klinischen Manifestationen 1817 in seiner Veröffentlichung „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieb. Seine Beschreibung wurde in den folgenden Jahren vielfach weiterentwickelt und ergänzt(11).

Heute wird der Oberbegriff Parkinson-Syndrom in verschiedene Unterformen eingeteilt. Ein idiopathisches Parkinson-Syndrom kommt bei ungefähr 75% der Parkinson-Patient*innen vor. Dabei werden drei Dominanztypen unterschieden: Tremordominanz-Typ, Akinetisch-rigider Typ und Äquivalenz-Typ. Die Zuordnung zu einem der Dominanztypen erfolgt anhand der Ausprägung der jeweiligen klinischen

Symptome. Während bei dem Tremordominanz-Typ und dem Akinetisch-rigiden Typ eins der Kardinalsymptome deutlich überwiegt, zeigen die Patient*innen bei dem Äquivalenztyp sowohl einen Ruhetremor als auch eine akinetisch-rigide Symptomatik.

Die übrigen 25% der Parkinson-Syndrome können als genetische Parkinson-Form, atypisches Parkinson-Syndrom im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen oder symptomatisches sekundäres Parkinson-Syndrom klassifiziert werden(12). In dieser Dissertation werden nur Patient*innen mit dem iPS eingeschlossen, da nur diese Unterform erfolgreich mit einer Tiefen Hirnstimulation (THS) therapiert werden kann (siehe 2.4).

Das Parkinson-Syndrom ist durch die klinischen Kardinalsymptome Akinese bzw. Bradykinese, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität gekennzeichnet(13). Um die klinisch gestellte Diagnose zu unterstützen, formulierte die UK Parkinson's Disease Society folgende Nebenkriterien: einseitiger Beginn, dauerhaft bestehender Ruhetremor, Fortschreiten der Erkrankung, im Verlauf weiterhin bestehende Asymmetrie der Symptome, exzellentes Ansprechen auf L-Dopa, L-Dopa-induzierte Dyskinesien, Ansprechen auf L-Dopa für mindestens fünf Jahre und klinischer Verlauf der Erkrankung seit mindestens zehn Jahren(13).

Ein einseitiger Beginn der Symptomatik des Parkinson-Syndroms ist ein typisches Nebenkriterium für die Diagnose(12). Mit dem Begriff Seitendominanz wird die zuerst klinisch betroffene Körperhälfte des*r jeweiligen Patient*in beschrieben.

Neben den genannten motorischen Symptomen treten fakultative Begleitsymptome auf sensorischer, vegetativer, psychischer und kognitiver Ebene auf. Hervorzuheben sind eine autonome Dysfunktion, kognitive und neurobehaviorale Veränderungen, Schlafstörungen und sensorische Störungen wie zum Beispiel eine Hyposmie als typisches Frühsymptom, Schmerzen oder Parästhesien(14).

2.1.2.2 Kognitive und affektive Symptome

In dieser Dissertation liegt der Fokus auf den kognitiven Symptomen des Parkinson-Syndroms im Zusammenhang mit einer Tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus (STN-THS). Deshalb wird dieser Aspekt der Kognition etwas genauer beleuchtet.

Bei der „Sydney Multicenter Study of Parkinson’s Disease“ wurden 149 Patient*innen mit der Diagnose Parkinson-Syndrom über einen Zeitraum von 15 Jahren beobachtet. Nach 15 Jahren zeigten 84% der Kohorte eine kognitive Verschlechterung, 48% erfüllten die Kriterien einer Demenz, Halluzinationen und eine Depression konnten bei 50% der Teilnehmer*innen festgestellt werden(15). In einer Studie mit 537 Parkinson-Patient*innen wurden weitere neuropsychologische Komorbiditäten überprüft. 58% der eingeschlossenen Patient*innen zeigten die Symptome einer Depression. Eine Apathie konnte bei 54%, Angstzustände bei 49% und Halluzinationen bei 44% der Studienteilnehmer*innen festgestellt werden(16). Ähnliche Ergebnisse zeigte die „PRIAMO Studie“, bei der 1072 Parkinson-Patient*innen zu ihren nicht-motorischen Symptomen und der Auswirkung dieser auf ihre subjektiv empfundene Lebensqualität befragt wurden. 98,6% der eingeschlossenen Patient*innen berichteten von nicht-motorischen Symptomen, wobei am häufigsten Fatigue (58%), Angstzustände (56%), Beinschmerzen (38%), Schlafstörungen (37%), Dranginkontinenz und Nykturie (35%) und Konzentrationsprobleme (31%) vorkamen. Deutlich zeigte sich der negative Einfluss dieser Symptome auf die Lebensqualität der Patient*innen(17). Zusätzlich zu den genannten kognitiven und affektiven Symptomen entwickeln einige Parkinson-Patient*innen als Nebenwirkung der L-Dopa-Medikation Impulskontrollstörungen. Hierzu gehören zum Beispiel Essanfälle, Hypersexualität, Spiel- oder Kaufsucht(18).

Die kognitiven Symptome der Parkinson-Erkrankung können in leichte kognitive Störungen (PD-MCI) und Parkinson-Demenz (PD-D) eingeteilt werden. Die genauen Diagnosekriterien für diese Einteilung sind allerdings noch uneinheitlich. In einem aktuellen Review (Cammisuli et al, 2019) benennt die Movement Disorder Society (MDS) Task Force Level II Kriterien als Goldstandard für die Diagnose von leichten kognitiven Störungen bei der Parkinson-Erkrankung(19).

MDS Task Force Level II Kriterien für die Diagnose von PD-MCI:

Eine neuropsychologische Testung (zwei Tests pro kognitiver Domäne:

Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, exekutive Fähigkeiten, Sprache, Gedächtnis und visuell-räumliche Fähigkeiten) mit Einschränkungen bei mindestens zwei dieser Tests.

Von einem pathologischen Ergebnis in einem kognitiven Test ist auszugehen, wenn das Testergebnis um ein bis zwei Standardabweichungen unterhalb des Normwertes liegt, eine signifikante kognitive Einschränkung bei wiederholten Testungen festgestellt wird oder eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zu geschätzten prämorbidem kognitiven Fähigkeiten vorliegt(20).

Auch für die Diagnose einer PD-D wurden Leitlinien von der MDS Task Force veröffentlicht (Dubois et al., 2007). Es werden Level I und Level II Kriterien vorgestellt, wobei die Level I Kriterien zur Anwendung im klinischen Alltag empfohlen werden.

MDS Task Force Level I Kriterien für die Diagnose von PD-D:

1. Diagnose des Parkinson-Syndroms auf der Grundlage der „Queen's Square Brain Bank criteria for PD“(21)
2. Entwicklung der Parkinson-Erkrankung vor dem Beginn der Demenz
3. Ergebnis im MMST < 26
4. Einschränkung des alltäglichen Lebens durch die kognitiven Defizite
5. Einschränkungen bei mindestens zwei kognitiven Tests (22)

Symptome wie Apathie, gedrückte Stimmung, Halluzinationen oder eine erhöhte Tagesmüdigkeit können die Diagnose einer PD-D unterstützen. Eine ausgeprägte Depression, ein Delir oder andere Auffälligkeiten, die selbst Auslöser der kognitiven Einschränkungen darstellen könnten, machen die Diagnose einer PD-D hingegen unwahrscheinlicher(22).

PD-MCI ist ein häufig festzustellendes Symptom bei Parkinson-Patient*innen und ist mit einem höheren Alter, einer längeren Krankheitsdauer und einer stärkeren motorischen Krankheitsintensität assoziiert(23, 24).

Bei einer prospektiven Studie wurden 126 Patient*innen mit der Diagnose iPS über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Bei ungefähr 57% der neu diagnostizierten Parkinson-Patient*innen konnten klinisch auffällige kognitive Einschränkungen festgestellt werden. 17% der Patient*innen mit PD-MCI entwickelten innerhalb der folgenden fünf Jahre eine PD-D(24).

Bei einer längerfristig angelegten Studie über einen Zeitraum von 20 Jahren entwickelten 80% der beobachteten Parkinson-Patient*innen mit PD-MCI im Verlauf ihrer Erkrankung eine PD-D(25).

Es wird deutlich, dass neben den motorischen Kardinalsymptomen des Parkinson-Syndroms auch die kognitiven und affektiven Veränderungen eine große Rolle für den*ie Patient*in besonders auch in Bezug auf die subjektiv empfundene Lebensqualität spielen.

Nach der Beschreibung der zahlreichen möglichen klinischen Manifestationen des Parkinson-Syndroms bleibt hervorzuheben, dass das Parkinson-Syndrom eine heterogene Erkrankung ist, die sich bei jedem*r Patient*in mit unterschiedlichen klinischen Kardinalsymptomen, Ausprägungen der Biomarker und Krankheitsfortschritten entwickeln kann(26).

Eine Studie hat es sich zum Ziel gesetzt Patient*innen mit dem Parkinson-Syndrom anhand der Ausprägung der motorischen Symptome, der kognitiven Einschränkungen, der REM-Schlaf-Verhaltensstörung und der Dysautonomie in Subgruppen einzuteilen. Es wurden 421 Patient*innen mit der de-novo Diagnose Parkinson-Syndrom untersucht und den Gruppen „leicht motorisch-dominant“, „diffus maligne“ und „intermediär“ zugeordnet. Bei der weiteren Untersuchung dieser Subgruppen konnten jeweils unterschiedliche Biomarkerprofile, Ausprägungen der Atrophie in bestimmten Hirnarealen und Alzheimer-ähnliche Auffälligkeiten des Liquor cerebrospinalis festgestellt werden. Eine große Variabilität der Ausprägung verschiedener Symptome und Biomarker schon bei der de-novo Diagnose des Parkinson-Syndroms wurde deutlich.

Die Autor*innen dieser Studie machen darauf aufmerksam, dass noch weitere Forschung bezüglich der pathophysiologischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Parkinson-Subgruppen notwendig ist, um die genauen Mechanismen der Variabilität dieser Erkrankung verstehen zu können(26).

2.1.3 Neurobiologische Grundlagen des Parkinson-Syndroms – Neurotransmittersysteme

Auf neuropathologischer Ebene liegt den meisten Symptomen des iPS eine progressive Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra pars compacta zugrunde. Die beschriebene Neuropathologie entwickelt sich meist schon Jahre vor dem Auftreten der ersten motorischen Symptome(27).

Die Substantia nigra nimmt mit ihren dopaminergen Neuronen eine wichtige Rolle in der Basalganglienschleife ein. Sie sendet über eine Rückkopplungsschleife Signale an das Striatum, die wichtig für die Kontrolle von Handlungen und Gedanken sind(28).

Aus dieser Neuropathologie erklärt sich die gute Wirksamkeit von L-Dopa als symptomatische Therapie für die extrapyramidalen Symptome der Parkinson-Erkrankung(29).

Bereits in einer klinischen Studie aus dem Jahr 1989 wurden 120 Patient*innen mit dem iPS auf ihre kognitiven Fähigkeiten in Relation zu ihren motorischen Symptomen und deren Verbesserung durch eine Medikation mit L-Dopa untersucht.

Zusammenfassend konnte bei der Analyse dieser Patientenkohorte gezeigt werden, dass das Ausmaß der kognitiven Einschränkungen kaum mit der Stärke der motorischen Symptome, die gut auf eine Therapie mit L-Dopa ansprechen (Akinesie, Rigidität), korreliert. Allerdings wurde eine starke Korrelation zwischen den kognitiven Testscores und axialen Symptomen (Gangstörung, Dysarthrie), die kaum auf eine Therapie mit L-Dopa ansprechen, gefunden. Die beschriebenen Korrelationen legen nahe, dass ein Großteil der kognitiven Einschränkungen im Rahmen des iPS auf nicht-dopaminergen Neurotransmittersystemen beruht(30).

Ein im Jahr 2011 veröffentlichtes Review fasst die aktuellen Forschungsergebnisse zu den neuropathologischen Grundlagen des Parkinson-Syndroms und der Alzheimer-Demenz (AD) zusammen. Einige Studien der letzten Jahre betonen, dass neben dem Verlust dopaminergener Neurone in der Substantia nigra auch eine verminderte cholinerge Neurotransmission eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Parkinson-Syndroms spielt(31).

Vor allem in Bezug auf die kognitiven Symptome des Parkinson-Syndroms wird Acetylcholin als wichtiger Neurotransmitter hervorgehoben.

Bei Parkinson-Patient*innen mit PD-D konnten ähnliche dopaminerge und cholinerge Defizite wie bei Patient*innen mit einer AD gefunden werden, wobei eine Neurodegeneration vorwiegend cholinerges Gehirnareale als ausschlaggebend für die Entwicklung der PD-D beschrieben wurde(32).

Die AD beruht auf neuropathologischer Ebene, ähnlich wie die PD-D, auf cholinergen Defiziten. Aus dieser Grundlage lässt sich der positive Therapieeffekt von Cholinesterase-Inhibitoren bei der Behandlung der AD nachvollziehen(33).

Die genannten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu der Neuropathologie der PD-D stehen im Einklang mit einem Review zum Thema der Cholinesterase-Inhibitoren als Therapieansatz der PD-D (Rolinski et al., 2012). Es wurden sechs doppelverblindete RCTs (Randomised Controlled Trials) eingeschlossen, die den Effekt von Cholinesterase-Inhibitoren bei Patient*innen mit einer PD-D, mit einem Parkinson-Syndrom mit PD-MCI und mit einer Lewy-Körper-Demenz untersucht haben. Die Auswertung der Studien zeigte, dass Cholinesterase-Inhibitoren einen signifikanten positiven Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten bei Patient*innen mit einer PD-D haben. Bei Patient*innen mit PD-MCI herrscht Uneinigkeit bezüglich des Nutzens dieser Medikamentengruppe(34).

Eine Studie fasst zusammen, dass bezüglich der Kognition eine Dysregulation oder Verminderung von Dopamin eher bei PD-MCI eine Rolle spielt, während PD-D eher mit dem Acetylcholin-System im Zusammenhang steht(28).

2.2 Anatomische Grundlagen des cholinergen basalen Vorderhirns

In der Zusammenschau zahlreicher experimenteller Studien konnten die Hauptquellen cholinerges Projektionen im menschlichen Gehirn identifiziert werden(31). Diese cholinergen Neuronensysteme werden in die Regionen Ch 1-8 eingeteilt. Die Kerne des basalen Vorderhirns Ch 1-4 projizieren in den gesamten Mantelkortex und den Thalamus. Die Regionen Ch 5-6 sind im oberen Hirnstamm lokalisiert und stellen cholinerge Neurotransmitter für die Nuclei des Thalamus bereit.

In der medialen Habenula befindet sich die Neuronengruppe Ch 7, die zum Nucleus interpeduncularis projiziert. Die Region Ch 8 ist im Nucleus parabigeminalis lokalisiert und projiziert hauptsächlich zum Colliculus superioris(35).

Auf die Anatomie und die Projektionen des BF als wichtigem Bestandteil der cholinergen Neurotransmission wird an dieser Stelle genauer eingegangen.

Das gesamte BF wird histologisch als Ch 1-4 definiert und in cholinerge Nuclei eingeteilt. Ch 1 beinhaltet den medialen Septumkern und Ch 2 den Nucleus des vertikalen Astes des diagonalen Streifens. Beide Nuclei leiten cholinerge Informationen an den Hippocampus weiter. Die Hirnregion Ch 3 bezeichnet den Nucleus des horizontalen Astes des diagonalen Bandes und sendet cholinerge Transmitter zu dem Bulbus olfactorius(36). Ch 4 kann dem in dieser Dissertation speziell untersuchten Nucleus basalis Meynert zugeordnet werden(37). Der NBM ist der größte Kern des cholinergen BFs und ist für die Informationsweiterleitung an assoziative Regionen des Kortex und an die Amygdala verantwortlich(36). Bei einer histochemischen Untersuchung der Gehirne von 14 Menschen im Alter zwischen drei Wochen und 91 Jahren wurde eine durchschnittliche Größe des NBMs von 13-14 mm in der anteroposterioren Axe und 16-18 mm in der mediolateralen Axe ermittelt(38).

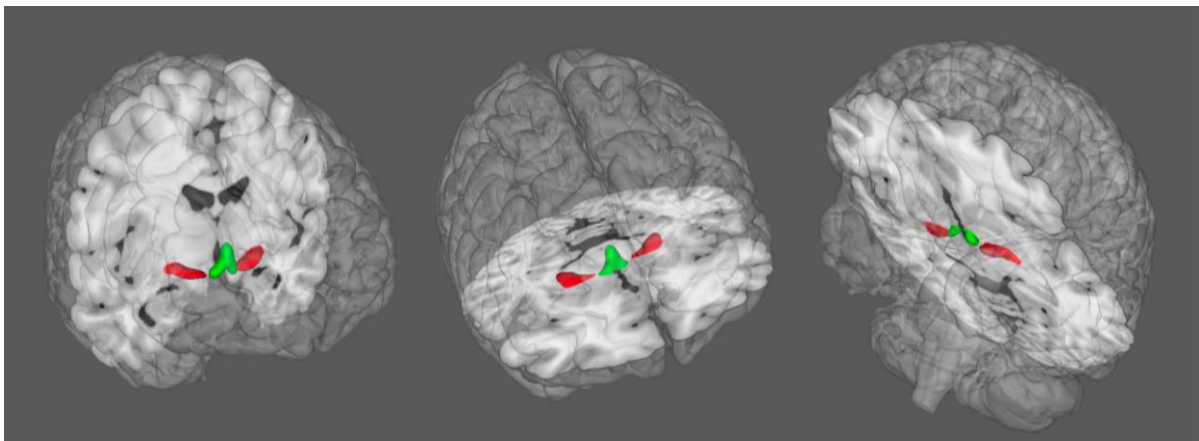


Abbildung 1: Visualisierung der Nuclei des cholinergen BFs aus verschiedenen Perspektiven. Der NBM (Ch 4) ist in rot und die Kerne Ch 1-3 sind in grün dargestellt.

2.3 Tiefe Hirnstimulation an der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Nach der Diagnose eines Parkinson-Syndroms, welche häufig erst einige Jahre nach dem Beginn der ersten Symptome gestellt wird, wird zunächst mit einer ambulant eingestellten medikamentösen Therapie begonnen. Nach anfangs gutem Ansprechen auf die Therapie kann es nach einiger Zeit jedoch zu Wirkfluktuationen, Nebenwirkungen der Medikamente, Dyskinesien oder einer unzureichenden Wirkung der Medikamente kommen. In diesen Fällen stehen invasivere Therapiemöglichkeiten wie eine Medikamentenapplikation mit einer Apomorphin- oder Duodopa-Pumpe oder auch eine THS zur Verfügung.

Die THS wird mittlerweile seit über 60 Jahren zur Behandlung des Parkinson-Syndroms und anderer Bewegungsstörungen, wie zum Beispiel des Essentiellen Tremors oder der Dystonie, verwendet(39).

In dieser Dissertation liegt der Fokus auf der THS bei Parkinson-Patient*innen, bei der die Stimulationselektroden zumeist im STN implantiert werden(40). Dieser Eingriff wird routinemäßig am Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Vor der Entscheidung für die Therapie des Parkinson-Syndroms mit einer STN-THS an der Charité – Universitätsmedizin Berlin müssen bestimmte Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Die THS wird in der Regel nur bei Patient*innen mit einem Alter unter 70 Jahren durchgeführt, da ein höheres biologisches Alter als Risikofaktor für kognitive Einbußen nach einer STN-THS identifiziert werden konnte(41). Als weiterer Risikofaktor für kognitive Einbußen nach einer STN-THS werden vorbestehende kognitive Einschränkungen genannt(42).

Um für eine THS an der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Frage zu kommen, sollte ein*e Patient*in die sichere Diagnose eines iPS haben und eine klare Ansprache auf L-Dopa zeigen, die Lebensqualität sollte trotz optimierter Medikation beeinflusst sein, eine PD-D muss in einer neuropsychologischen Testung ausgeschlossen worden sein und der*ie Patient*in darf keine Kontraindikationen für eine Operation, eine Narkose oder eine Stimulation aufweisen.

Kommt ein*e Patient*in nach der Evaluation dieser klinischen Ein- und Ausschlusskriterien für die THS in Betracht und entscheidet sich der*ie Patient*in nach einer ausführlichen Beratung für diese Möglichkeit der Therapieeskalation, folgt ein stationärer Aufenthalt mit zahlreichen Untersuchungen auf der neurologischen Station der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Zunächst wird ein L-Dopa- oder Apomorphin-Tests durchgeführt, um das Ansprechen des*r Patient*in auf diese Medikation systematisch zu erfassen und die Diagnose des iPS zu unterstützen.

Zusätzlich werden folgende Tests und Untersuchungen standardmäßig bei allen Parkinson-Patient*innen mit einer geplanten STN-THS an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt:

- Klinische Scores: Demenz-Detektions-Test (DemTect)(7), Mini-Mental-Status-Test (MMST)(6, 43), Montreal Cognitive Assessment (MoCA)(44), Activities of Daily Living (ADL)(45), Movement Disorder Society – Unified Parkinsons’s Disease Rating Scale I-IV (MDS-UPDRS)(46) mit einer Video-Dokumentation des MDS-UPDRS III mit und ohne dopaminergem Medikation
- Fragebögen: Erwartungen bezüglich der THS, Parkinsons’s Disease Questionnaire (PDQ39), Beck Depression Inventory (BDI-II)(47), Starkstein-Apathie-Skala, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinsons’s Disease (QUIP)
- Generelle Untersuchungen: Routinelabor, Elektrokardiogramm (EKG), Transthorakale Echokardiographie (TTE), Chest X-Ray, Lungenfunktion, 24h-Blutdruckmessung, Duplexsonographie extrakranieller Gefäße
- Expertenmeinungen aus anderen relevanten Fachrichtungen: neuropsychologische Untersuchung, psychiatrische Untersuchung, neurochirurgische und anästhesiologische Untersuchung

Wenn nach diesem stationären Aufenthalt eine STN-THS als erfolgsversprechend für den*ie Patient*in eingeschätzt wird, kann die Implantation der Stimulationselektroden und entweder im Anschluss an den gleichen Eingriff oder bei einer Operation wenige Tage später die Implantation eines internalisierten Pulsgebers (IPG) stattfinden.

Die Elektrodenimplantation wird unter Lokalanästhesie an den Bohrlochstellen bei wachem*r Patient*in durchgeführt, wenn es dafür keine Kontraindikationen wie zum

Beispiel starke Rückenschmerz nach längerem Liegen oder einen sehr ausgeprägten Tremor gibt. Die Operation an dem*r wachen Patient*in ermöglicht es, während des Eingriffs neurologische Untersuchungen, bei denen der*ie Patient*in Aufforderungen befolgen muss, durchzuführen. Dabei wird getestet, welche der fünf getesteten Elektroden den positivsten Einfluss auf die Motorik des*r Patient*in hat und somit am ehesten für die dauerhafte Stimulation verwendet werden sollte.

Die Implantation des IPGs erfolgt unter Vollnarkose. Der Pulsgeber wird meistens subclaviculär implantiert und über subkutane Leitungsbahnen mit den Elektroden verbunden.

Zwölf Monate nach der Elektrodenimplantation findet routinemäßig ein stationärer Aufenthalt statt, bei dem die gleichen neurologischen Tests und kognitiven Scores wie bei der stationären Evaluation vor der Operation erhoben werden. Dies ermöglicht es, die Entwicklung der Patient*innen genau nachzuverfolgen und die Stimulationsstärke individuell bestmöglich anzupassen. Zusätzlich wird eine Evaluation der Wirksamkeit der THS und des gesundheitlichen Vorteils für den*ie Patient*in gewährleistet.

2.4 Aktuelle Forschungsergebnisse

2.4.1 Motorik eines*r Parkinson-Patient*in nach einer Tiefen Hirnstimulation

Es wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass eine STN-THS bei Parkinson-Patient*innen einen positiven Effekt auf die motorischen Symptome hat(1, 48, 49). Im Jahr 2003 wurde eine Studie veröffentlicht, bei der Parkinson-Patient*innen nach einer STN-THS sechs Monate nach der Operation in dem UPDRS-III (motorischer Untersuchungsteil des UPDRS) eine Reduktion der Punktzahl und somit der motorischen Einschränkungen um 50,9% und 24 Monate nach der Operation sogar um 57,3% aufwiesen(48).

Ähnliche Ergebnisse zeigte ein RCT im Jahr 2009 mit 255 Patient*innen, die an einem fortgeschrittenen Parkinson-Syndrom (Hoehn und Yahr Stadium ≥ 2 ohne Medikamente) erkrankt waren. 121 Patient*innen erhielten eine THS im STN oder im Globus Pallidus internus (GPi). Die Kontrollgruppe bestand aus 134 Patient*innen,

die nur mit einer medikamentösen Therapie behandelt wurden. In der Patientengruppe mit THS konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe nach sechs Monaten eine signifikant stärkere und klinisch bedeutsame Verbesserung der motorischen Funktionen und der Lebensqualität festgestellt werden(49).

Auch in dem von Schuepbach et al. veröffentlichten RCT aus dem Jahr 2013 wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren 251 Parkinson-Patient*innen beobachtet. Die eine Hälfte der Patient*innen erhielt eine THS und wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen, die nur medikamentös behandelt wurde. Neben dem primär untersuchten Endpunkt der subjektiv empfundenen Lebensqualität gab es einige sekundäre Endpunkte, deren Fokus auf den motorischen Veränderungen nach der THS im Vergleich zu der Kontrollgruppe lag. Es zeigte sich bezüglich der motorischen Einschränkungen, der Aktivitäten des alltäglichen Lebens, der L-Dopa induzierten motorischen Komplikationen und der Zeit mit guter Mobilität und keiner Dyskinesie eine signifikant stärkere Verbesserung bei den Patient*innen mit THS im Vergleich zu der Kontrollgruppe(1).

Um den längerfristigen Nutzen einer Tiefen Hirnstimulation bei Parkinson-Patient*innen zu evaluieren, wurden bei einer klinischen Studie über einen Zeitraum von vier Jahren 49 Patient*innen mit dem Parkinson-Syndrom und einer STN-THS beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass eine STN-THS sowohl nach einem Jahr als auch nach drei bis vier Jahren eine signifikante Verbesserung der motorischen Symptome (gemessen an der UPDRS-III im OFF-Zustand) und der Alltagsfähigkeiten bewirkt. Zusätzlich wurde eine signifikante Verlängerung der Zeit im ON-Zustand mit guter Mobilität und ohne Dyskinesien deutlich und der Bedarf an L-Dopa konnte um 35% verringert werden.

Die Autor*innen dieser Studie beschreiben, dass bei dem Vergleich der Werte verschiedener Scores von einem Jahr und drei bis vier Jahren nach der Elektrodenimplantation ein Nachlassen der positiven Wirkung der Stimulation im Verlauf der Zeit auffällt. Allerdings wird betont, dass auch nach drei bis vier Jahren ein deutlicher klinischer Nutzen der STN-THS bei Parkinson-Patient*innen zu verzeichnen ist(50).

2.4.2 Kognitive Veränderungen bei Parkinson-Patient*innen nach einer Tiefen Hirnstimulation

Die kognitiven Symptome bei an Parkinson erkrankten Personen stellen, neben den motorischen Einschränkungen durch die Erkrankung, einen großen Baustein in Bezug auf die Lebensqualität des*r Patient*in dar (siehe 2.1.2.2). Daher hat es eine große Bedeutung für den*ie Patient*in, wie sich die Therapie mit einer THS auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt.

Eine Untersuchung von Parkinson-Patient*innen nach einer STN-THS stellte eine mäßige Verschlechterung der Erinnerung von Wörtern und von präfrontalen und räumlich-visuellen Funktionen bei den eingeschlossenen Patient*innen fest. Eine mäßige Verbesserung zeigte sich bei präfrontalen Aufgaben und obsessiv zwanghaften Wesenszügen. Die Autor*innen beschreiben, dass bei allen Patient*innen eine motorische Verbesserung nach der Operation deutlich wurde(51).

Es wurde eine Metaanalyse zu dem Thema der kognitiven Langzeitfolgen einer STN-THS bei Parkinson-Patient*innen durchgeführt, bei der 28 Kohortenstudien aus den Jahren 1990 bis 2006 mit insgesamt 612 Patient*innen eingeschlossen werden konnten. Bei der statistischen Analyse wurde eine signifikante leichte Verschlechterung der Exekutivfunktionen, der verbalen Fähigkeiten und des Gedächtnisses festgestellt. Nur bei der semantischen und phonemischen Sprachkompetenz wurde eine moderate Verschlechterung deutlich. In der Metaanalyse wird hervorgehoben, dass die Veränderung der Sprachkompetenz nicht mit dem Patientenalter, der Krankheitsdauer, Stimulationsparametern oder einer Veränderung der postoperativen dopaminergen Medikamentendosis korreliert. Bei den anderen untersuchten kognitiven Domänen (kognitives Screening, Aufmerksamkeit und Konzentration, psychomotorische Geschwindigkeit, visuelle Fähigkeiten) konnten keine signifikanten Veränderungen gezeigt werden. Als Schlussfolgerung hielten die Autor*innen dieser Metaanalyse fest, dass eine STN-THS bei ausgewählten Patient*innen als ziemlich sicher in Bezug auf die kognitiven Nebenwirkungen einzustufen ist. Es wird allerdings betont, dass weitere Forschung bezüglich möglicher Risikofaktoren und Prädiktoren einer kognitiven Veränderung nach STN-THS notwendig ist(52).

Eine Kohortenstudie, bei der 105 Parkinson-Patient*innen mit STN-THS und eine Kontrollgruppe mit 40 Parkinson-Patient*innen, die sich noch nicht einer operativen Therapie unterziehen wollten, über einen Zeitraum von zwölf Monaten nach der Operation beobachtet wurden, befasste sich mit der Suche nach möglichen klinischen Prädiktoren kognitiver und psychosozialer Veränderungen nach einer STN-THS bei Patient*innen mit dem iPS. Bei 36% der mit einer STN-THS therapierten Patient*innen wurde im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine Verschlechterung der Kognition festgestellt. Die subjektiv empfundene Lebensqualität konnte allerdings bei 32% der Patient*innen durch die STN-THS verbessert werden.

Die Autor*innen kamen zu dem Ergebnis, dass ein geringeres präoperatives Ansprechen auf eine Medikation mit L-Dopa, eine eingeschränkte präoperative Aufmerksamkeitsfähigkeit und ein höheres Alter mit einem schlechteren kognitiven und psychosozialen Outcome nach der THS einhergehen(53). Diese Schlussfolgerung steht im Einklang mit den an der Charité – Universitätsmedizin Berlin etablierten Kontraindikationen für eine THS (siehe 2.5).

Bei einer weiteren Studie wurden die Symptome von Parkinson-Patient*innen nach einer THS mit einer Patientengruppe verglichen, die bestmöglich mit Parkinson-Medikamenten behandelt wurde. Die Ergebnisse legen nahe, dass Parkinson-Patient*innen am meisten in den Bereichen mentale Gesundheit, depressive Symptome und physische Gesundheit von einer THS profitieren. Die Bereiche Aktivitäten des alltäglichen Lebens und subjektive Gedächtnisfunktionen blieben im Vergleich zu der medikamentös behandelten Patientengruppe eher konstant(54). Die Autor*innen des genannten Papers betonen ebenfalls, dass weitere Forschung nach prädiktiven Markern für die Symptomentwicklung von Parkinson-Patient*innen notwendig ist, um sich in individuellen Krankheitsfällen für die bestmögliche Therapieoption entscheiden zu können(54).

2.4.3 Aktuelle Forschung bezüglich der Kognition bei Parkinson-Patient*innen im Zusammenhang mit bestimmten Hirnvolumina

Bereits 1983 wurde eine Studie veröffentlicht, bei der histologische Schnitte des Gehirns von 58 Patient*innen mit einer AD, dem Parkinson-Syndrom oder dem Korsakoff-Syndrom und von 14 gesunden Kontrollproband*innen untersucht wurden. In dieser Patientenkohorte konnte gezeigt werden, dass der cholinerge NBM bei den Parkinson-Patient*innen im Vergleich zu der Kontrollgruppe aus 77% weniger Neuronen bestand, bei den Alzheimer-Patient*innen war die Neuronenzahl des NBMs um 70% reduziert(55).

Eine neuropathologische Untersuchung an 32 Patient*innen mit dem iPS konnte zeigen, dass der NBM bei Parkinson-Patient*innen in fortgeschrittenen Stadien und besonders in Fällen mit einer PD-D atrophiert ist. Es wird beschrieben, dass diese Atrophie mit einer Verminderung der kortikalen cholinergen Acetyltransferase einhergeht(56). Bei einer weiteren Studie wird hinzugefügt, dass eine Korrelation zwischen der Reduktion der kortikalen cholinergen Acetyltransferase und dem Ausmaß der kognitiven Einschränkungen bei Patient*innen mit dem iPS besteht(57).

Ein Zusammenhang zwischen dem Volumen des NBMs und den kognitiven Veränderungen bei Parkinson-Patient*innen wurde auch in aktuelleren Studien untersucht. Die Auswertung der Daten von 168 de-novo Parkinson-Patient*innen zeigte, dass ein geringeres Volumen des NBMs als prädiktiver Marker für die frühe Entwicklung von klinischen Störungen im Bereich der Gedächtnisfunktionen und des semantischen Sprachflusses bei Patient*innen mit der de-novo Diagnose Parkinson-Syndrom verwendet werden kann. Patient*innen mit einem geringeren NBM-Volumen wiesen im Vergleich zu einem ermittelten Durchschnitt ein ungefähr 3,5-fach erhöhtes Risiko auf, innerhalb von bis zu fünf Jahren eine PD-MCI zu entwickeln(3).

Der Zusammenhang zwischen dem Volumen des NBMs und den kognitiven Symptomen bei Parkinson-Patient*innen wurde in einer weiteren Studie bestätigt. Es wurden 228 neu diagnostizierte und 125 in ihrer Erkrankung fortgeschrittene Parkinson-Patient*innen eingeschlossen. Zusätzlich wurden 101 gesunde Kontrollproband*innen untersucht. Es konnte mit einer hohen Signifikanz gezeigt

werden, dass sowohl bei de-novo als auch bei langjährig erkrankten Parkinson-Patient*innen ein größeres Volumen des NBMs mit besseren Ergebnissen bei unterschiedlichen kognitiven Tests assoziiert ist. Bei der gesunden Kontrollgruppe wurde keine Korrelation zwischen dem NBM-Volumen und den kognitiven Scores festgestellt. Es konnte deutlich gezeigt werden, dass speziell bei Parkinson-Patient*innen ein geringes Volumen des NBMs mit einer beeinträchtigten globalen Kognition, verminderter Aufmerksamkeit und einer Störung der visuell-räumlichen Funktionen einhergeht(58).

In manchen Studien wurde ein Zusammenhang sowohl des NBMs als auch des gesamten BFs (Ch 1-4) mit den Symptomen des Parkinson-Syndroms untersucht.

Eine aktuelle Studie hat mittels funktioneller MRT-Bilder (fMRT) die Integrität des BFs bei 52 Parkinson-Patient*innen ohne PD-D, 20 von ihnen wiesen PD-MCI auf und 32 der Patient*innen zeigten keine kognitiven Defizite, und 25 altersadaptierten gesunden Kontrollproband*innen untersucht. Die Analysen der Hirnregionen Ch 1-2 und Ch 3-4 ergaben bei den Parkinson-Patient*innen einen Verlust der strukturellen Integrität im gesamten BF, schon bevor es zu der Entwicklung einer PD-D kam und in den meisten Fällen auch ohne ein feststellbares PD-MCI. Speziell korreliert in dieser Studie ein Verlust der strukturellen Integrität in den Nuclei Ch 1-2 mit einem schlechteren Ergebnis bei kognitiven Tests zur Überprüfung der Gedächtnisleistung. Bei der Analyse der strukturellen Integrität der Nuclei Ch 3-4 wurde eine Korrelation mit Testergebnissen bezüglich der globalen Kognition und der Exekutivfunktionen gefunden(36).

Eine weitere aktuelle Studie befasste sich mit dem Volumen des NBMs bei 56 Patient*innen mit dem Parkinson-Syndrom und kam zu dem Ergebnis, dass das NBM-Volumen signifikant sowohl mit den motorischen als auch den nicht-motorischen Symptomen des Parkinson-Syndroms korreliert. Die Autor*innen bezeichneten eine Atrophie des BFs als „simple[n] [u]nd sensible[n] [M]arker“ (59) für ein schnelleres Fortschreiten des Parkinson-Syndroms(59).

3. Fragestellung und Zielsetzung

Die kognitiven Symptome nach einer STN-THS können bei den individuellen Patient*innen sehr unterschiedlich ausfallen. Doch gibt es vielleicht eine Möglichkeit einem*r potentiellen Patient*in für eine STN-THS schon vor der Operation Informationen darüber zu geben, wie sich diese Therapie auf seine/ihre kognitiven Fähigkeiten auswirken könnte?

Wie unter 2.5.3 beschrieben wurden bereits einige Forschungsergebnisse veröffentlicht, die nahelegen, dass das Volumen des NBMs oder des BFs mit den kognitiven Symptomen bei Parkinson-Patient*innen in einem Zusammenhang steht.

In dieser Dissertation soll untersucht werden, ob der genannte Zusammenhang auch bei Parkinson-Patient*innen nach der Therapie mit einer STN-THS festzustellen ist. Die konkrete Fragestellung lautet: Kann das Volumen des NBMs (Ch 4) als prädiktiver Marker für die kognitiven Veränderungen von Parkinson-Patient*innen nach einer STN-THS verwendet werden? Weisen auch die Volumina des gesamten BFs (Ch 1-4) und der Nuclei Ch 1-3 des BFs einen prädiktiven Wert bezüglich der kognitiven Entwicklung von Parkinson-Patient*innen nach einer STN-THS auf?

4. Material und Methoden

4.1 Eingeschlossene Patient*innen

Die in dieser Dissertation verwendeten Daten wurden retrospektiv aus stationären und ambulanten Patientenakten und aus der klinischen Datenbank der Charité – Universitätsmedizin Berlin gesammelt. Alle Patient*innen gaben ihr schriftliches Einverständnis und die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligte die Studie.

Unter den folgenden Voraussetzungen wurde ein*e Patient*in in die Analyse eingeschlossen: das idiopathische Parkinson-Syndrom muss die Grunderkrankung sein, es müssen die Daten des kognitiven Scores MMST oder DemTect kurz vor der

Operation und zwölf Monate nach der Operation vorhanden sein und es muss ein T1 MPRAGE MRT-Bild mit geeigneter Qualität (siehe 4.3) von einem Zeitpunkt vor der THS in der Datenbank SAP der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorliegen.

374 Datensätze von Patient*innen mit dem iPS wurden identifiziert, die potentiell bei der retrospektiven Analyse eingeschlossen werden können. Diese Patient*innen haben zwischen den Jahren 2000 und 2019 eine Implantation von Stimulationselektroden und eines IPGs an der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhalten.

Bei dem Großteil der Patient*innen wurden die Elektroden im STN beidseits implantiert. 16 von den 374 Patient*innen haben eine Stimulation im Nucleus ventralis intermedius thalami (Vim), 15 Patienten im GPi und 33 Patienten in der caudalen Zona incerta (cZI) erhalten. In dieser Dissertation wurden nur die Patient*innen mit einer Stimulationselektrode beidseits im STN eingeschlossen, um einen unterschiedlichen Stimulationsort als möglichen Störfaktor in der Analyse auszuschließen.

Zu jedem*r Patient*in wurde in den Arztbriefen und den auf der neurologischen Station ausgefüllten Evaluationsmappen nach kognitiven Scores wenige Monate vor der STN-THS und ein Jahr danach gesucht.

Zusätzlich musste ein präoperatives MRT-Bild vorhanden sein. Durch die unterschiedlichen MRT-Scanner und –Sequenzen sowie die variierende Qualität der MRT-Aufnahmen musste die Anzahl der einzuschließenden Patient*innen eingeschränkt werden. Vor dem Jahr 2014 hatten die MRT-Bilder eine geringere Bildqualität, sodass eine Vergleichbarkeit mit den neueren MRTs nicht gegeben war.

Patient*innen, bei denen weder ein MMST noch ein DemTect prä- und postoperativ dokumentiert wurde, mussten ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen werden. Schließlich konnte eine Kohorte von 55 Patient*innen, die die oben beschriebenen Voraussetzungen erfüllen, in die Analyse eingeschlossen werden.

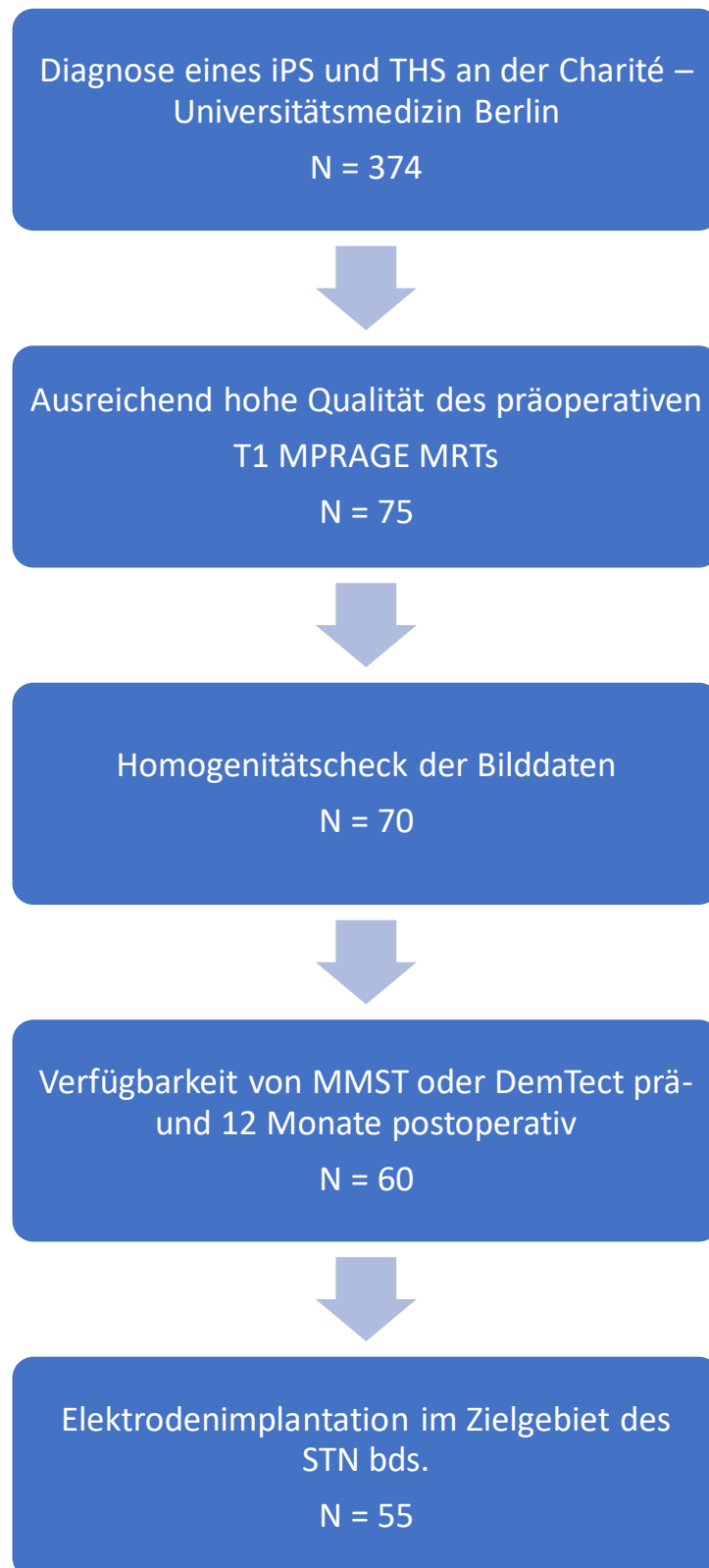


Abbildung 2: Selektionskriterien der Patientenkohorte

Zusätzlich zu den kognitiven und klinischen Scores, subjektiv von den Patient*innen ausgefüllten Fragebögen, den Operationsdaten und den MRT-Bildern wurden folgende Daten von den Patient*innen gesammelt: Geburtsdatum, Geschlecht, IPG-Typ, Beginn der Symptome, Dominanztyp, Seitendominanz, Beginn der Therapie, Grund für die THS, Medikation und L-Dopa-Äquivalenzdosis (LED) vor und zwölf Monate nach der Operation, Nebenwirkungen der Stimulation und die neuropsychologische Einschätzung von einem*r spezialisierten Psycholog*in.

4.2 Klinische Beurteilung der Parkinson-Patient*innen

Die kognitive Entwicklung der eingeschlossenen Parkinson-Patient*innen wurde unter Verwendung der auf der neurologischen Station der Charité – Universitätsmedizin Berlin präoperativ und ein Jahr postoperativ erhobenen Beurteilungsbögen MMST und DemTect dokumentiert. Bei mehreren vorhandenen Testdaten wurde der MMST priorisiert (n=49). Nur falls dieser nicht vorhanden war wurde der DemTect verwendet (n=6). Um trotz unterschiedlicher maximal zu erreichender Punktwerte des MMSTs und des DemTects eine Vergleichbarkeit der kognitiven Scores herzustellen, wurde die prozentuale Veränderung der jeweils erreichten Ergebnisse analysiert.

Die beiden globalen kognitiven Screeningtests werden an dieser Stelle kurz vorgestellt.

Der MMST wurde 1975 von Folstein et al. als einfacher, standardisierter Screeningtest zur Bewertung des kognitiven Zustands von geriatrischen Patient*innen im klinischen Alltag veröffentlicht(43). Seitdem wurde der Test in zahlreiche Sprachen übersetzt und findet heutzutage globale Anwendung als Standardtest zur neuropsychologischen Evaluation von Demenz, MCI und AD(60, 61).

Die Durchführung des Tests dauert ungefähr fünf bis zehn Minuten und er ist in elf Unterpunkte gegliedert. In der ersten Hälfte des Tests muss der*ie Patient*in verbal Fragen bezüglich der Orientierung, des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit beantworten. In dem zweiten Teil muss der*ie Patient*in lesen und schreiben, wobei

seine/ihre Fähigkeiten verbalen und geschriebenen Aufforderungen zu folgen, einen Satz zu schreiben und ein Polygon abzuzeichnen überprüft werden.

Bei diesen Aufgaben können maximal 30 Punkte erreicht werden. In der Regel wird bei Werten zwischen 25 und 30 Punkten von einer normalen kognitiven Leistungsfähigkeit ausgegangen. Ein Ergebnis zwischen 21 und 24 Punkten wird als leichte, 10 bis 20 Punkte als moderate und weniger als 10 Punkte werden als schwere kognitive Einschränkung eingestuft(61).

Der MMST wurde bereits in zahlreichen Studien validiert(61). So kam zum Beispiel eine griechische Studie mit 151 eingeschlossenen Patient*innen zum dem Ergebnis, dass ein Punktwert von 23/24 im MMST mit einer Sensitivität von 90,80 und einer Spezifität von 90,62 als valider Grenzwert für die Feststellung von kognitiven Defiziten genutzt werden kann(62).

Der deutschsprachige DemTect wurde im Jahr 2000 von Kalbe, Kessler und Calabrese mit dem Ziel entwickelt, einen hoch-sensitiven psychometrischen Test zur frühen Diagnose von kognitiven Einschränkungen oder einer Demenz zur Verfügung zu stellen(7).

Der Test kann in acht bis zehn Minuten durchgeführt werden. Er besteht aus fünf Aufgaben, die sich auf unterschiedliche kognitive Leistungsbereiche beziehen: Liste von zwei Mal zehn Worten erinnern, Zahlen in Worte umwandeln und umgekehrt, möglichst viele Begriffe aufzählen, die man in einem Supermarkt kaufen kann (semantische Wortflüssigkeit), Zahlenfolgen rückwärts wiederholen und erneute Abfrage von zehn Begriffen aus der Wortliste. Je Aufgabe werden entsprechende Punkte verteilt und mit Hilfe einer Umrechnungstabelle, die auf die Altersgruppen < 60 Jahre und \geq 60 Jahre genormt ist, zusammengerechnet.

Es können maximal 18 Punkte bei dem DemTect erreicht werden. Bei einem Ergebnis von 13 bis 18 Punkten wird von einer für die Altersgruppe adäquaten kognitiven Leistungsfähigkeit ausgegangen. Neun bis zwölf Punkte werden als MCI eingestuft und ab acht Punkten spricht man von einer Demenz(7).

Die Autor*innen des DemTects haben zu seiner Validierung eine Studie mit 97 Patient*innen mit MCI, 121 Patient*innen mit möglicher AD und 145 gesunden Kontrollproband*innen durchgeführt. Dabei konnte eine Sensitivität des DemTects von 80% für MCI und von 100% für eine AD festgestellt werden(7).

Auch speziell in Bezug auf kognitive Einschränkungen bei Parkinson-Patient*innen wurde von Kalbe et al. eine Untersuchung mit 14 Parkinson-Patient*innen und einer Kontrollgruppe (n=61) durchgeführt. Die Autor*innen dieser Studie beschreiben eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 97% für den DemTect als Screeningtest für PD-MCI oder PD-D(63).

Neben den beiden vorgestellten Tests zur Überprüfung der Kognition, welche zusammen mit den Hirnvolumina die Grundlage dieser Dissertation darstellen, wurden auch andere klinische Scores erhoben und deren Veränderung im Verlauf der operativen Therapie analysiert.

Bei der präoperativen neuropsychologischen Beurteilung wurden die Patient*innen von einem*r spezialisierten Psycholog*in auf mögliche Kontraindikationen für eine STN-THS im Sinne einer PD-D untersucht. Im Rahmen dessen wurden die kognitiven Fähigkeiten innerhalb der vier Domänen Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, sprachliche Fähigkeiten, visuelles und verbales Kurzzeit- und episodisches Gedächtnis und Exekutivfunktionen überprüft und dokumentiert.

Zusätzlich wurden die Alltagsfähigkeiten der Patient*innen mit der ADL-Skala und die Stimmung mit dem BDI-II prä- und ein Jahr postoperativ dokumentiert.

Der ADL ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zu der subjektiven Einschätzung der Patient*innen ihrer Alltagsfähigkeiten. Er besteht aus 25 Unterpunkten, die jeweils eine Aktivität des alltäglichen Lebens, wie zum Beispiel die Fähigkeit eine Teetasse zu halten oder eine Einkaufstasche zu tragen, beschreiben. Jeder Unterpunkt kann mit einem Wert zwischen eins (keine Schwierigkeiten beim Ausführen der genannten Tätigkeit) und vier (keine Möglichkeit die genannte Aktivität selbst auszuführen) beantwortet werden. Es kann ein Testergebnis zwischen 25 und 100 Punkten erreicht werden. Je höher die erreichte Punktzahl, desto stärker sind die subjektiv wahrgenommenen Einschränkungen des*r Patient*in im alltäglichen Leben(45). Die Reliabilität der ADL-Skala wurde nur mit einer reduzierten Version des ADL mit 20 Unterpunkten an Patient*innen mit der Diagnose Essentieller Tremor, Zervikale Dystonie oder Multiple Sklerose getestet. Ein Review fasst die Forschungsergebnisse zu diesem Thema zusammen: Es wurde die Korrelation des ADL mit Punktwerten in anderen Tests innerhalb derselben Kohorte überprüft

(Patient*innen mit Essentiellem Tremor oder Zervikaler Dystonie: Scores zur Beurteilung des Extremitätentremors ($r = 0.628$), Spiral-Scores (Beurteilung der Fähigkeit eine Spirale zu zeichnen) ($r = 0.659$), Scores zur Beurteilung der Handschrift ($r = 0.686$); Patient*innen mit Multipler Sklerose: Scores zur Beurteilung des posturalen Tremors der oberen Extremität ($r = 0.59$), Spiral-Scores ($r = 0.77$), Scores zu Beurteilung der Handschrift ($r = 0.76$)). Zusammenfassend wurden die Reliabilität und Validität des ADL als akzeptabel und die Sensitivität für Veränderungen als moderat eingestuft. Die Autor*innen des Reviews beschreiben, dass der ADL die Kriterien für einen zu empfehlenden Test zur Beurteilung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens erfüllt(64).

Der BDI-II ist ebenfalls ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Identifikation und Dokumentation des Schweregrades von depressiven Symptomen bei Patient*innen im Alter zwischen 13 und 80 Jahren. Er besteht aus 21 Unterpunkten, die die „wesentlichen und in den Diagnosesystemen als zentral erachteten Symptome (affektiv, motivational, kognitiv, somatisch, motorisch)“(65) abbilden sollen. Jeder Unterpunkt besteht aus einer Aussage, deren Zutreffen in Bezug auf die vergangenen zwei Wochen mit den Punkten null bis vier beantwortet werden kann. Es können zwischen null und 63 Punkten erreicht werden. Als Cut-Offs wurden von Beck et al. folgende Werte berechnet: Bei null bis 13 Punkten besteht keine oder nur eine minimale Depression, 14 – 19 Punkte lassen auf eine milde Depression, 20 – 28 Punkte auf eine moderate Depression und 29 – 63 Punkte auf eine schwere depressive Symptomatik schließen(66).

In einer klinischen Studie mit 403 Proband*innen wurden die Gütekriterien des BDI-II überprüft. Es wurde eine hohe interne Konsistenz des Fragebogens mit Cronbachs α -Koeffizient $\geq 0,84$ berechnet. Bei 23 gesunden Proband*innen wurde die Retest-Reliabilität in einem Abstand von drei Wochen überprüft und ergab eine Retest-Korrelation von $r = 0,78$ ($p < 0,001$). Zusätzlich zeigte sich eine hohe Korrelation mit den Ergebnissen anderer Selbstbeurteilungsfragebögen bezüglich einer Depression: Mit dem FDD-DSM-IV wurde unter Einbeziehung von 149 Proband*innen eine Korrelation $r = 0,72 - 0,89$ ($p < 0,001$) und mit dem PHQ-9 ($n = 52$) eine Korrelation $r = 0,74$ ($p < 0,001$) berechnet(67).

Schließlich wird die ebenfalls in dieser Dissertation einbezogene MDS-UPDRS I-IV kurz vorgestellt. Es handelt sich um eine weltweit verbreitete Ratingskala für die klinische Beurteilung des Parkinson-Syndroms. Diese ist in vier Untereinheiten aufgeteilt: Teil I beinhaltet Fragen zu den nicht-motorischen Symptomen im alltäglichen Leben, Teil II bezieht sich auf motorische Symptome im alltäglichen Leben, Teil III ist eine klinische Untersuchung der Motorik des*r Patient*in und in Teil IV werden die motorischen Komplikationen durch die Erkrankung abgefragt. Insgesamt gibt es 50 Unterpunkte, wobei jeweils auf einer Skala von null bis vier geantwortet wird (0 = normal, 1 = gering, 2 = mild, 3 = moderat, 4 = ausgeprägt)(46). Die MDS-UPDRS wurde in einer von der MDS unabhängigen klinischen Studie mit der spanischsprachigen Version unter Einschluss von 435 Parkinson-Patient*innen validiert. Die interne Konsistenz der MDS-UPDRS war für Teil I bis IV hoch mit Cronbachs α -Koeffizient zwischen 0,79 und 0,93. Die Retest-Reliabilität war innerhalb aller vier Teile hoch mit Werten zwischen 0,92 und 0,97. Die Korrelation der Ergebnisse der MDS-UPDRS mit anderen Tests mit vergleichbarer Fragestellung betrug durchgehend $r \geq 0.60$ ($p < 0,001$)(68).

4.3 Berechnung der L-Dopa-Äquivalenzdosis (LED)

Die Medikamentendosis zur symptomatischen Behandlung des Parkinson-Syndroms, mit der die jeweiligen Patient*innen präoperativ therapiert wurden, wurde als Kontrollvariable in die statistische Analyse dieser Dissertation aufgenommen. Neben L-Dopa, das den Goldstandard zur medikamentösen Therapie des Parkinson-Syndroms darstellt, gibt es zahlreiche weitere Wirkstoffgruppen zur Behandlung des Parkinson-Syndroms(69). Um eine Vergleichbarkeit der Patient*innen mit unterschiedlichen medikamentösen Parkinson-Therapien in klinischen Studien herstellen zu können, wurde die LED mit einem bestimmten Konversionsfaktor für das jeweilige Medikament in zahlreichen Studien eingeführt.

Im Jahr 2010 veröffentlichte die MDS ein systematisches Review mit dem Ziel, eine einheitliche Tabelle mit Konversionsfaktoren zur Berechnung der LED in klinischen Studien zur Verfügung zu stellen. Initial wurden 558 Artikel untersucht. Schließlich konnten 56 Studien aus den Jahren 1990 bis 2009 in die Analyse eingeschlossen

werden und es wurde eine Tabelle mit allen Konversionsfaktoren basierend auf diesen Studien erstellt(70).

In den im Jahr 2016 aktualisierten S3-Leitlinien „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Idiopathisches Parkinson-Syndrom“(71) stellt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie eine deutsche Version der LED-Konversionstabelle von Tomlinson et al., 2010 zur Verfügung.

Die folgende Tabelle wurde in dieser Dissertation zur Berechnung der LED verwendet.

Medikamentenklasse	Medikament	Einzel Dosen (mg/100 mg L-Dopa)
L-Dopa	L-Dopa (LD)	100
	Retardiertes L-Dopa	133
	Duodopa	90
COMT-Inhibitoren*	Entacapon	LD x 0,33
	Tolcapon	LD x 0,5
Dopaminagonisten (non-Ergot)	Pramipexol	1 mg Salz
	Ropinirol	5
	Rotigotin	3,3
	Piribedil	100
Dopaminagonisten (Ergot)	Lisurid	1
	Bromocriptin	10
	Pergolid	1
	Cabergolin	1,5
	DHEC	20
MAO-B Inhibitoren	Selegilin 10 mg (oral)	10
	Selegilin 1.25 mg (sublingual)	1,25
	Rasaglin	1
andere	Amantadin	100
	Apomorphin (Infusion oder Injektion)	10

*Um die Äquivalenzdosis von COMT Inhibitoren zu berechnen, wird die gesamte L-Dopa Dosis (inklusive retardiertem L-Dopa) mit dem entsprechenden Wert multipliziert. Für Stalevo wird für L-Dopa und den COMT-Inhibitor die Dosis separat berechnet. Im British National Formulary wird Selegilin 10 mg oral als äquivalent zu 1,25 mg sublingual angegeben.

Abbildung 3: Konversionstabelle zur Berechnung der LED, veröffentlicht von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in den „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Idiopathisches Parkinson-Syndrom“, Entwicklungsstufe: S3, Aktualisierung 2016(71)

4.4 MRT-Bildgebung

Für die Berechnung der Hirnvolumina wurden präoperative MRT-Bilder verwendet, die vor dem Eingriff mit einem 1,5 oder 3 T Siemens oder Philips Scanner erstellt wurden. Präoperativ wird routinemäßig ein MRT durchgeführt, um die stereotaktische Navigation der Elektrodenimplantation unter Berücksichtigung des Verlaufs von kleinen Blutgefäßen planen zu können.

Zuerst wurde die jeweilige MPRAGE (3D magnetization prepared rapid gradient echo) Sequenz (130 bis 208 Bilder, 0,9 oder 1mm Dicke) von T1-gewichteten MRTs mit Kontrastmittel im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) heruntergeladen. Die MRT-Bilder wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt: Das Erstellungsdatum sollte möglichst kurz vor dem Datum der THS liegen und die MPRAGE-Sequenz sollte ausreichend viele Bilder beinhalten. Um die Bilder mit dem Programm MATLAB (2019a, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts;

https://de.mathworks.com/products/matlab.html?s_tid=hp_products_matlab, letzter Zugriff: 03.06.2021, 14:00) und den Toolboxes SPM12

(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>, letzter Zugriff: 03.06.2021, 13:00), CAT12

(<http://141.35.69.218/cat>, letzter Zugriff: 03.06.2021, 13:05) und Anatomy Version

2.2b (https://www.fz-juelich.de/SharedDocs/Downloads/INM/INM-1/DE/Toolbox/Toolbox_22b.html?nn=534496, letzter Zugriff: 03.06.2021, 13:10)

weiter bearbeiten zu können, wurden die DICOM-Formate mit dem Programm MRICron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>, letzter Zugriff: 03.02.2021, 10:00) in NIfTI-Formate (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) umgewandelt.

Mit dem Programm MANGO (<http://ric.uthscsa.edu/mango/mango.html>, letzter Zugriff: 03.02.2021, 14:00) konnten die MRTs angeschaut werden und ein visueller Qualitätscheck nach den Kriterien Bildschärfe und Vollständigkeit wurde durchgeführt.

Die T1-gewichteten MPRAGE-Sequenzen wurden mit der Toolbox CAT12 in die graue Hirnsubstanz (mwp1) und die weiße Hirnsubstanz (mwp2) segmentiert.

Im nächsten Schritt fand ein Smoothing der segmentierten mwp1-Sequenzen statt.

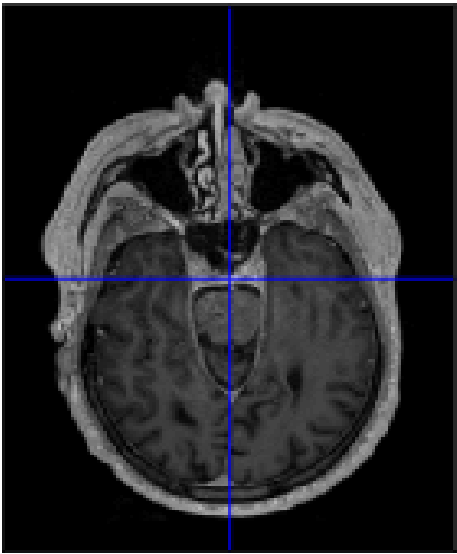


Abbildung 4: T1 MPRAGE mit KM

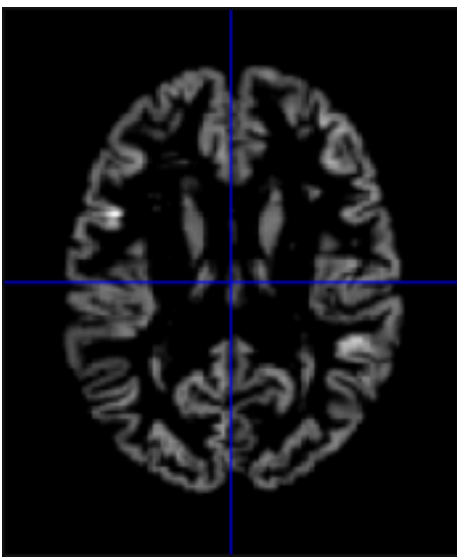


Abbildung 5: Graue Hirnsubstanz

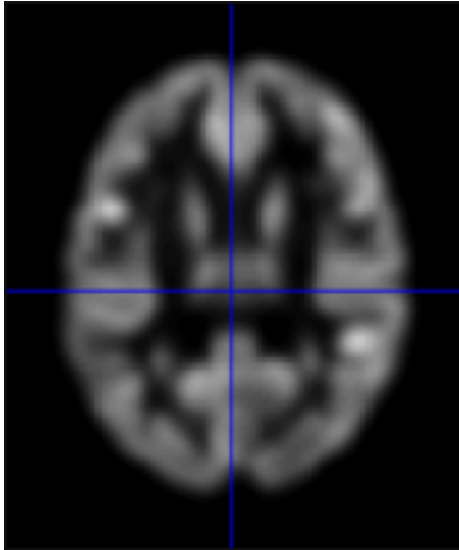


Abbildung 6: Graue Hirnschicht nach dem Smoothing

Zusätzlich wurde mit den segmentierten Bildern der grauen Hirnschicht ein Homogenitätscheck unter Verwendung der Toolbox CAT12 durchgeführt, der einen Qualitätsvergleich aller eingeschlossenen MRT-Bilder ermöglichte.

Das Gesamthirnvolumen (TIV) wurde ebenfalls aus der grauen Hirnschicht mit der Toolbox CAT12 berechnet.

4.5 Berechnung des Volumens der Region des Interesses (ROI)

Das Volumen des BF wurde mit Voxel-basierter Morphometrie (VBM) unter Verwendung der SPM Anatomy Toolbox (Version 2.2b) innerhalb des Programms MATLAB (Version 2019a) berechnet. Es wurde in der linken und rechten Gehirnhälfte jeweils das Volumen der Nuclei Ch 1-3 und des NBMs (Ch 4) anhand des Atlas von Zaborszky et al.(5) bestimmt.

4.6 Statistische Analyse

Die Daten wurden zuerst mit dem Programm IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) analysiert.

Die klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patient*innen werden mit dem Mittelwert, der Standardabweichung und der Spannweite angegeben.

Bei der Analyse der klinischen Testergebnisse wurde zuerst ein Test nach Kolmogorov-Smirnov durchgeführt, wobei deren Normalverteilung gezeigt wurde. Im Anschluss wurde ein t-Test für gepaarte Stichproben mit den klinischen Scores MDS-UPDRS I bis IV, ADL, BDI-II, MMST und DemTect und der LED durchgeführt, um die Veränderung dieser Daten prä- und ein Jahr postoperativ darzustellen. Neben der kognitiven Entwicklung im Verlauf der Therapie wurden somit auch die motorische Entwicklung und der Einfluss der Therapie auf die Aktivitäten des täglichen Lebens, die subjektiv wahrgenommene Stimmung und den Medikamentenbedarf untersucht.

Im nächsten Schritt wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson mit den in der Hauptanalyse dieser Dissertation genutzten kognitiven Scores MMST und DemTect durchgeführt. Es wurde jeweils die Korrelation der prä- und postoperativen Werte mit der prozentualen Veränderung der Testergebnisse ein Jahr nach der STN-THS überprüft.

Neben der Beurteilung der Kognition stellen die Hirnvolumina der ROIs den zweiten Grundbaustein der statistischen Analyse dieser Dissertation dar. Die Hirnvolumina der Patientenkohorte werden ebenfalls mit dem Mittelwert, der Standardabweichung und der Spannweite angegeben. Im Folgenden wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson der drei ROIs mit dem TIV durchgeführt und graphisch in einem Punktdiagramm dargestellt.

Schließlich wurde der Zusammenhang zwischen den ROIs und der prozentualen Veränderung der kognitiven Scores analysiert. Zu diesem Zweck wurde die Korrelation nach Pearson zwischen dem Volumen des NBMs (Ch 4), der Nuclei Ch 1-3 und des gesamten BFs (Ch 1-4) und der prozentualen Veränderung der kognitiven Scores (MMST oder DemTect) von prä- zu einem Jahr postoperativ untersucht und graphisch in Punktdiagrammen für die jeweilige ROI dargestellt.

Anschließend wurden die Volumina der unterschiedlichen Nuclei des BFs (Ch 4, Ch 1-3 und Ch 1-4) auf ihren Wert als Prädiktoren der kognitiven Entwicklung von Patient*innen mit dem iPS nach einer STN-THS untersucht. Es wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse mit den Kovariablen TIV und präoperative LED durchgeführt.

Die Hypothese wurde sowohl bei der Korrelations- als auch bei der Regressionsanalyse ab dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ angenommen.

Das TIV wurde als Kovariable verwendet, da das Volumen des BFs und seiner Nuclei stark von diesem abhängig ist (siehe auch 5.5.1).

Zusätzlich wurde die präoperative LED eingeschlossen, um den Medikamentenbedarf und damit die Krankheitsschwere präoperativ zu berücksichtigen.

5. Ergebnisse

5.1 Charakteristika der Kohorte

55 Patient*innen erfüllten die Einschlusskriterien dieser Studie (siehe 4.1 Eingeschlossene Patient*innen) und wurden somit in die statistische Analyse aufgenommen. Die Patientenkohorte bestand aus 39 Männern und 16 Frauen. Das durchschnittliche Alter bei der Operation lag bei $61,4 \pm 7,5$ Jahren (41-73 Jahre) und die Krankheitsdauer vor der STN-THS betrug $10,8 \pm 4,7$ Jahre (2-22 Jahre).

In dieser Studie wurden 21 Patient*innen mit dem Äquivalenztyp, 20 Patient*innen mit dem akinetisch-rigiden und 14 Patient*innen mit dem tremordominanten Parkinson-Typ eingeschlossen.

Alle eingeschlossenen Patient*innen wurden in dem Zeitraum von April 2014 bis Dezember 2018 operiert. Die Zeit zwischen der präoperativen Untersuchung mit der Erhebung der verschiedenen Scores und dem 12-Monats-Follow-up lag bei $14,9 \pm 2,8$ Monaten (6-23 Monate) und die Zeit zwischen der STN-THS und dem 12-Monats-Follow-up betrug $12,3 \pm 1,9$ Monate (4-19 Monate).

Bei der präoperativen neuropsychologischen Untersuchung wurden alle Patient*innen unter anderem auf ihre Kognition untersucht und es wurde

dokumentiert, wie viele kognitive Domänen von einer Einschränkung betroffen waren. Bei 19 Patient*innen wurde keine kognitive Einschränkung festgestellt, 13 Patient*innen zeigten Einschränkungen in einer kognitiven Domäne, bei 13 Patient*innen waren zwei Domänen von Einschränkungen betroffen, bei fünf Patient*innen waren drei Domänen betroffen und weitere fünf Patient*innen zeigten Einschränkungen in allen vier getesteten kognitiven Domänen.

5.2 Vergleich verschiedener Scores bezüglich der Motorik, der Aktivitäten des alltäglichen Lebens und der Stimmung und der Medikamentendosis präoperativ und ein Jahr postoperativ

Tabelle 1: Vergleich der klinischen Daten präoperativ und ein Jahr postoperativ

	präoperativ	1 Jahr postoperativ	p (t-Test für gepaarte Stichproben)
MDS-UPDRS I	8,8 ± 6,6	8,2 ± 5,5	0,542
MDS-UPDRS II	14,1 ± 7,8	11,0 ± 7,0	0,001**
MDS-UPDRS III	Med OFF 44,2 ± 14,4	Med OFF Stim ON 25,0 ± 12,7	<0,001**
MDS-UPDRS III	Med ON 23,1 ± 12,0	Med ON Stim ON 18,3 ± 11,5	0,006*
MDS-UPDRS IV	8.8 ± 5.9	4.1 ± 4.5	0.001**
LED	1242 ± 542	512 ± 326	< 0.001**
ADL	17.5 ±13.3	11.9 ± 10.9	< 0.001**
BDI-II	11.4 ± 6.5	9.6 ± 6.1	0.021*

Tabelle eins lässt sich entnehmen, dass einige Symptome der Patient*innen nach der STN-THS signifikant verbessert werden konnten. Die Punktwerte im MDS-UPDRS III, die zur Bewertung der Motorik herangezogen wurden, konnten im medikamentösen OFF-Zustand fast um die Hälfte reduziert werden. Je niedriger das Testergebnis bei dem MDS-UPDRS III ist, desto besser sind die motorischen Fähigkeiten des*r Patient*in.

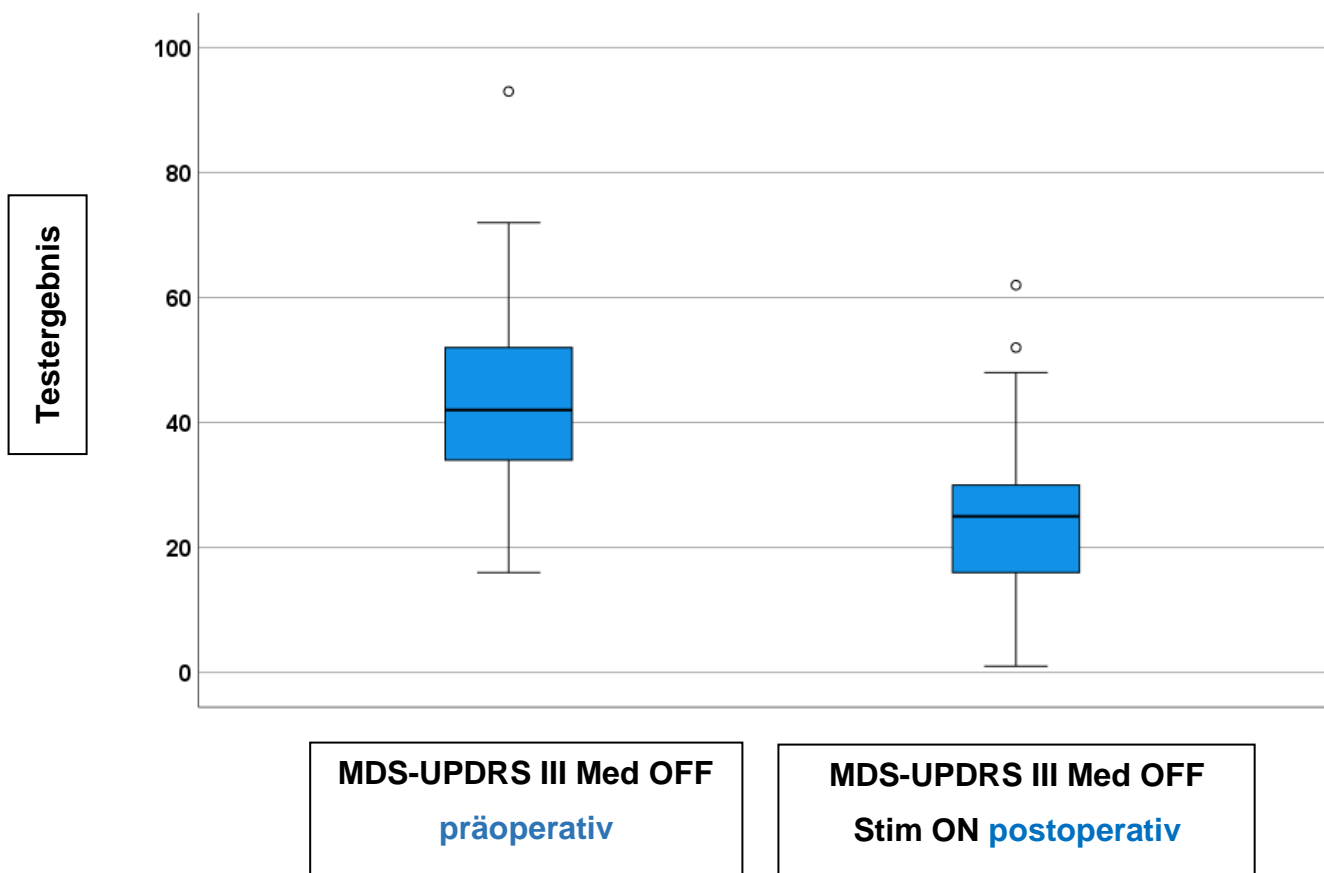


Abbildung 7: Vergleich des prä- und postoperativen Ergebnisses des MDS-UPDRS III Med OFF der Patientenkohorte

Auch unter Medikation zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Motorik (MDS-UPDRS III Med ON) im Vergleich zu den präoperativen Testergebnissen im motorischen Teil des MDS-UPDRS Med ON.

Eine ähnlich signifikante Verbesserung konnte bezüglich der Aktivitäten des alltäglichen Lebens festgestellt werden (MDS-UPDRS II, ADL).

Auch depressive Symptome haben sich signifikant nach der STN-THS verbessert (BDI-II).

Zusätzlich wurde die Medikamentendosis (LED) prä- und postoperativ verglichen und eine signifikante Reduktion der benötigten Medikation auf durchschnittlich weniger als die Hälfte wurde in der betrachteten Kohorte dokumentiert.

Unter den erhobenen klinischen Scores zeigte nur der MDS-UPDRS I, welcher sich auf die Kognition, das Verhalten und die Stimmung bezieht, keine signifikante Veränderung ein Jahr nach der Operation.

5.3 Vergleich der kognitiven Scores präoperativ und ein Jahr postoperativ

Tabelle 2: Vergleich der kognitiven Scores präoperativ und ein Jahr postoperativ

	präoperativ	1 Jahr postoperativ	p (t-Test für gepaarte Stichproben)
MMST	29.0 ± 1.2	28.8 ± 1.8	0.247
DemTect	14.3 ± 2.8	15.2 ± 2.5	0.037*

Der MMST blieb ein Jahr nach der STN-THS im Vergleich zu vor der Operation konstant. Bei Betrachtung des DemTects war eine signifikante, allerdings nur geringe Verbesserung um einen Punkt (bei maximal zu erreichenden 18 Punkten) zu beobachten. Zusammenfassend war in dieser Kohorte eine durchschnittliche Konstanz der kognitiven Fähigkeiten präoperativ im Vergleich zu einem Jahr nach STN-THS zu verzeichnen.

Bei Betrachtung der kognitiven Scoreveränderungen der einzelnen Patient*innen fiel allerdings auf, dass diese individuell sehr unterschiedlich sind. Die Spannweite der kognitiven Scoreveränderung ging von einer Verschlechterung um 20% bis zu einer Verbesserung um 50% ein Jahr nach der STN-THS. Während mit 24 Personen fast die Hälfte der Patient*innen keine Veränderung ihrer Kognition aufwiesen, haben sich 16 Patient*innen kognitiv verschlechtert und 15 Patient*innen kognitiv verbessert.

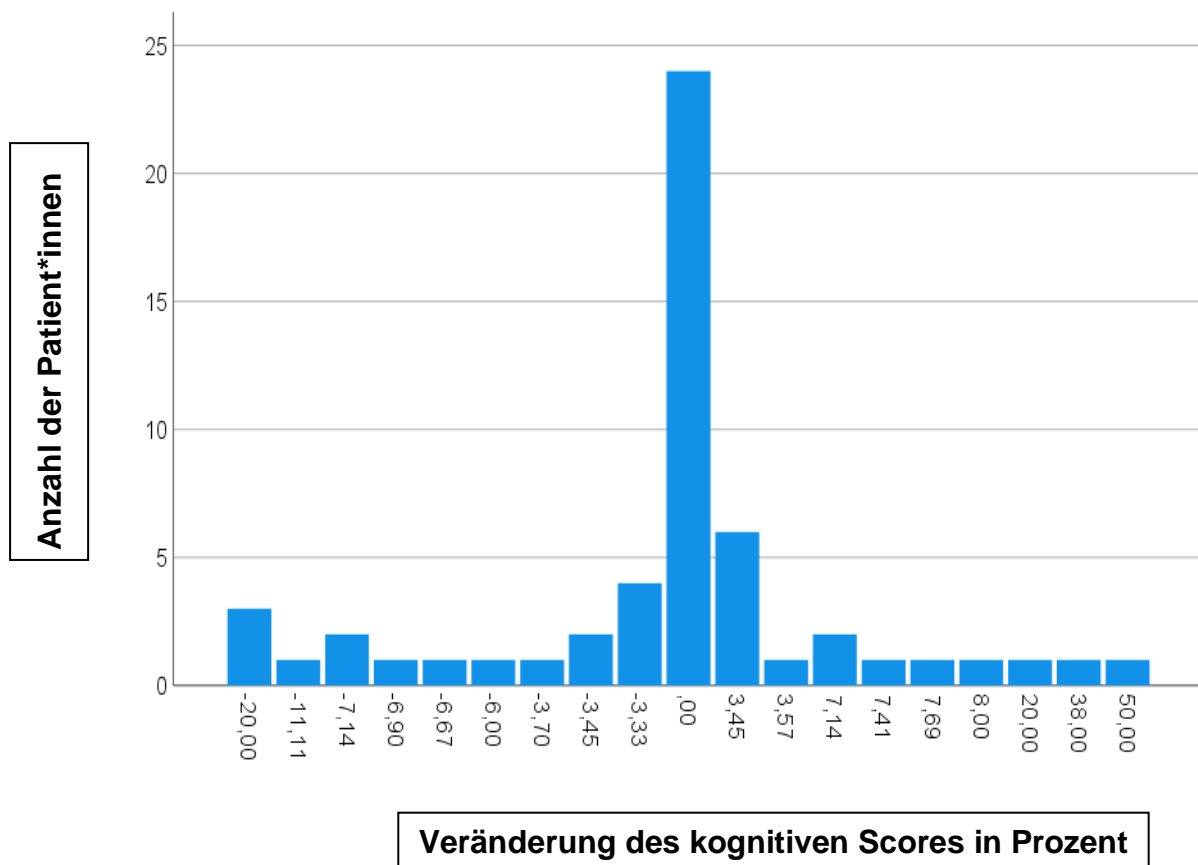


Abbildung 8: Übersicht der prozentualen Veränderung des kognitiven Scores prä- im Vergleich zu 12 Monaten postoperativ

5.4 Korrelation der kognitiven Scores: MMST und DemTect

Tabelle 3: Korrelation nach Pearson der kognitiven Scores

	präop. DemTect	postop. DemTect	DemTect Veränd. in %
präop. MMST	$r = 0,377^{**};$ $p = 0,007$		
postop. MMST		$r = 0,355^{*};$ $p = 0,018$	
MMST Veränd. in %			$r = 0,456^{**};$ $p = 0,004$

Es wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson mit den Testergebnissen der kognitiven Scores MMST und DemTect durchgeführt. Sowohl die präoperativen als auch die postoperativen Testergebnisse korrelierten signifikant. Auch die prozentuale Veränderung der kognitiven Scores, welche für die Hauptanalyse in dieser Dissertation genutzt wurde, zeigte eine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen des MMSTs und des DemTects.

5.5 Übersicht der Hirnvolumina

Tabelle 4: TIV und Volumina der ROIs

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
TIV in cm³	1386,08	133,03	1039,77	1716,35
Ch 1-3 in cm³	1,0395	0,1240	0,7986	1,3175
Ch 4/NBM in cm³	0,9397	0,1164	0,6974	1,3167
Ch 1-4 in cm³	1,9792	0,2304	1,5355	2,6342

In Tabelle vier sind die durchschnittlichen Volumina des TIVs und der verschiedenen Regionen des BFs in cm³ angegeben. Es wird deutlich, dass die individuellen Hirnvolumina sich in Bezug auf das TIV um bis zu 676 cm³ und in Bezug auf das BF um bis zu 1,1 cm³ unterscheiden. Um diesen individuellen Volumenunterschied zu berücksichtigen wird das TIV als Kovariable in die folgende statistische Analyse aufgenommen.

5.5.1 Korrelation des TIVs mit den verschiedenen ROIs

Tabelle 5: Korrelation des TIVs mit den ROIs

	TIV
Ch 1-3	$r = 0,387^{**}$, $p = 0,004$
Ch 4	$r = 0,423^{**}$, $p = 0,001$
Ch 1-4	$r = 0,422^{**}$, $p = 0,001$

Tabelle fünf ist zu entnehmen, dass in dieser Patientenkohorte eine signifikant positive Korrelation zwischen dem TIV und den Volumina der verschiedenen Kerne des BFs besteht. Diese Korrelation ist im Folgenden exemplarisch für den NBM dargestellt.

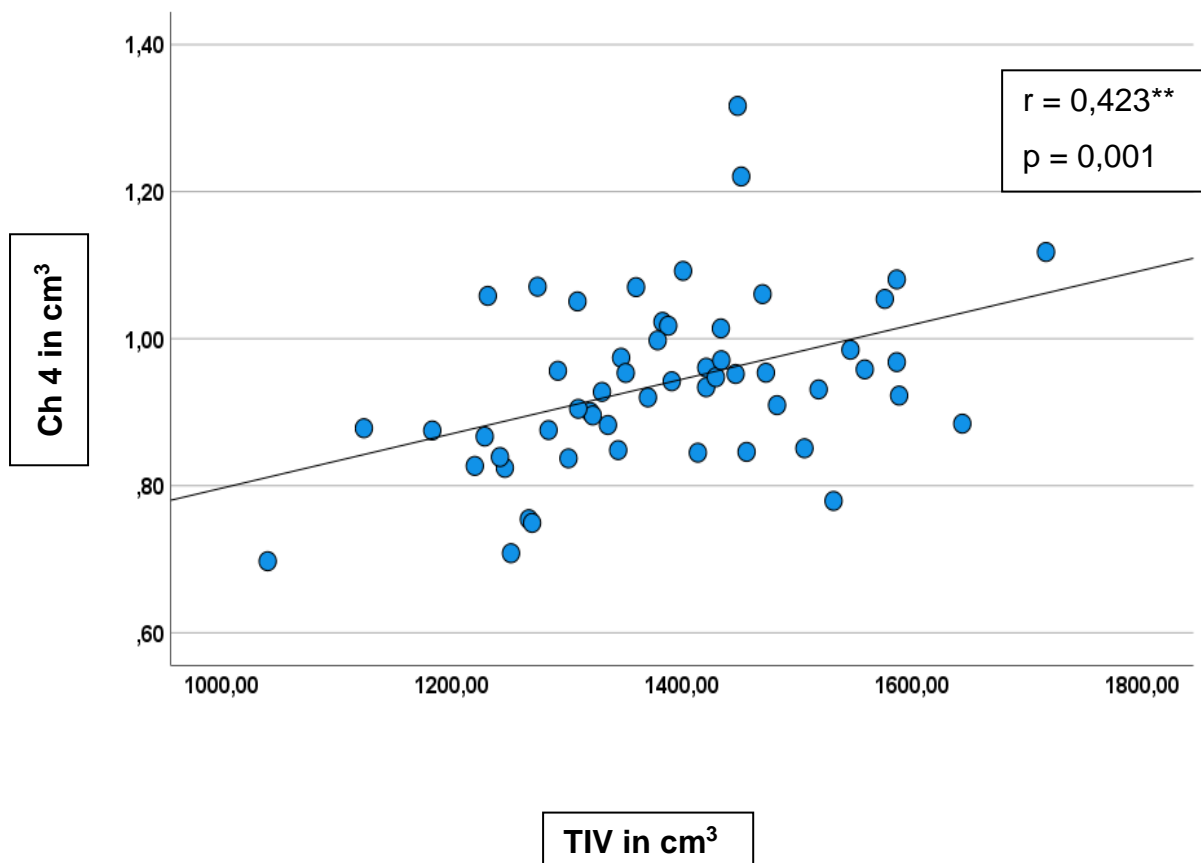


Abbildung 9: Korrelation nach Pearson des Volumens des NBMs mit dem TIV

5.6 Korrelationsanalyse der ROI mit der kognitiven Scoreveränderung

Es wurde eine bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson mit den Variablen kognitive Scoreveränderung in Prozent und Volumen der ROI in cm^3 durchgeführt. Hierbei zeigte sich für die Volumina der Kerne NBM, Ch 1-3 und Ch 1-4 jeweils eine signifikant positive Korrelation mit der prozentualen kognitiven Veränderung prä- zu einem Jahr postoperativ.

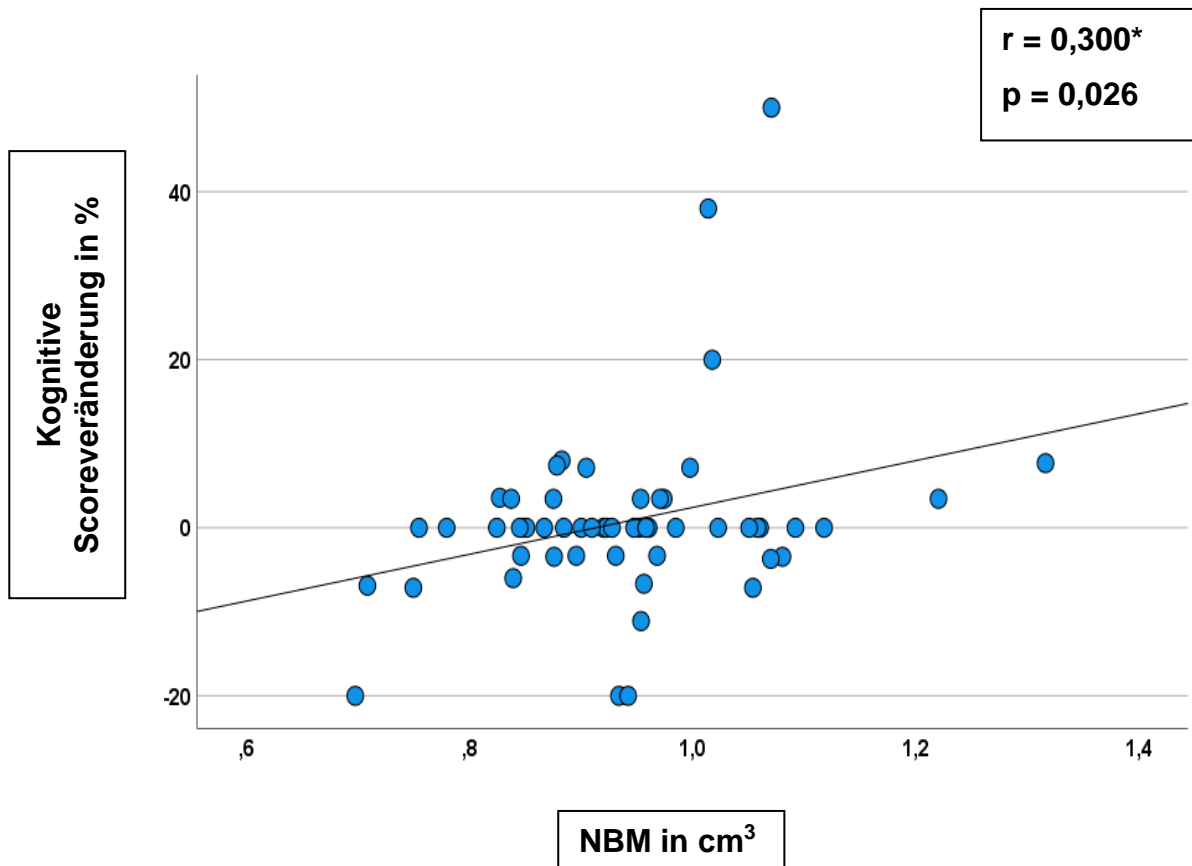


Abbildung 10: Korrelation nach Pearson zwischen dem Volumen des NBMs und der kognitiven Scoreveränderung in Prozent

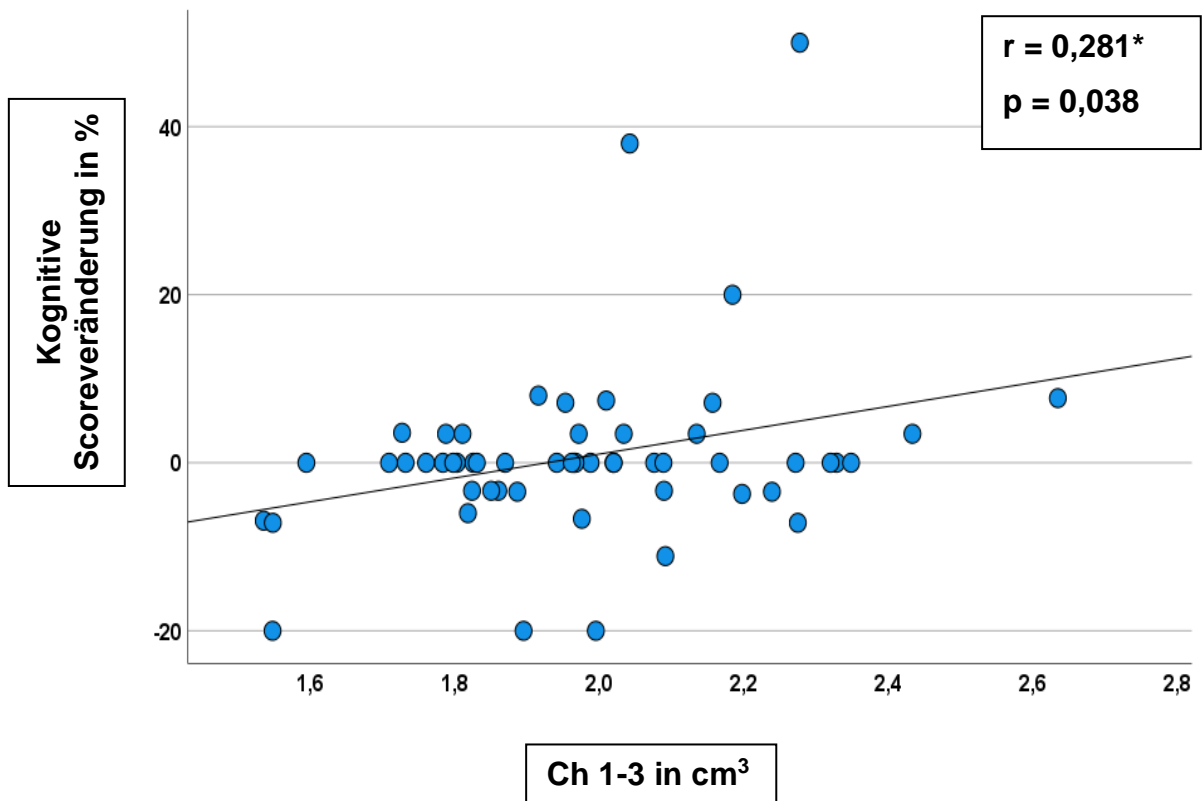


Abbildung 11: Korrelation nach Pearson zwischen dem Volumen der Kerne Ch 1-3 und der kognitiven Scoreveränderung in Prozent

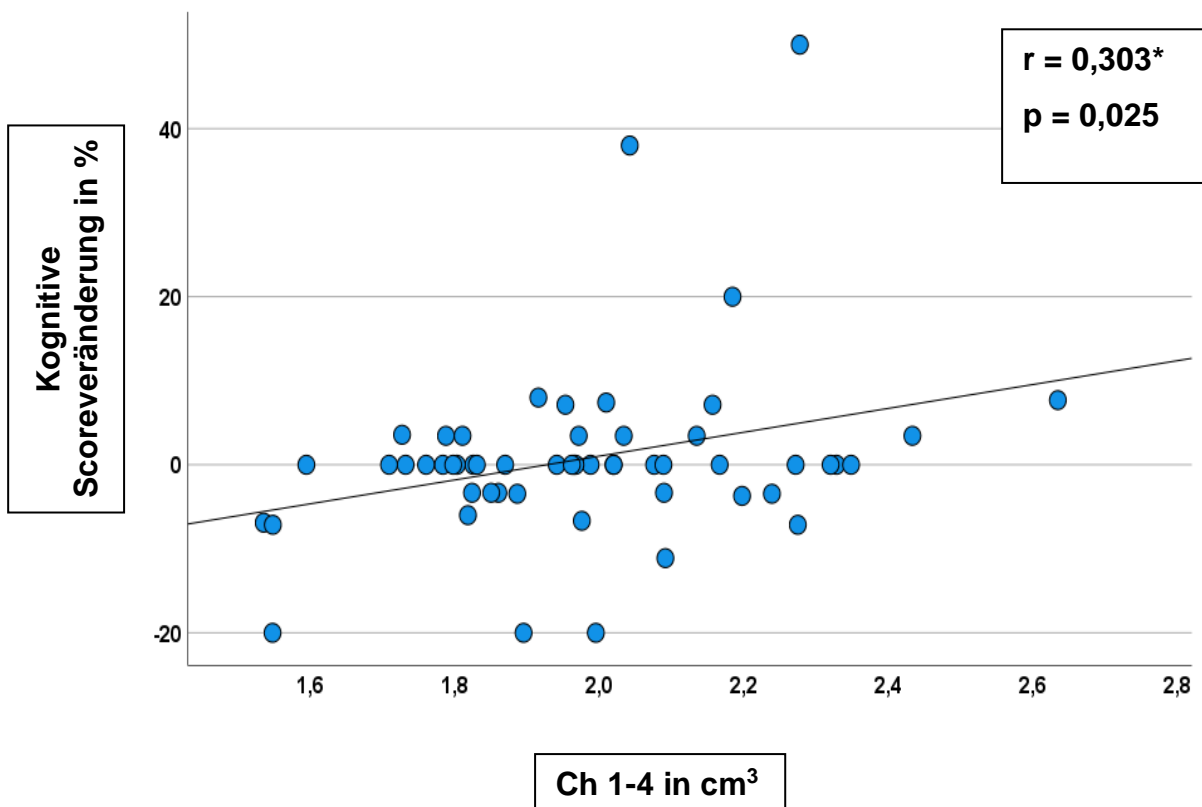


Abbildung 12: Korrelation nach Pearson zwischen dem Volumen der Kerne Ch 1-4 und der kognitiven Scoreveränderung in Prozent

Wie unter 5.5.1 beschrieben korrelierten die Volumina der einzelnen Nuclei mit dem TIV. Deshalb wurde im nächsten Schritt eine partielle Korrelationsanalyse nach Pearson kontrolliert für das TIV berechnet. Unter Einbezug dieser Kontrollvariable zeigte sich bei allen ROIs eine etwas stärkere Korrelation mit einem leicht niedrigeren p-Wert im Vergleich zu der bivariaten Korrelationsanalyse.

Tabelle 6: Korrelation nach Pearson zwischen der prozentualen kognitiven Scoreveränderung und den Volumina der ROIs kontrolliert für das TIV

	NBM	Ch 1-3	Ch 1-4
Kognitive Scoreveränderung in %	r = 0,343* p = 0,011	r = 0,315* p = 0,020	r = 0,346* p = 0,010

Schließlich wurde eine partielle Korrelationsanalyse nach Pearson korrigiert für das TIV und die präoperative LED durchgeführt, um die präoperative Krankheitsschwere gemessen an der benötigten Medikamentendosis als Kontrollvariable einzuschließen. Diese Analyse ergab sehr ähnliche Werte wie die Korrelationsanalyse nur mit dem TIV als Kontrollvariable.

Tabelle 7: Korrelation nach Pearson zwischen der kognitiven Scoreveränderung und den Volumina der ROIs kontrolliert für das TIV und die präoperative LED

	NBM	Ch 1-3	Ch 1-4
Kognitive Scoreveränderung in %	r = 0,327* p = 0,017	r = 0,314* p = 0,022	r = 0,337* p = 0,014

5.7 Lineare Regressionsanalyse

Es wurde eine lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable kognitive Scoreveränderung in Prozent durchgeführt. Die getesteten Prädiktoren NBM-Volumen, TIV und präoperative LED konnten statistisch signifikant das kognitive Outcome der Patient*innen nach einer STN-THS voraussagen ($p = 0,037^*$; $R^2 = 0,152$). Das Kriterium kognitives Outcome (in %) wurde durch die Variable NBM (in cm^3) signifikant beeinflusst (Nicht standardisierter Regressionskoeffizient $B = 32,86$; $p = 0,017^*$).

Tabelle 8: Lineare Regressionsanalyse mit dem NBM, TIV und präoperative LED als Kovariablen

	Nicht standardisierter Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Signifikanz
TIV	-0,017	0,012	0,143
präop. LED	0,004	0,003	0,159
Ch 4/NBM	32,861	13,310	0,017*

Zusätzlich wurde der prädiktive Wert der Volumina der Kerne Ch 1-3 des BFs für die kognitive Entwicklung nach der STN-THS bei Parkinson-Patient*innen untersucht. Die multiple lineare Regressionsanalyse mit der kognitiven Scoreveränderung als abhängige Variable und den Kovariablen Volumen der Nuclei Ch 1-3, TIV und präoperative LED war signifikant ($p = 0,046^*$; $R^2 = 0,144$). Das Volumen der Kerne Ch 1-3 beeinflusste die kognitive Entwicklung nach der STN-THS in dieser Patientenkohorte signifikant (Nicht standardisierter Regressionskoeffizient $B = 28,965$; $p = 0,022^*$).

Tabelle 9: Lineare Regressionsanalyse mit den Nuclei Ch 1-3, TIV und präoperative LED als Kovariablen

	Nicht standardisierter Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Signifikanz
TIV	-0,016	0,012	0,172
präop. LED	0,004	0,003	0,110
Ch 1-3	28,965	12,261	0,022*

Schließlich wurde eine lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable kognitive Scoreveränderung in Prozent und dem Volumen des gesamten BF (Ch 1-4) als potentiellm Prädiktor der kognitiven Veränderung durchgeführt. Das TIV und die präoperative LED wurden auch in dieser Analyse als Kovariablen eingeschlossen.

Die Analyse war statistisch signifikant ($p = 0,031^*$ mit $R^2 = 0,158$). Die kognitive Entwicklung nach der STN-THS wurde durch das Volumen der Kerne Ch 1-4 signifikant beeinflusst (Nicht standardisierter Regressionskoeffizient $B = 17,044$; $p = 0,014^*$).

Tabelle 10: Lineare Regressionsanalyse mit den Nuclei Ch 1-4, TIV und präop. LED als Kovariablen

	Nicht standardisierter Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Signifikanz
TIV	-0,018	0,012	0,132
präop. LED	0,004	0,003	0,134
Ch 1-4	17,044	6,673	0,014*

6. Diskussion

In dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Volumen des NBMs und in etwas geringerem Maße den Volumina der anderen Nuclei des BFs und der kognitiven Veränderung von Patient*innen mit dem iPS nach der Therapie mit einer STN-THS besteht. Je größer die aus präoperativen MRT-Bildern berechneten Volumina der Nuclei des BFs waren, desto geringer war die kognitive Verschlechterung nach der STN-THS in der untersuchten Patientenkohorte. Folglich konnte die anfangs gestellte Hypothese bestätigt werden, dass besonders das Volumen des NBMs und unterstützend auch die Volumina der anderen Nuclei des BFs einen prognostischen Wert bezüglich der präoperativen Prädiktion der kognitiven Entwicklung von Parkinson-Patient*innen nach einer STN-THS aufweisen.

6.1 Limitationen

6.1.1 Retrospektiver Charakter der Studie

Es handelte sich um eine retrospektive Studie, die auf die Vollständigkeit bereits vorhandener Datenbanken angewiesen war. Diese Limitation zeigte sich zum Beispiel bei der Auswahl der MRTs zur Bestimmung der Hirnvolumina. Es mussten MRT-Bilder verwendet werden, die mit unterschiedlichen Scannern und in einer unterschiedlichen Schichtdicke erstellt wurden (siehe 4.3). Diese Limitation ließ sich allerdings durch den mit der MATLAB-Toolbox CAT 12 durchgeführten Homogenitätscheck, mit dem eine ähnlich hohe Qualität aller eingeschlossenen MRTs sichergestellt werden konnte, eingrenzen.

6.1.2 Auswahl und Unterschiede der Tests zur Erfassung der Kognition

Eine weitere Limitation betraf die Auswahl der Scores zur Evaluation der kognitiven Entwicklung der Patient*innen im Verlauf der Therapie mit einer STN-THS. Zur Einschätzung der prä- und postoperativen Kognition wurden unterschiedliche Tests

durchgeführt, wobei keiner der erhobenen kognitiven Scores bei allen Patient*innen einheitlich dokumentiert wurde. Schließlich wurden diejenigen Patient*innen in die Analyse eingeschlossen, von denen ein Testergebnis des MMSTs oder des DemTects prä- und ein Jahr postoperativ dokumentiert war. Die unterschiedliche maximal zu erreichende Punktzahl der beiden Tests wurde dadurch ausgeglichen, dass die prozentuale Veränderung der Testergebnisse innerhalb des Studienzeitraums betrachtet wurde (siehe 4.5).

Ein weiterer Unterschied der beiden kognitiven Tests lag darin, dass der DemTect im Gegensatz zum MMST für das Alter und das Bildungsniveau korrigiert ist(72).

Trotz dieser Tatsache zeigten die Testergebnisse des MMSTs und des DemTects sowohl prä- als auch postoperativ eine signifikant positive Korrelation (siehe 5.4).

Diese Daten unterstützten die Annahme, dass beide kognitiven Scores gleichwertig in die Analyse aufgenommen werden können.

Der MMST ist ein weltweit verbreitetes Screening-Tool für die Detektion von kognitiven Einschränkungen (siehe 2.3). Aktuelle Studien legen allerdings nahe, dass der DemTect besonders bei der Diagnose von PD-MCI eine höhere Sensitivität als der MMST aufweist. In einer Studie wurden der MMST und der DemTect im direkten Vergleich bei einer Patientenkohorte mit 41 kognitiv beeinträchtigten Patient*innen und 42 gesunden Kontrollproband*innen erhoben. Bei einem Cut-Off von 25 für MCI zeigte der MMST eine Spezifität von 100%, allerdings nur eine Sensitivität von 46,3%. Der DemTect erreichte mit einem Cut-Off von 13 für die Diagnose MCI eine Spezifität von 92,9% und mit 97,6% eine deutlich höhere Sensitivität als der MMST(73).

Auch in einer anderen Studie zeigte der DemTect im Vergleich zum MMST deutlich bessere Ergebnisse bei der Abgrenzung zwischen Patient*innen mit MCI und gesunden Proband*innen. Zur Detektion von leicht- bis mittelgradiger Demenz erreichte allerdings auch der MMST eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 100%(74).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei anderen veröffentlichten Studien(75, 76).

Zusammenfassend wurde beschrieben, dass der MMST im Gegensatz zum DemTect eine geringe Sensitivität für die Detektion von MCI aufweist, allerdings geeignet ist für die Detektion einer Demenz mit einer Sensitivität von 90,80% und einer Spezifität von 90,62% bei einem Cut-Off von 23/24(77).

In dieser Dissertation wurde der MMST zur Beurteilung der kognitiven Veränderung der Parkinson-Patient*innen verwendet, da dieser ein weltweit etablierter Test für die Einschätzung kognitiver Symptome ist und vielen Lesern bekannt sein könnte.

Zusätzlich wurden sechs Patient*innen mit dem in zahlreichen deutschen Studien validierten DemTect eingeschlossen. Dieser Test ist allerdings nur in deutschsprachigen Ländern verbreitet.

Bezüglich der vergleichsweise geringen Sensitivität des MMSTs bei einem Cut-Off von 25 für MCI ist hervorzuheben, dass den Cut-Off Werten der beiden Tests in der hier durchgeführten Analyse keine Bedeutung zukam. Es ging in dieser Dissertation nicht darum PD-MCI oder PD-D zu diagnostizieren, sondern darum eine Veränderung der kognitiven Fähigkeiten festzustellen, unabhängig von dem jeweiligen Cut-Off Bereich.

Die Tatsache, dass die kognitiven Scores von unterschiedlichen auf der neurologischen Station der Charité – Universitätsmedizin Berlin arbeitenden Ärzt*innen erhoben wurden, kann durch die genauen Vorgaben bei der Testdurchführung und eine damit einhergehende hohe Interrater-Reliabilität der beiden Tests vernachlässigt werden. In zwei Studien wurden die Interrater-Reliabilität des MMSTs mit Werten zwischen 0,82 und 0,91(78) und die Interrater-Reliabilität des DemTects mit 0,993(72) angegeben.

6.1.3 Charakteristika der Patientenkohorte – Geschlechterverteilung

Bei Betrachtung der Charakteristika der Patientenkohorte fällt auf, dass mehr als doppelt so viele Männer wie Frauen in die Analyse eingeschlossen wurden (m = 39, w = 16). Diese Tatsache lässt sich einerseits durch die unterschiedliche Inzidenz des Parkinson-Syndroms bei den Geschlechtern erklären. Zahlreiche Studien beschreiben ein häufigeres Auftreten des Parkinson-Syndroms bei Männern, wobei ein Geschlechterverhältnis Männer zu Frauen von 1,6(79) bis 1,9(80) angegeben wird.

Hinzu kommt, dass auch bei der Inanspruchnahme einer operativen Therapie zur Behandlung des Parkinson-Syndroms eine unterschiedliche Geschlechterverteilung

besteht. Bei einem Review wurden 145 klinische Paper aus den Jahren 1985 bis 1999 zu diesem Thema untersucht und es zeigte sich, dass 65% der Parkinson-Patient*innen mit einer operativen Therapie männlich und nur 35% weiblich waren. Die Autor*innen dieses Reviews schlugen unterschiedliche klinische Auswahlkriterien für die operative Therapie und eine unterschiedliche Haltung gegenüber operativen Eingriffen als mögliche Gründe für die Geschlechterverteilung vor(81).

Die genannten Daten legen nahe, dass der in dieser Dissertation auffallende Unterschied bei der Geschlechterverteilung auf der allgemeinen Inzidenz des Parkinson-Syndroms und zusätzlich auf einer häufiger bei Männern durchgeführten operativen Therapie beruht.

Um den Einfluss der Geschlechterverteilung als möglichen Störfaktor bei der statistischen Analyse zu minimieren, wurde das TIV als Kontrollvariable eingeschlossen. Die größere Bedeutung des TIVs gegenüber dem Geschlecht als potentiell Störfaktor bei der statistischen Analyse von VBM-Daten konnte in anderen Studien gezeigt werden (siehe 6.1.4).

6.1.4 Voxel-basierte Morphometrie zur Berechnung der Hirnvolumina - Auswahl der Kontrollvariablen

In dieser Dissertation wurde analog zu zahlreichen anderen wissenschaftlichen Studien, die sich mit der Analyse bestimmter Hirnvolumina bei neurologischen Erkrankungen befassen, VBM zur Berechnung der ROI-Volumina verwendet. Besonders bei der Untersuchung von Patientenkohorten mit dem Parkinson-Syndrom wurde VBM als eine etablierte Methode beschrieben(4, 82-85).

Uneinigkeit herrscht allerdings bezüglich der Auswahl möglicher Kontrollvariablen zur Minimierung von Störfaktoren bei der statistischen Analyse.

In anderen Studien bezüglich der GM-Volumina von Parkinson-Patient*innen wurden das Alter und das Vorkommen von axial-motorischen Symptomen als Kontrollvariablen(4), das Alter, Geschlecht und die Krankheitsdauer als Kontrollvariablen(85) oder in manchen Studien auch gar keine Kontrollvariablen(82) eingeschlossen.

Zwei Studien kritisierten, dass die zwischen vielen Studien uneinheitliche Verwendung von Kontrollvariablen bei der statistischen Analyse von mit VBM berechneten Hirnvolumina eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse erschweren kann(86, 87). Sie befassten sich mit dem Einfluss häufig verwendeter Kontrollvariablen auf das Ergebnis speziell bei VBM-Analysen.

In einer Studie wurden die MRT-Bilder von 78 gesunden Proband*innen unter anderem mit VBM analysiert und auf die Bedeutung von unterschiedlichen Kontrollvariablen untersucht. Die Autor*innen dieser Studie empfahlen bei VBM-Analysen die Kontrollvariablen Alter, Geschlecht und TIV zu berücksichtigen(86).

Die zweite, aktuellere Studie befasste sich mit VBM speziell bei Parkinson-Patient*innen. Es wurden die MRT-Bilder von 40 Parkinson-Patient*innen und 40 gesunden Proband*innen in die Analyse eingeschlossen und auf den Einfluss der potentiellen Kontrollvariablen Alter, Geschlecht und TIV untersucht. Die Autor*innen fassten zusammen, dass das TIV im Vergleich zu einer Korrektur für die Variablen Geschlecht oder Alter den größten Einfluss auf die Ergebnisse hat und somit am ehesten bei VBM-Analysen bedacht werden sollte(87).

In Anlehnung an diese Annahme wurde in dieser Dissertation das TIV als Kontrollvariable gegenüber dem Alter und dem Geschlecht präferiert. Es wurde zuerst eine Korrelationsanalyse nach Pearson und anschließend eine multiple lineare Regressionsanalyse jeweils korrigiert für die Variablen TIV und präoperative LED durchgeführt. Mit der Variable präoperative LED sollte die Krankheitsschwere der individuellen Patient*innen in die Analyse einbezogen werden. Bezüglich der Bedeutung dieser Kontrollvariable gibt es jedoch meines Wissens nach noch keine veröffentlichten Studien, zumal es sich bei L-Dopa um ein weitgehend spezifisches Medikament für das Parkinson-Syndrom handelt.

Schließlich sollte erwähnt werden, dass die in dieser Dissertation durchgeführten statistischen Analysen auch ohne Kontrollvariablen signifikante Ergebnisse zeigten und zu der gleichen Grundaussage führten.

6.2 Vergleich mit der aktuellen Forschung - Volumina des BFs als prädiktive Marker der kognitiven Entwicklung von Parkinson-Patient*innen nach einer STN-THS

Bei Betrachtung der unterschiedlichen ROIs (Ch 4, Ch 1-3, Ch 1-4) als potentielle Prädiktoren der kognitiven Entwicklung von Parkinson-Patient*innen nach einer STN-THS zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Hirnvolumina und der kognitiven Scoreveränderung im Verlauf der Therapie. Bei einem größeren präoperativen Volumen der verschiedenen Nuclei des BFs konnte mit einer geringeren Verschlechterung der kognitiven Funktionen nach der STN-THS gerechnet werden.

In anderen Studien wurde bereits ein Zusammenhang zwischen einem geringeren Volumen des BFs und stärkeren kognitiven Einschränkungen im Verlauf des Parkinson-Syndroms sowie einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung beschrieben (siehe 2.6.3). Die Ergebnisse dieser Dissertation legen nahe, dass dieser Zusammenhang auch bei Parkinson-Patient*innen besteht, die mit einer STN-THS therapiert werden. Somit konnte die anfangs gestellte Hypothese, dass speziell das Volumen des NBMs und unterstützend auch die Volumina der anderen Nuclei des BFs einen Wert bezüglich der präoperativen Prädiktion der kognitiven Entwicklung von Patient*innen mit dem iPS nach einer STN-THS aufweisen, bestätigt werden.

Besonders das Volumen des NBMs wurde als Prädiktor der Kognition von Parkinson-Patient*innen in einigen Studien hervorgehoben(55-59).

Auch in der hier durchgeführten Analyse wies das NBM-Volumen mit einer Signifikanz von 0,017 und einem nicht standardisierten Regressionskoeffizient (B) von 32,861 im Vergleich zu den anderen Nuclei des BFs den größten prognostischen Wert auf. Etwas geringer war der prognostische Wert der Nuclei Ch 1-3 mit einer Signifikanz von 0,022 und einem B von 28,965 und der Nuclei Ch 1-4 mit einer Signifikanz von 0,014 und einem B von 17,044.

In manchen Studien wurde nach möglichen Prädiktoren der kognitiven Entwicklung von Parkinson-Patient*innen nach einer THS gesucht. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen den klinischen präoperativen Parametern Ausmaß des Ansprechens auf eine Medikation mit L-Dopa, Aufmerksamkeitsfähigkeit, Alter bei Krankheitsbeginn(53), LED und Bildungsniveau(88) und dem Ausmaß der kognitiven Veränderungen nach einer THS beschrieben.

Den eigentlichen Goldstandard als Selektionskriterium, um für eine THS in Frage zu kommen, stellte die neuropsychologische Testung dar. Eine bereits bestehende Demenz stellte eine Kontraindikation für die Therapie mit einer THS dar (siehe 2.3). Bei Parkinson-Patient*innen mit PD-MCI oder ohne kognitive Einschränkungen wurde eine relative Konstanz der kognitiven Fähigkeiten nach STN-THS beschrieben (siehe 2.4.2). Auch die Analyse der kognitiven Entwicklung der in dieser Dissertation untersuchten Patientenkohorte nach einer STN-THS zeigte eine durchschnittliche Konstanz bis leichte Verschlechterung der Kognition und stand somit im Einklang mit der aktuellen Forschung zu diesem Thema.

Die neuropsychologische Beurteilung der Patient*innen eignet sich zwar als Selektionskriterium für die Therapieentscheidung, jedoch weniger als prognostischer Marker für eine mögliche kognitive Entwicklung nach der Operation.

Bestimmte Hirnvolumina wurden meines Wissens nach bisher nur auf ihren prädiktiven Wert bezüglich der kognitiven Entwicklung von Parkinson-Patient*innen im Allgemeinen (siehe 2.6.3), jedoch nicht im Zusammenhang mit einer THS untersucht. In dieser Dissertation konnte erstmalig gezeigt werden, dass der Zusammenhang zwischen den Volumina des NBMs und des BFs und der kognitiven Entwicklung von Parkinson-Patient*innen auch nach der Therapie mit einer STN-THS besteht. Dies ist eine bisher nicht beschriebene Erkenntnis bezüglich möglicher präoperativer Prädiktoren der Kognition nach STN-THS. Die Autor*innen dieser Studie hoffen weitere Forschung in diesem Themenbereich anzustoßen, um mit den genannten Ergebnissen einen relevanten Nutzen im klinischen Alltag bieten zu können.

6.3 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass das Volumen des NBMs und des gesamten BF als mögliche Prädiktoren der kognitiven Entwicklung von Patient*innen mit dem iPS nach der Therapie mit einer STN-THS genutzt werden können. Bei einem geringeren Volumen der genannten Hirnregionen konnte eine ausgeprägtere kognitive Verschlechterung nach der STN-THS festgestellt werden. Besonders hervorzuheben war der prognostische Wert des NBMs als größtem cholinergen Kern des BF für die kognitive Entwicklung von Patient*innen mit dem iPS nach einer STN-THS.

Es ist weitere Forschung in diesem Themenbereich notwendig, um den prädiktiven Wert der genannten Hirnvolumina zu validieren.

Die unterschiedlichen Volumina des NBMs und des BF erklären einen kleinen Teil der Varianz der kognitiven Entwicklung von Parkinson-Patient*innen nach einer STN-THS und können einen Baustein bei der individuellen Beratung von Patient*innen bezüglich möglicher Therapieoptionen und -risiken darstellen.

In einer bereits laufenden prospektiven Studie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin soll der prädiktive Wert des NBM-Volumens bei Parkinson-Patient*innen nach einer STN-THS unter Einbezug weiterer prädiktiver Marker (Narkosetiefe, postoperatives Delir) validiert werden. Übergeordnetes Ziel ist die bestmögliche Beratung von potentiellen Patient*innen für eine STN-THS hinsichtlich individueller Risikofaktoren, um Betroffene dem passenden Therapieverfahren zuzuführen und einen optimalen Therapieerfolg zu sichern.

Literaturverzeichnis

1. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Halbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltete D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Kruger R, Pinski MO, Amtage F, Regis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G, Group ES. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22.
2. Abboud H, Floden D, Thompson NR, Genc G, Oravivattanakul S, Alsallom F, Swa B, Kubu C, Pandya M, Gostkowski M, Cooper S, Machado AG, Fernandez HH. Impact of mild cognitive impairment on outcome following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(3):249-53.
3. Ray NJ, Bradburn S, Murgatroyd C, Toseeb U, Mir P, Kountouriotis GK, Teipel SJ, Grothe MJ. In vivo cholinergic basal forebrain atrophy predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease. *Brain*. 2018;141(1):165-76.
4. Schulz J, Pagano G, Fernandez Bonfante JA, Wilson H, Politis M. Nucleus basalis of Meynert degeneration precedes and predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*. 2018;141(5):1501-16.
5. Zaborszky L, Hoemke L, Mohlberg H, Schleicher A, Amunts K, Zilles K. Stereotaxic probabilistic maps of the magnocellular cell groups in human basal forebrain. *Neuroimage*. 2008;42(3):1127-41.
6. Chou KL, Lenhart A, Koeppe RA, Bohnen NI. Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(10):1076-80.
7. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(2):136-43.
8. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S21-3.
9. Ceballos-Baumann A. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS). *Springer Medizin - Klinische Neurologie*. Zugriff: 19.10.2020
10. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(s1):S3-S8.
11. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, Burn D, Halliday GM, Bezard E, Przedborski S, Lehericy S, Brooks DJ, Rothwell JC, Hallett M, DeLong MR, Marras C, Tanner CM, Ross GW, Langston JW, Klein C, Bonifati V, Jankovic J, Lozano AM, Deuschl G, Bergman H, Tolosa E, Rodriguez-Violante M, Fahn S, Postuma RB, Berg D, Marek K, Standaert DG, Surmeier DJ, Olanow CW, Kordower JH, Calabresi P, Schapira AHV, Stoessl AJ. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017;32(9):1264-310.
12. PD Dr. Karla M. Eggert PDWHO, Prof. Dr. Heinz Reichmann,. Kapitel: Extrapiramidalmotorische Störungen

Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie 2012 [Available from: <https://dgn.org/leitlinien/ll-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie/>. Zugriff: 19.12.2020

13. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
14. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-76.
15. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20(2):190-9.
16. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(1):36-42.
17. 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, group Ps. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1641-9.
18. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63(7):969-73.
19. Cammisuli DM, Cammisuli SM, Fusi J, Franzoni F, Pruneti C. Parkinson's Disease-Mild Cognitive Impairment (PD-MCI): A Useful Summary of Update Knowledge. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:303.
20. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349-56.
21. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1993;50(2):140-8.
22. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, Emre M. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007;22(16):2314-24.
23. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, Rodriguez-Oroz MC, Troster AI, Weintraub D. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011;26(10):1814-24.
24. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kolachana BS, Weinberger DR, Sawcer SJ, Barker RA. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132(Pt 11):2958-69.
25. Reid WG, Hely MA, Morris JG, Loy C, Halliday GM. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(9):1033-7.

26. Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*. 2017;140(7):1959-76.
27. Miller DB, O'Callaghan JP. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism*. 2015;64(3 Suppl 1):S40-6.
28. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(5):634-50.
29. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci*. 1973;20(4):415-55.
30. B Pillon BD, G Cusimano, A M Bonnet, F Lhermitte, Y Agid,. Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions? . *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1989.
31. Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res*. 2011;221(2):564-73.
32. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, Weisenbach S, Hohmann C, Vollmar S, Baudrexel S, Diederich NJ, Heiss WD, Hilker R. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*. 2010;74(11):885-92.
33. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD005593.
34. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3):CD006504.
35. STEPHAN HECKERS CG, MAREK-MARSEL MESULAM,. Cholinergic Innervation of the Human Thalamus: Dual Origin and Differential Nuclear Distribution. *THE JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY*. 1992.
36. Gargouri F, Gallea C, Mongin M, Pyatigorskaya N, Valabregue R, Ewencyk C, Sarazin M, Yahia-Cherif L, Vidailhet M, Lehericy S. Multimodal magnetic resonance imaging investigation of basal forebrain damage and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(4):516-25.
37. Lammers F, Borchers F, Feinkohl I, Hendrikse J, Kant IMJ, Kozma P, Pischon T, Slooter AJC, Spies C, van Montfort SJT, Zacharias N, Zaborszky L, Winterer G, BioCog c. Basal forebrain cholinergic system volume is associated with general cognitive ability in the elderly. *Neuropsychologia*. 2018;119:145-56.
38. M-MARSEL MESULAM CG. Nucleus Basalis (Ch4) and Cortical Cholinergic Innervation in the Human Brain: Observations Based on the Distribution of Acetylcholinesterase and Choline Acetyltransferase. *THE JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY*. 1988:216-40.
39. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India*. 2019;67(4):968-78.
40. Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, Qin L, Deng F, Hu C, Chen L. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014;121(3):709-18.
41. Nimura T, Nagamatsu KI, Ando T, Matsumoto A, Hisanaga K, Tominaga T. An investigation into the effects and prognostic factors of cognitive decline following subthalamic nucleus stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2017;44:164-8.
42. Mills KA, Donohue K, Swaminathan A, Leoutsakos JM, Smith G, Brandt J. Neuropsychological predictors of patient-reported cognitive decline after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2019;41(3):219-28.

43. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
44. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, Melzer TR, Kirwan J, Keenan R, Wells S, Porter RJ, Watts R, Anderson TJ. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75(19):1717-25.
45. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(8):868-73.
46. 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. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord.* 2007;22(1):41-7.
47. Hautzinger M. [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Nervenarzt.* 1991;62(11):689-96.
48. Herzog J, Volkmann J, Krack P, Kopper F, Potter M, Lorenz D, Steinbach M, Klebe S, Hamel W, Schrader B, Weinert D, Muller D, Mehdorn HM, Deuschl G. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18(11):1332-7.
49. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., 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, Group CSPS. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(1):63-73.
50. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 2005;128(Pt 10):2240-9.
51. Alegret M, Junque C, Valldeoriola F, Vendrell P, Pilleri M, Rumia J, Tolosa E. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001;58(8):1223-7.
52. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):578-88.
53. Smeding HM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(7):754-60.
54. Pusswald G, Wiesbauer P, Pirker W, Novak K, Foki T, Lehrner J. Depression, quality of life, activities of daily living, and subjective memory after deep brain stimulation in Parkinson disease-A reliable change index analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(11):1698-705.
55. T Arendt VB, A Arendt, A Tennstedt. Loss of Neurons in the Nucleus Basalis of Meynert in Alzheimer's Disease, Paralysis Agitans and KorsakoWs Disease. *Acta Neuropathologica.* 1983.
56. Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol.* 1984;64(1):43-52.

57. Mattila PM, Roytta M, Lonnberg P, Marjamaki P, Helenius H, Rinne JO. Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropathol.* 2001;102(2):160-6.
58. Barrett MJ, Sperling SA, Blair JC, Freeman CS, Flanigan JL, Smolkin ME, Manning CA, Druzgal TJ. Lower volume, more impairment: reduced cholinergic basal forebrain grey matter density is associated with impaired cognition in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(11):1251-6.
59. Gang M, Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E, Suzuki K. Clinical and Cerebral Metabolic Changes in Parkinson's Disease With Basal Forebrain Atrophy. *Mov Disord.* 2020;35(5):825-32.
60. Folstein M. Mini-mental and son. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13(5):290-4.
61. Thomas J. Lewis CLT. *The End of Alzheimer's (Second edition)*
Chapter 3 - Diagnosis of Alzheimer's—Standard-of-Care
The Brain and Beyond. 2017:Pages 52-77.
62. Fountoulakis KN, Tsolaki, M., Chantzi, H., . Mini Mental State Examination (MMSE): A validation study in Greece.
American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®. 2000.
63. Kalbe E, Brand M, Kessler J, Calabrese P. Der DemTect in der klinischen Anwendung Sensitivität und Spezifität eines kognitiven Screeninginstruments. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie.* 2005:pp. 121-30.
64. Elble R, Bain P, Forjaz MJ, Haubenberger D, Testa C, Goetz CG, Leentjens AF, Martinez-Martin P, Pavy-Le Traon A, Post B, Sampaio C, Stebbins GT, Weintraub D, Schrag A. Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2013;28(13):1793-800.
65. Dr. Dipl.-Psych Angelika A. Schlarb PDMH. BDI-II. In: Claus Barkmann MS-M, Elmar Brähler, editor. *Klinisch-psychiatrische Ratingskalen für das Kindes- und Jugendalter:* Hogrefe Verlag; 2010. p. 75-8.
66. Beck AT, Steer, R. A., Brown, G. Beck Depression Inventory—II. *APA PsycTests,* American Psychological Association. 1996.
67. C. Kühner CB, F. Keller, M. Hautzinger. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt.* 2007;78:651-6.
68. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, Garretto N, Gershanik O, Kurtis MM, Martinez-Castrillo JC, Mendoza-Rodriguez A, Moore HP, Rodriguez-Violante M, Singer C, Tilley BC, Huang J, Stebbins GT, Goetz CG. Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *J Neurol.* 2013;260(1):228-36.
69. Schade S, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(3):343-5.
70. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649-53.
71. Neurologie DGf. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Idiopathisches Parkinson-Syndrom
Entwicklungsstufe: S3
Kurzfassung. In: *Neurologie DGf,* editor. www.dgn.org2016. Zugriff: 03.02.2021

72. E. Kalbe JK, P. Calabrese, R. Smith, A. P. Passmore, M. Brand, R. Bullock,. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004(19):136–43.
73. N Kohn EK, H Georg, J Kessler,. Vergleich MMST und DemTect: Spezifität und Sensitivität bei primär kognitiven Störungen. *Aktuelle Neurologie*. 2007;34 - P672.
74. Perneckzy R. Die Eignung einfacher klinischer Tests für die Erkennung der leichten kognitiven Störung und der leichtgradigen Demenz. *Aktuelle Neurologie*. 2003;30(3): 114-7.
75. S. Beyermann RHT, A.A. Bähr, R. Püllen,. Mini-Mental-Status-Test im stationären geriatrischen Bereich. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2013;46, 740–7.
76. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke. *Stroke*. 2012;43(2):464-9.
77. Konstantinos N. Fountoulakis MT, Helen Chantzi, Aristides Kazis,. Mini Mental State Examination (MMSE): A validation study in Greece. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2000;15(6):342-5.
78. Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *Eur J Neurol*. 1996;3(3):198-202.
79. Scott B, Borgman A, Engler H, Johnels B, Aquilonius SM. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand*. 2000;102(1):37-43.
80. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003;157(11):1015-22.
81. Hariz G, Hariz MI. Gender distribution in surgery for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000;6(3):155-7.
82. Brenneis C, Seppi K, Schocke MF, Muller J, Luginger E, Bosch S, Loscher WN, Buchel C, Poewe W, Wenning GK. Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2003;18(10):1132-8.
83. B. Ramírez–Ruiz MSc MJMM, PhD, E. Tolosa MD, D. Bartrés–Faz PhD, Ch. Summerfield MSc, P. Salgado–Pineda PhD, B. Gómez–Ansón MD, PhD, FRCR, C. Junqué PhD,. Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Neurology*. 2005(252):1345–52.
84. Tessitore A, Amboni M, Cirillo G, Corbo D, Picillo M, Russo A, Vitale C, Santangelo G, Erro R, Cirillo M, Esposito F, Barone P, Tedeschi G. Regional gray matter atrophy in patients with Parkinson disease and freezing of gait. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(9):1804-9.
85. Mona K Beyer CCJ, Jan P Larsen, Dag Aarsland,. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007(78):254-9.
86. Barnes J, Ridgway GR, Bartlett J, Henley SM, Lehmann M, Hobbs N, Clarkson MJ, MacManus DG, Ourselin S, Fox NC. Head size, age and gender adjustment in MRI studies: a necessary nuisance? *Neuroimage*. 2010;53(4):1244-55.
87. Crowley S, Huang H, Tanner J, Zhao Q, Schwab NA, Hizel L, Ramon D, Brumback B, Ding M, Price CC. Considering total intracranial volume and other nuisance variables in brain voxel based morphometry in idiopathic PD. *Brain Imaging Behav*. 2018;12(1):1-12.

88. Heo JH, Lee KM, Paek SH, Kim MJ, Lee JY, Kim JY, Cho SY, Lim YH, Kim MR, Jeong SY, Jeon BS. The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2008;273(1-2):19-24.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sophie Katharina Wellmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Nucleus basalis Meynert als Prädiktor globaler Kognition nach Tiefer Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom / The Nucleus basalis of Meynert as a predictor of global cognition after subthalamic deep brain stimulation in idiopathic Parkinson's disease“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

20.08.2021

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Sophie Katharina Wellmann , Dorothee Kübler , Wolf-Julian Neumann , Julius Hübl, Gerd-Helge Schneider , Andrea Kühn : Der Ncl. basalis Meynert als Prädiktor globaler Kognition nach Tiefer Hirnstimulation im Ncl. subthalamicus bei Patient*innen mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; Posterpräsentation auf dem 93. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie am 04.-07.11.2020

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Dorothee Kübler und Prof. Dr. Andrea Kühn für die ausgezeichnete Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Wolf-Julian Neumann und Jan Rödiger für ihre Ratschläge und Hilfsbereitschaft bei der VBM-Analyse der MRT-Daten bedanken.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Wellmann, Sophie Katharina
Emailadresse: sophie.wellmann@charite.de
Matrikelnummer: [REDACTED]
PromotionsbetreuerIn: Dr. Dorothee Kübler
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Neurologie mit
Experimenteller Neurologie CVK

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Sophie Katharina Wellmann* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 13.08.2019
- Termin 2: 16.01.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Korrelationsanalyse (partiell und gewöhnliche)
- Allgemeines Lineares Modell
- Adjustierung bezüglich potentieller Confounder

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 16.01.2020

Name des Beraters/ der Beraterin: Konrad Neumann

