

Aus der

Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Prädiktion des kognitiven Outcomes von
Parkinsonpatienten nach Tiefer Hirnstimulation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Gunkel, Kilian Bernhard

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Plewnia

Tag der Disputation: 29.10.2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Klassifikation	2
1.2 Klinische Syndrombeschreibung	4
1.3 Diagnose	6
1.4 Medikamentöse Therapie und Tiefe Hirnstimulation	7
1.5 Morbus Parkinson und Demenz; kognitive Verläufe bei Patienten mit Morbus Parkinson	9
1.6 Aktueller Wissensstand zum kognitiven Outcome bei Tiefer Hirnstimulation	12
1.7 Fragestellung der Doktorarbeit	16
2 Methodik, Teilnehmer und Material	18
2.1 Teilnehmer	19
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.1.2 Beschreibung der Stichprobe	20
2.2.1 Allgemeine klinische Datenerfassung	22
2.2.2 Fragebögen und neuropsychologische Tests	22
2.2.2.1 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	22
2.2.2.2 Festlegung der „Cut-off“ Werte für ein MCI bzw. für eine Demenz beim Montreal Cognitive Assessment	23
2.2.2.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST)	24
2.2.2.4 Movement Disorder Society Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)	25
2.3 Studiendesign und Ablauf	26

2.3.1 Studiendesign	26
2.3.2 Studienablauf	26
2.3.3 Auswertung	29
2.4 Statistische Analyse	30
2.4.1 Kaplan-Meier-Analyse.....	31
2.4.2. Kaplan-Meier-Analyse der MoCA-Verläufe	34
2.4.3 Cox-Regression und Identifikation von Prädiktoren	35
3 Ergebnisse	37
3.1 Deskriptive Statistik der Kohorte	37
3.2 Deskriptive Statistik, Häufigkeiten und explorative Datenanalyse des MoCA sowie der MDS-UPDRS III	38
3.3. Missing-Analyse	41
3.3 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Auftreten von MCI und Demenz	45
3.4 Auswertung Prädiktoren	55
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	57
4 Diskussion	59
4.1 Deskription der Kohorte	59
4.2 Kaplan-Meier-Analyse für das Auftreten von MCI und Demenz	61
4.3 Sicherheit der Ergebnisse und Missing Analyse	70
4.4 Prädiktoren	72
4.5 Ausblick	74
6 Literaturverzeichnis	80
7 Erklärung zum Eigenanteil	89
8 Danksagung	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abläufe der Therapie mit THS und Datenerhebung.....	28
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung MoCA präoperativ	38
Abbildung 3: Q-Q-Diagramm MoCA präoperativ	39
Abbildung 4: Histogramm MDS-UPDRS III präoperativ.....	40
Abbildung 5: Q-Q-Diagramm MDS-UPDRS III präoperativ	41
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis MCI.....	47
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis Demenz.....	48
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis MCI, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score	50
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis Demenz, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score	51
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation eines MCI	52
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation einer Demenz.....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Details zur gesamten Kohorte	21
Tabelle 2: Ablauf regulärer klinischer halbjährlicher ambulanter Kontrollen	29
Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Kohorte.....	37
Tabelle 4: Intervalllänge in Tagen bis zur ersten kognitiven Testung nach TSH Implantation.....	42
Tabelle 5: Zahl der durchgeführten vs. erwarteten Erhebungen.....	43
Tabelle 6: Tatsächliche Anzahl der MoCA-Scores, welche im erwarteten Jahresschema durchgeführt wurden	44
Tabelle 7: Intervalllänge in Tagen zwischen der letzten kognitiven Testung bis zum Schluss der Datenbank.....	45
Tabelle 8: Intervalllänge in Tagen zwischen den kognitiven Testungen	45

Tabelle 9: Zusammenfassung der Fallbearbeitung, Auftreten eines MCI	46
Tabelle 10: Mittelwert und Median der Zeit in Tagen bis zum Auftreten eines MCI	46
Tabelle 11: Zusammenfassung der Fallbearbeitung, Auftreten einer Demenz.	48
Tabelle 12: Mittelwert und Median der Zeit in Tagen bis zum Auftreten einer Demenz.....	48
Tabelle 13: Zusammenfassung der Fallbearbeitung, Auftreten eines MCI ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score.....	49
Tabelle 14: Mittelwert und Median der Zeit in Tagen bis zum Auftreten eines MCI, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score.....	49
Tabelle 15: Zusammenfassung der Fallbearbeitung, Auftreten einer Demenz ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score.....	50
Tabelle 16: Mittelwert und Median der Zeit in Tagen bis zum Auftreten einer Demenz, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score.....	51
Tabelle 17: Mittelwert und Median für die Zeit in Tagen bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation eines MCI	52
Tabelle 18: Mittelwert für die Zeit in Tagen bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation einer Demenz	53
Tabelle 19: Mittelwert und Median für die Zeit in Tagen bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation eines MCI, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score.....	54
Tabelle 20: Mittelwert für die Zeit in Tagen bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation einer Demenz, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score.....	54
Tabelle 21: Einfluss der Variablen auf das Auftreten eines MCI.....	56
Tabelle 22: Einfluss der Variablen auf das Auftreten einer Demenz	57

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Becks-Depression-Inventar
DBS	Deep Brain Stimulation
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
GPI	Globus pallidus internus
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MMST	Mini-Mental-Status-Test.
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NART	National Adult Reading Test
PD	Parkinson's disease
THS	Tiefe Hirnstimulation
STN	Nucleus subthalamicus
MDS	Movement Disorder Society
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale

1 Einleitung

“I wish that the doctor had told me that cognitive changes could be one of the results of the disease. My clinic visits have focused much more on physical signs and symptoms. The few times cognition has been addressed, the comments were very brief.” (Goldman et al., 2018)

Zunächst werden bei Diagnose eines Morbus Parkinson häufig die klassischen motorischen Symptome wie Rigor, Tremor oder Akinesie festgestellt. Jedoch können auch zahlreiche nicht-motorische Symptome auftreten. Mit am häufigsten sind hierbei kognitive Dysfunktionen, welche für die Betroffenen oftmals ein größeres Leid als die klassischen motorischen Symptome darstellen (Roheger et al., 2018), wie in dem obigen Zitat eines Parkinson-Patienten beispielhaft zum Ausdruck kommt. Jedoch wurden kognitive Symptome relativ spät bei Stellung der Diagnose berücksichtigt und relativ lange kontrovers diskutiert (Meireles und Massano, 2012). So ging James Parkinson in seiner Beschreibung davon aus, dass die Sinne und der Intellekt nicht betroffen sind: *„...that the proximate cause of the disease is in the superior part of the medulla spinalis; and by the absence of any injury to the senses and to the intellect, that the morbid state does not extend to the encephalon.“* (Parkinson, 2002). Jedoch geht man inzwischen davon aus, dass zwischen 20 und 33% der Patienten bei Stellung der Diagnose kognitive Einschränkungen aufweisen (Santangelo et al., 2015). Innerhalb von 12 Jahren Krankheitsdauer entwickeln zwischen 60 und 80% der Patienten eine Demenz (Roheger et al., 2018) (Hely et al., 2008). Dabei sind die kognitiven Symptome sehr variabel. Häufig sind jedoch Gedächtnis, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit betroffen. Bisher gibt es, wie in einer Metaanalyse von Roheger et al. aus dem Jahr 2018 festgestellt, relativ wenige Studien, welche die kognitiven Verläufe über einen längeren Zeitraum erfassen. So konnten 12 Längsschnittstudien identifiziert werden, wovon bei weniger als der Hälfte längere Verläufe untersucht wurden (Roheger et al., 2018).

Eine weitere Problematik ist die Krankheitsprogression, bei welcher im Verlauf die Levodopa-Wirksamkeit (kurz L-Dopa) abnimmt. L-Dopa gilt bis heute als

Goldstandard bei der Therapie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms. Jedoch kommt es im Verlauf zu schnellen Wechseln zwischen guter und schlechter Beweglichkeit (Fluktuationen) sowie Dyskinesien (Überbeweglichkeit) (Olanow et al., 2020). Durch den Verlust dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra kann es, durch die damit verbundene reduzierte Dopamin-Aufnahme aus dem Plasma bei diskontinuierlicher Gabe von L-Dopa, also der intervallartigen Einnahme zu festen Zeiten, zu stark erhöhten bzw. zu erniedrigten Dopamin-Konzentrationen kommen bzw. zu unterschiedlichen Konzentrationen an Dopamin im Plasma und im Gehirn. Dies führt zu molekularen Veränderungen der Nervenzellen im Globus pallidus sowie Striatum und verursacht letztendlich die motorischen Komplikationen (Olanow et al., 2020). Neben einer Korrelation mit zu hohen L-Dopa Dosen wird vor allem der Verlust dopaminerger Neuronen für die Symptomatik als Ursache beschrieben, welche mit zunehmender Krankheitsprogression zunimmt.

Durch die kontinuierliche Gabe von Dopamin, beispielsweise durch eine Apomorphin-Pumpe, welche auch die verzögerte Magenentleerung umgeht, können motorische Komplikationen verhindert werden (Olanow et al., 2020).

Ein weiteres Therapieverfahren bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit stellt die Tiefe Hirnstimulation (THS) dar. Diese führt zu einer starken Verbesserung motorischer Symptome (Hilker et al., 2009). Anhand dieser Arbeit sollen diese beiden Themenfelder verknüpft und anhand einer Tübinger Kohorte untersucht werden, wie sich die kognitiven Verläufe von Patienten, welche eine Tiefe Hirnstimulation erhalten haben, entwickeln. Dabei soll der Einfluss der THS auf die kognitiven Verläufe bzw. eventuelle Prädiktoren für das Auftreten einer Demenz erarbeitet werden.

1.1 Klassifikation

Der englische Wissenschaftler James Parkinson beschrieb erstmals im Jahre 1817 in „An Essay of the Shaking Palsy“ das Parkinson-Syndrom. Bereits damals fielen ihm der degenerative Charakter und die heute typischen Parkinson-Symptome auf (McDonald et al., 2018). Jedoch tauchten in der Literatur Hinweise

auf die Existenz der Krankheit und deren Begleitsymptome viel früher auf. Bereits in ayurvedischen Schriften aus den Jahren 1500 bis 1000 v. Chr. gibt es Hinweise auf eine Krankheit mit Symptomen wie Zittern, Steifheit und Bewegungsarmut (Raudino, 2012). Auch wurde bereits ein „*loss of mind*“, womit wohl die kognitive Störung bis hin zur Demenz gemeint ist, beschrieben (Manyam, 1990).

Als obligates Symptom für ein Parkinson-Syndrom gelten die Akinesie sowie Bradykinesie und eines der folgenden Leitsymptome: Rigor, Tremor sowie posturale Instabilität. Jedoch treten sehr häufig verschiedenste Begleitsymptome auf, beispielsweise eine posturale Instabilität, Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit (Levin et al., 2016), affektive Störungen wie Depressionen, orthostatische Hypotonie, Riechstörungen und weitere vegetative Erscheinungen, insbesondere REM-Schlafstörungen (Postuma und Berg, 2019). Diese Symptome können bereits in der Prodromalphase auftreten und gegenüber den motorischen Symptomen dominieren (Postuma und Berg, 2019). Dazu gehören u.a. erste milde kognitive Einschränkungen, welche bereits 3 bis 7 Jahre vor der Diagnose nachgewiesen werden (Sirwan K L Darweesh et al., 2016) (Postuma und Berg, 2019).

Dem Auftreten eines Parkinson-Syndroms liegt am häufigsten das bereits erwähnte Idiopathische Parkinson-Syndrom zugrunde. Grundsätzlich wird zwischen primären, sekundären und atypischen Parkinson-Syndromen unterschieden. Zu den primären Parkinson-Syndromen gehören neben dem IPS, das familiäre und genetisch bedingte Parkinson-Syndrom. Dagegen zählen zu den atypischen Parkinson-Syndromen Krankheiten wie beispielsweise die Lewy-Körperchen-Krankheit, die Kortikobasale Degeneration, die Progressive Supranukleäre Paralyse oder Multisystematrophien (Levin et al., 2016). Ein sekundäres nicht-degeneratives Parkinson-Syndrom kann durch Medikamente wie Neuroleptika, Reserpin oder Metoclopramid sowie durch toxische Substanzen (z.B. Kohlenstoffmonoxid, Quecksilber, Mangan) verursacht werden (Grehl und Reinhardt, 2012).

1.2 Klinische Syndrombeschreibung

Bei der Parkinson-Krankheit handelt es sich um eine langsam fortschreitende, neurodegenerative Krankheit. Hierbei kommt es beim IPS, welches 75% der Parkinson-Syndrome ausmacht (Masuhr et al., 2013), zu einer Degeneration dopaminergere melaninhaltiger Neuronen in der Substantia nigra, welche für die Dopaminproduktion verantwortlich sind. Es kommt im nigrostriatalen System, der Verbindungsbahn zwischen Substantia nigra und Corpus Striatum, zu einem Dopaminmangel. Hierbei spielen zwei Transmissionswege eine wichtige Rolle. Der „*direct (Schuepbach et al.) pathway*“ spielt bei der Durchführung gewollter Bewegungen eine Rolle. Neuronen mit Dopamin-Rezeptoren im Nucleus caudatus bilden mit GABAergen Neuronen in der Substantia nigra pars reticulata sowie Globus pallidus internus Synapsen, welche weiter zum Thalamus ziehen. Durch Ausschüttung von Dopamin kommt es zu einer Aktivierung des direkten Transmissionsweges und somit zur Durchführung gewollter motorischer Bewegungen (Kravitz und Kreitzer, 2012).

Im „*indirect pathway*“ bilden Neurone mit Dopamin-Rezeptoren im Nucleus caudatus Synapsen mit GABAergen Neuronen im Globus pallidus externus, welche weiter zum Thalamus ziehen. Im Gegensatz zum oben beschriebenen Transmissionsweg ist dieser zwischen Thalamus und Substantia nigra aktivierend. Durch die Ausschüttung von Dopamin kommt es zur Inaktivierung des indirekten Transmissionswegs und damit zur Unterdrückung von ungewollten motorischen Bewegungen. Bei fehlendem Dopamin können nun gewollte Bewegungen nicht mehr richtig ausgeführt werden, während ungewollte Bewegungen nicht unterdrückt werden (Kravitz und Kreitzer, 2012).

Häufig präsentiert sich die Krankheit, wie bereits in der Einleitung beschrieben, zunächst mit unspezifischen Symptomen. Dazu gehören Hyposmie, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Obstipation und Depressionen. Diese Symptome können über 10 Jahre vor den motorischen Störungen auftreten und werden häufig nicht erkannt (Rodríguez-Violante et al., 2017). Daher ist eine genaue Kenntnis von Prädiktoren für das Stellen einer frühen Diagnose von sehr großer Bedeutung (Rodríguez-Violante et al., 2017).

Motorische Symptome

Die Parkinson-Krankheit ist mit einer Vielzahl von motorischen Symptomen gekennzeichnet. Dabei zählen zu den drei Leitsymptomen Bradykinesie, Tremor und Rigor (Rodríguez-Violante et al., 2017). Je nach Autor wird noch die posturale Instabilität dazugezählt (Jankovic, 2008). Typisch ist eine zunehmende Fallneigung, wobei meistens die Symptome zunächst unilateral auftreten. Erst später treten die Symptome auch in der anderen Körperhälfte auf (Sveinbjornsdottir, 2016). Bei der Erstmanifestation sind jedoch bereits 60% der dopaminergen Zellen nicht mehr vorhanden (Olanow et al., 2020). Des Weiteren werden motorische klinische Zeichen wie Dysarthrie, Dysphagie, verminderter Armschwung sowie Mikrographie und Dystonien beschrieben (Jankovic, 2008). Häufig treten auch sekundenlang anhaltende Bewegungsblockaden auf, das sogenannte „Freezing“ (Masuhr et al. 2013).

Nicht-motorische Symptome

Neben den motorischen Symptomen gibt es auch eine Reihe an nicht-motorischen Symptomen beim IPS. Diese können in sensorische und kognitive Symptome, Schlafstörungen und autonome Dysfunktionen aufgeteilt werden (Rodríguez-Violante et al., 2017). Bei nahezu allen Patienten tritt zumindest eines dieser Symptome auf (H.-S. Kim et al., 2013) (Pfeiffer, 2016). Sehr häufig sind hierbei Demenzen und kognitive Beeinträchtigungen, welche im Alltag genauso eine zunehmende Beeinträchtigung darstellen wie die motorischen Symptome (Jankovic, 2008). Da dies das Hauptthema der Dissertation ist, soll an späterer Stelle hierauf nochmals eingegangen werden. Zu den Beeinträchtigungen des autonomen Nervensystems gehören kardiovaskuläre Störungen wie orthostatische Hypotension, Obstipation, Blasenstörungen sowie auch Sexualstörungen (Lange und Erbguth, 2017). Neben autonomen Dysfunktionen spielen sensorische Dysfunktionen eine wichtige Rolle, dabei treten vor allem Riechstörungen und Halluzinationen auf (Lange und Erbguth, 2017). Sehr häufig sind REM-Schlafstörungen, was bereits in der Prodromalphase auftreten kann. REM-Schlafstörungen werden durch einen intermittierend elektromyographisch nachweisbaren Verlust der REM-Schlaf assoziierten Atonie sowie durch starke

motorische Aktivität während des Träumens definiert (Oertel et al., 2014). REM-Schlafstörungen können bereits mehrere Jahre vor der Diagnose neurodegenerativer Krankheiten, insbesondere alpha-Synukleinkrankheiten wie IPS, Demenz vom Lewy-Körpertyp und Multisystematrophie, auftreten (Oertel et al., 2014). Je nach Kohorte entwickelten zwischen 38% und 45% der Patienten, bei welchen eine REM-Schlafstörung diagnostiziert wurde, ein IPS (Postuma und Berg, 2019). Ebenfalls eine wichtige Begleitdiagnose stellen affektive Störungen wie Depressionen und Angst dar (Jankovic, 2008).

1.3 Diagnose

Die Parkinson-Krankheit ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Dabei steigen sowohl Prävalenz als auch Inzidenz mit zunehmendem Lebensalter an. Weltweit gab es 2015 sechs Millionen IPS Patienten (Dorsey et al., 2018). Etwa 2/3 der Patienten sind über 70 Jahre alt, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 73 Jahren (de Lau und Breteler, 2006) (Driver et al., 2009). Ein höheres Lebensalter ist also der größte Risikofaktor an Morbus Parkinson zu erkranken. Zwischen 60 und 69 liegt die Prävalenz bei 0,4%, während in der Altersgruppe zwischen 70 und 79 Jahren ca. 1,09% betroffen sind und ab dem 80. Lebensjahr ca. 2% (Pringsheim et al., 2014). Eine andere Metaanalyse zeigt eine Prävalenz von 108 bis 257/100.000 und eine Inzidenz von 11 bis 19/100.000 pro Jahr (von Campenhausen et al., 2005). Insgesamt erkranken häufiger Männer (Jurado-Coronel et al., 2018).

Die Diagnose eines IPS erfolgt klinisch. Als Kriterien nimmt man hierzu die Symptome der *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*. Hierbei wurden die Hauptkriterien bereits in der Einleitung erwähnt. Zudem müssen sekundäre und atypische Parkinsonsyndrome abgegrenzt werden. Hierfür ist in jedem Alter eine bildgebende Gehirnuntersuchung unabdingbar, beispielweise durch cCT oder cMRT Untersuchungen (Levin et al., 2016) (Lange und Erbgut, 2017). Weiterhin können neurologische Symptome wie zerebelläre Funktionsstörungen, Pyramidenbahnzeichen sowie das fehlende Ansprechen auf L-Dopa, beispielsweise im L-Dopa-Test, eher als Hinweise auf ein atypisches

Parkinsonsyndrom gewertet werden (Lange und Erbgut, 2017) (Levin et al., 2016). Supportiv können wenige Zusatzdiagnostiken durchgeführt werden. Beispielsweise können spezielle bildgebende Verfahrenen wie die Durchführung eines DatSCAN™ (dopamine transporter single-photon emission computed tomography brain scan) zur Abgrenzung von Tremor-Krankheiten, beispielsweise dem Essentiellen Tremor, helfen (Lange und Erbguth, 2017). Auch sekundäre Parkinsonsyndrome wie das vaskuläre Parkinsonsyndrom oder der tardive Parkinsonismus nach Neuroleptika-Exposition lassen sich vom primären neurodegenerativen Parkinsonsyndrom mittels DAT-Scan differenzieren. Der klinische Schweregrad der Krankheit kann durch den Hoehn & Yahr Score eingestuft werden, welcher sich an den motorischen Symptomen und an der Unterscheidung, ob einseitige oder beidseitige Symptome vorhanden sind, orientiert (Lange und Erbgut, 2017). Auch eine olfaktorische Testung kann zur Detektion des Morbus Parkinson, vor allem in der Frühphase, durchgeführt werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit zur Durchführung genetischer Untersuchungen, vor allem bei frühem Erkrankungsalter, positiver Familienanamnese und bestimmter ethnischer Herkunft (Amtage et al., 2013).

1.4 Medikamentöse Therapie und Tiefe Hirnstimulation

Der Goldstandard der Behandlung des IPS stellt die Therapie mittels L-Dopa dar. Durch die Gabe von L-Dopa, welches die Blut-Hirn-Schranke passiert und zu Dopamin abgebaut wird, soll der durch die Degeneration dopaminergener Neuronen im nigrostriatalen System auftretende Dopaminmangel behoben werden. Jedoch kommt es unter L-Dopa, wie bereits, erwähnt zu motorischen Komplikationen wie Fluktuationen und Dyskinesien. Zum einen kann es zu dopaminergen Fluktuationen kommen, da Dopamin recht rasch enzymatisch im Gehirn abgebaut wird, und die intrazelluläre Pufferkapazität mit fortlaufender Neurodegeneration dopaminergener Terminalen sinkt (Calabresi et al., 2010). Hierbei konnte eine Korrelation zwischen „off-Episoden“ sowie hohen Dopamin-Konzentrationen festgestellt werden (Olanow et al., 2020). Dyskinesien treten häufig bei hoher L-Dopa Konzentration im Plasma oder bei Veränderungen der

L-Dopa Konzentration im Plasma auf. Durch die Progression der Krankheit wird der Anteil der dopaminergen Neuronen immer geringer, weshalb immer weniger L-Dopa aus dem Plasma aufgenommen werden kann. So sind bereits bei Symptombeginn ca. 60% der dopaminergen Neuronen abgebaut, 4 Jahre später nahezu alle. (Kordower et al., 2013). Der therapeutische Effekt wird daher nach Einnahme von L-Dopa im Verlauf der Krankheit immer kürzer und hält nur noch wenige Stunden an, was als „Wearing-off“ bezeichnet wird (Stocchi et al., 2014). Nahezu 90% aller Patienten entwickeln motorische Komplikationen im Laufe der Krankheit (Olanow et al., 2020). So weisen ca. 50% der Patienten bereits nach 2,5-5 Jahren Krankheitsdauer die oben genannten „Wearing-off“ Symptome auf, während es nach 5-10 Jahren Krankheitsdauer über 60% und nach mehr als 10 Jahren Krankheitsdauer nahezu 80% sind (Stocchi et al., 2014).

Somit führt die gleiche Konzentration an L-Dopa zu einer unstetere Wirkung. Die intermittierende Gabe von L-Dopa führt nun zu hohen Schwankungen des Dopamins im nigrostriatalen System, was zu pulsierenden Stimulationen der Dopamin-Rezeptoren führt und damit zu molekularen und physiologischen Veränderungen der Neurone in der Substantia nigra bzw. Globus pallidus, was letztendlich zu motorischen Komplikationen führt (Olanow et al., 2020). Es kann versucht werden, die oben beschriebenen Wirkungsfluktuationen durch Verkürzung der Dosisintervalle einzudämmen (Lange und Erbgut, 2017).

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium geht man allerdings davon aus, dass durch die kontinuierliche Gabe von Dopamin, beispielsweise durch eine Apomorphin-Pumpe, das Auftreten motorischer Komplikationen verringert werden kann, da extreme Schwankungen des Dopamin-Spiegels in der Substantia nigra vermieden werden können und eine relativ konstante Dopamin-Konzentration gehalten werden kann (Olanow et al., 2020).

Jedoch stellt das Nachlassen der Medikamentenwirkung sowie das verstärkte Auftreten von Wirkungsfluktuationen und Nebenwirkungen häufig die Indikation zur Therapie mittels Tiefer Hirnstimulation dar. Dabei gehört die THS bei L-Dopa responsiven Patienten seit einigen Jahren zu einer etablierten und effektiven Therapiemethode. Die wichtigsten und effektivsten Zielorte der THS sind hierbei der Nucleus subthalamicus sowie der Globus pallidus internus (GPI). Die THS

entfaltet ihre Wirkung durch den inhibitorischen Effekt der Hochfrequenzstimulation auf den überaktiven STN und umliegende Strukturen. (Chiken und Nambu, 2015) (Groiss et al., 2009).

Die Auswahl der für eine Hirnstimulation geeigneten Patienten erfolgt nach etablierten Kriterien gemäß den randomisierten kontrollierten Studien. Im Jahr 1999 definierte die „CAPSIT-PD“ Studie Kriterien für Patienten, welche für eine THS infrage kommen (Defer et al., 1999). Auch 20 Jahre später werden diese Kriterien immer noch angewendet, wenngleich eine Weiterentwicklung der Kriterien gefordert wird (Artusi et al., 2020). Auf die genaue Patientenselektion wird weiter unten noch eingegangen.

1.5 Morbus Parkinson und Demenz; kognitive Verläufe bei Patienten mit Morbus Parkinson

Über den Krankheitsprogress kann häufig eine Verschlechterung kognitiver Funktionen festgestellt werden (Maetzler et al., 2009). Jedoch treten kognitive Symptome teilweise viel früher auf. Wie bereits erwähnt, können bereits in der Prodromalphase erste kognitive Einschränkungen auftreten. So konnten in der Rotterdam-Studie von Darweesh et al. erste milde kognitive Einschränkungen bereits 3 bis 7 Jahre vor der Diagnose nachgewiesen werden (Sirwan K L Darweesh et al., 2016) (Postuma und Berg, 2019). In weiteren Untersuchungen waren kognitive Funktionen wie Gedächtnis und verbales Lernen bereits 1-2 Jahre vor der eigentlichen Diagnose eingeschränkt (Génier Marchand et al., 2018). Bei Eintreten der motorischen Symptomatik sind dann die kognitiven Einschränkungen bereits fortgeschrittener. In der *CamPaIGN* - Studie konnten bereits bei Stellung der Diagnose kognitive Einschränkungen bei 36% der 159 kognitiv gemessenen Patienten anhand der Ergebnisse neuropsychologischer Tests, z.B. Mini-Mental-Status-Test (MMST) und National Adult Reading Test (NART), nachgewiesen werden (Foltynie et al., 2004) (Hanagasi et al., 2017). Andere Studien zeigten ähnliche Verläufe. So konnte in einer Studie von Gabriella Santangelo ein MCI bei 32,9% von 76 PD Patienten im Baseline-Score diagnostiziert werden (Santangelo et al., 2015). Als „mild cognitive impairment“

wird zunächst ein Syndrom definiert, bei welchem die kognitiven Einschränkungen größer sind als man für das jeweilige Alter und Bildungsniveau erwarten würde. Zunächst ist dies aber im Alltag nicht spürbar (Gauthier et al., 2006). Es gibt hierbei die Unterscheidung zwischen einem „amnesic mild cognitive impairment“ und einem „nonamnesic mild cognitive impairment“ (Michaud et al., 2017). Das „amnesic mild cognitive impairment“, welches hauptsächlich durch Gedächtniseinschränkungen definiert ist, hat jedoch ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung einer Demenz, speziell der Alzheimer-Demenz, mit einer Jahresrate von 16% (Gauthier et al., 2006). Als „multiple domain mild cognitive impairment“ wird ein MCI bezeichnet, welches mehrere kognitive Einschränkungen aufweist, beispielsweise eine Dysfunktion des Gedächtnisses und eine weitere Einschränkung. Betroffene mit einem „multiple domain mild cognitive impairment“ haben insgesamt ein noch höheres Risiko eine Demenz zu entwickeln als Betroffene mit einem „single-domain mild cognitive impairment“ (Michaud et al., 2017). Im Verlauf der Parkinson-Krankheit kommt es zu einer Zunahme an MCI und Demenz. In der oben erwähnten *CamPaIGN* - Studie erfolgte nach drei bis fünf Jahren eine erste Folgeuntersuchung. Nach einer mittleren Zeit von 3,5 Jahren nach Stellung der Diagnose entwickelten 10% von 126 noch gemessenen Patienten eine Demenz und 57% zeigten kognitive Einschränkungen (C. H. Williams-Gray et al., 2007). Nach 10 Jahren wurde der Anteil an Demenzen auf 46% geschätzt (Caroline H. Williams-Gray et al., 2013). In der erwähnten Studie von Santangelo et al. entwickelten relativ wenige Patienten im Verlauf eine Demenz, 5,4 % waren es nach 4 Jahren. Der Anteil an MCI stieg jedoch auf 38,2% (Santangelo et al., 2015). Der relativ geringe Anteil an Demenzen kann eventuell durch die Rekrutierung von jüngeren Patienten mit mildereren Symptomen im Vergleich zu anderen Studien erklärt werden. Interessanterweise bildete sich bei 29% der insgesamt 31 Patienten mit MCI die Symptomatik zurück, diese wiesen in den Folgeuntersuchungen keine pathologisch veränderten Scores auf. Es kann ein Zusammenhang zwischen unterschiedlicher kognitiver Erregung bei den Untersuchungen und den beobachteten Fluktuationen vermutet werden (Santangelo et al., 2015). Ebenfalls eine wichtige Kohorte ist die „Sydney

Multicenter Study of Parkinson's disease“ von Hely et al. So hatten nach 15 Jahren seit Diagnosestellung 36% ein MCI und 48% eine Demenz (Hely et al., 2005). 20 Jahre danach hatten 83% der 30 überlebenden Patienten eine Demenz (Hely et al., 2008). In weiteren Review-Artikeln von Aarsland & et al. hatten 31,1% bzw. 27,7% der IPS Patienten eine Demenz. Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz eines MCI in der Normalbevölkerung bei Probanden im Alter von 65 Jahren oder älter bei 16,8% und die Prävalenz einer Demenz bei 8% (Graham et al., 1997). Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit für das Erscheinen einer Demenz sechs Mal höher bei Parkinson Patienten verglichen mit der Normalbevölkerung (Aarsland et al., 2001).

Es stellt sich die Frage, ob Risikofaktoren bzw. Prädiktoren für die Entwicklung eines MCI bzw. einer Demenz vorliegen und erkannt werden können. In der *CamPaIGN* – Studie zeigte sich, dass ein Alter >72 , ein höherer Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Motorscore (> 25), kein Tremor-dominanter Prägnanztyp, ein auffälliger „*pentagon-copying test*“ (als Teil des MMST), ein erschwerter „*Tower of London Test*“ (Testverfahren, in welchem die Planungsfähigkeit durch Umstecken von Kugeln ermittelt wird (Marchegiani et al., 2010) sowie eine verminderte Wortflüssigkeit mit einer Verschlechterung im MMST assoziiert sind. Als klare Prädiktoren konnten hierbei ein fehlender Tremor-dominanter Typ, verminderte Wortflüssigkeit sowie ein auffälliger „*pentagon-copying test*“ unabhängig vom Alter identifiziert werden. 62,5% aller Patienten, welche alle drei Merkmale aufwiesen, entwickelten eine Demenz. Der IQ-Wert erwies sich hierbei nicht als Prädiktor (C. H. Williams-Gray et al., 2007). Zusätzlich konnte der Genotyp MAPT/H1 (Mikrotubuli-assoziiertes Tauprotein) identifiziert werden, welcher ebenfalls eine Korrelation mit dem Auftreten einer Demenz aufwies (Caroline H. Williams-Gray et al., 2013). Ähnliche Risikofaktoren konnten auch in den Review-Artikeln von Aasland et al. zusammengefasst werden. Diese waren ein höheres Alter, eine längere Krankheitsdauer (> 8 Jahre) sowie ein Hohn & Yahr > 2 im Baseline-Score mit dem Auftreten einer Demenz assoziiert (Hely et al., 2005; Aarsland et al., 2005; Aarsland et al., 2001; Aarsland et al., 1996). Als wichtige Prädiktoren für das Auftreten einer Demenz galten ein Hoehn & Yahr > 2 und außerdem ein Baseline

MMST Score < 29 (Aarsland et al., 2001). Weitere Prädiktoren für das Auftreten einer Demenz sind außerdem das männliche Geschlecht, kardiovaskuläre Dysfunktionen wie arterielle Hypertonie, orthostatische Dysregulation, REM-Schlafstörungen sowie Gangstörungen (Anang et al., 2014). So geht ein orthostatischer Abfall des systolischen Blutdrucks um je 10mmHG mit einem 80% höheren Risiko für eine Demenz bei Parkinson-Patienten einher (Anang et al., 2014). Der genaue Mechanismus ist unklar. Jedoch ist es möglich, dass autonome Dysfunktionen häufiger als Merkmal neurodegenerativer Erkrankungen auftreten, beispielsweise durch den Untergang von Nervenzellen im vegetativen Nervensystem oder kortikalen Regionen bei der Demenz (Anang et al., 2014). Weiterhin ist aber auch ein erhöhter Baseline-Blutdruck bei Patienten mit einer Demenz festgestellt worden (Anang et al., 2014). Darüber hinaus gelten auch die Entwicklung von Halluzinationen unter dopaminergem Therapie sowie eine posturale Instabilität, exzessive Tagesmüdigkeit und fehlendes Anschlagen einer L-Dopa Therapie als Risikofaktoren für die Auftreten einer Demenz (Hanagasi et al., 2017).

1.6 Aktueller Wissensstand zum kognitiven Outcome bei Tiefer Hirnstimulation

Die Auswahl geeigneter Patienten für eine THS erfolgt nach Kriterien gemäß randomisierter, kontrollierter Studien. Es werden folgende Selektionskriterien genannt (Pollak, 2013):

- Diagnose eines IPS und Krankheitsdauer mind. 5 Jahre
- Ansprechen auf Therapien mit L-Dopa bzw. Dopaminagonisten (bestätigt im L-Dopa bzw. Apomorphin-Test)
- Ausschluss kognitiv eingeschränkter Patienten durch einen Screening-Test (beispielsweise Mattis dementia rating scale (MDRS)); definitiver Ausschluss von Patienten mit Demenz
- Ausschluss von Patienten mit schwerer Depression

Bezüglich des Alters werden keine konkreten Einschränkungen genannt, jedoch werden in den meisten Studien ein Alter > 75 Jahre als relative Kontraindikation betrachtet. Dies wird mit einer kürzeren Lebenserwartung, höherer Anzahl an L-Dopa resistenten Symptomen wie Dysarthrie, Dysphagie und Gangproblemen, höherem Operations-Risiko, höherer Anzahl an Komorbiditäten sowie häufig fortgeschrittenen kognitiven Einschränkungen begründet, weshalb der Gewinn an Lebensqualität geringer ist (Pollak, 2013). Jedoch erhalten in Einzelfällen auch ältere Patienten eine THS-Implantation (Pollak, 2013). Ähnlich sieht es in Bezug auf Komorbiditäten aus. Systemische Krankheiten wie Malignome mit reduzierter Lebenserwartung, instabile Herzkrankheiten, cerebrovaskuläre Krankheiten sowie aktive Infektionen und andere schwere neurologische Krankheiten haben ein höheres operatives Risiko und minimieren die Vorteile der THS und sind kontraindiziert (Lang et al., 2006) (Pollak, 2013). Weiterhin gilt eine Demenz als absolute Kontraindikation. Dies wird zum einen durch ein höheres Risiko an postoperativen Komplikationen im Rahmen der Narkose, aber auch durch eine Zunahme an kognitiven Einschränkungen durch die Operation selbst begründet (Pollak, 2013). Weiterhin konnten Witt et. al darlegen, dass sich die Lebensqualität (gemessen durch den „*Quality of life*“ -Score) bei Patienten, welche initial eine niedrigere Punktzahl im kognitiven Screeningtest (MDS) erzielt haben, nach der THS nicht verbesserte (Karsten Witt et al., 2011). Insgesamt zeichnen sich die Studien durch strenge Selektionskriterien aus, welche nicht unbedingt repräsentativ für allgemeine kognitive Verläufe bei Parkinson-Patienten sind.

Durch die THS selbst werden relativ wenige kognitive Nebenwirkungen bei Patienten berichtet, wenn Patienten zum Operations-Zeitpunkt kognitiv kompetent sind. Zum einen wird eine leichte Verminderung bei der Verarbeitung von Informationsprozessen bei Patienten im Alter > 70 Jahre berichtet, auf der anderen Seite ist eine kurzfristige Verschlechterung der Kognition durch die Operation selbst häufig, welche sich aber zurückbildet (Pollak, 2013). Jedoch gibt es auch Studienverläufe, bei welchen relativ schnell nach der Operation ein höherer Anteil an Demenzen auftrat. In einer Studie von Aybek et al. wurden die kognitiven Langzeitverläufe von 57 Patienten untersucht. So lag die Prävalenz

einer Demenz 6 Monate nach STN-THS Implantation bei 9,4% und nach drei Jahren bei 28% (Aybek et al., 2007). Die untersuchten Patienten hatten im Baseline-Score gemäß DSM-IV keine Demenz bzw. ihre kognitive Verfassung beeinträchtigte ihren Alltag nicht (Aybek et al., 2007). Alle Patienten, welche eine Demenz nach drei Jahren entwickelten, hatten im Baseline-Score bereits ein höheres Lebensalter (> 65 Jahre), verstärkt Halluzinationen und eine beeinträchtigte Exekutivfunktion (Aybek et al., 2007). Nach drei Jahren war die Inzidenzrate wieder vergleichbar mit medikamentös behandelten Parkinson-Patienten. Die zunächst höhere Demenzrate kann wahrscheinlich durch den Eingriff selbst, ähnlich wie auch bei anderen (neuro-) chirurgischen Therapien, erklärt werden (Aybek et al., 2007). Es werden auch Zusammenhänge zwischen kognitiver Verschlechterung und Verlauf der Leitungsbahnen der Elektroden diskutiert. In einer randomisierten Kontroll-Studie fanden Witt et al., dass es zu einer Verschlechterung der allgemeinen Kognition und des Arbeitsgedächtnisses kommen kann, wenn die Leitungsbahnen der Elektroden durch die Nucleus caudatus verlaufen (K. Witt et al., 2013). Zudem warf eine explorative Studie die Hypothese auf, dass GBA-Mutationsträger, welche zusätzlich eine THS hatten, eine schnellere kognitive Verschlechterung aufweisen könnten als Patienten mit einer THS, welche jedoch keine GBA-Mutationsträger waren (Pal et al., 2022). Insgesamt sind vorbestehende GBA-Mutationen ein zusätzlicher Risikofaktor für das Auftreten einer Demenz bei Parkinson-Erkrankten. Jedoch könnten die eingeschlossenen GBA-Mutationsträger, welche initial einen guten kognitiven Status hatten und daher die THS erhielten, eher eine Ausnahme unter den GBA-Mutationsträgern darstellen. In diesem Bereich sind weitere Untersuchungen notwendig (Pal et al., 2022).

Im Verlauf der Krankheitsprogression konnten jedoch insgesamt kein höheres Auftreten an Demenzen festgestellt werden. In einer Kohorte mit 116 Patienten von Krishnan et al. entwickelten 25,9% der Patienten im Schnitt 8,7 Jahre nach THS Implantation eine Demenz. Dies entspricht etwa dem Anteil an Demenzen von medikamentös behandelten Patienten (s. Hely et al., 2005; Sidney-Multicenter-Study; 48%, 15 Jahre nach Stellung der Diagnose). Höheres Lebensalter, längere Krankheitsdauer, Depressionen, Psychosen, und Freezing

im medikamentösen „Off-Status“ waren mit dem Auftreten einer Demenz assoziiert. Als unabhängiger Prädiktor nach Cox-Regression erwies sich das Freezing im medikamentösen „Off-Status“ (Krishnan et al., 2019). In einer aktuellen Studie von Gruber et al. zeigten in einer Kohorte von 37 Patienten zum Zeitpunkt der THS Implantation 75,7% der Patienten ein MCI und 24,3% keine kognitiven Einschränkungen. Durchschnittlich 6 Jahre nach der Operation erfolgte eine erneute Testung. Es zeigten 40,5% ein MCI und 40,5% eine Demenz, was sich in etwa mit den Verläufen ohne THS deckt. Weiterhin korrelierte die Krankheitsdauer mit dem Auftreten einer Demenz (Gruber et al., 2019). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Kim et al., welche die kognitive Entwicklung anhand des MMST untersuchten. Zwölf Monate nach STN-THS Implantation entwickelten 13 von 103 Patienten eine Demenz (12,6%) mit einer Inzidenzrate von 35,7/1000 pro Jahr. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte, dass durchschnittlich nach 73,3 Monaten eine Demenz auftrat, 63,1% hatten im Baseline-Score ein MCI, welches mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Demenz einherging (H.-J. Kim et al., 2014). Meta-Analysen haben sich ebenfalls mit den kognitiven Verläufen auseinandergesetzt. In einer Metaanalyse von Parsons et al. bei STN-THS Probanden konnten keine signifikanten Veränderungen der kognitiven Funktionen nachgewiesen werden, abgesehen von semantischer und phonemischer verbaler Sprachflüssigkeit (Parsons et al., 2006). Eine weitere Metaanalyse von Combs & Kollegen konnte eine kognitive Verschlechterung als auch eine Einschränkung der Psychomotorik, von Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration und von exekutiven Funktionen bei STN-THS Patienten feststellen (Combs et al., 2015). Aber auch in dieser Analyse waren, abgesehen von der Sprachflüssigkeit, die Einschränkungen sehr gering. Jedoch sind Metaanalysen immer etwas ungenauer, da diese von der Qualität der eingeschlossenen Studien abhängen, außerdem werden nicht signifikante Ergebnisse kaum publiziert (Parsons et al., 2006).

Witt et al. verglich in einer kontrollierten, randomisierten Studie 6 Monate postoperativ das kognitive Outcome von Patienten, welche eine STN-THS implantiert bekommen hatten, und von Patienten, welche die bestmögliche

medikamentöse Therapie erhielten. Hierbei konnte keine Verschlechterung des allgemeinen kognitiven Outcomes von Patienten mit einer THS festgestellt werden, wenngleich ein selektiver Rückgang frontaler kognitiver Funktionen, wie zum Beispiel eine Verschlechterung im „*verbal fluency test*“, also vermehrt semantische und phonemische Sprachstörungen beobachtet werden (Karsten Witt et al., 2008).

Weiterhin sind auch die unterschiedlichen Stimulationsorte (STN vs. GPi) in Bezug auf das kognitive Outcome untersucht worden. In einer Metaanalyse von Combs et al. war bei der GPi- Stimulation im Vergleich zur STN-Stimulation die kognitive Verschlechterung leicht geringer ausgefallen. So konnten leichte kognitive Verschlechterungen bei Patienten mit STN-Stimulation bei Konzentration, Gedächtnis, psychomotorischer Schnelligkeit sowie ebenfalls moderate Einschränkungen phonemischer sowie semantischer Sprachkompetenz festgestellt werden (s oben). Bei Patienten mit GPi-Stimulation konnten dagegen nur leichte Einschränkungen bei Aufmerksamkeit und verbaler Sprachkompetenz nachgewiesen werden (Combs et al., 2015). Okun et al. führten eine randomisierte Studie durch und untersuchten die verschiedenen Stimulationsorte an 55 Patienten in Bezug auf das kognitive Outcome. So konnte kein Unterschied im kognitiven Outcome sieben Monate nach Implantation der THS zwischen STN und GPi – Stimulation festgestellt werden, wenn der Stimulator optimal eingestellt war (Okun et al., 2009). In der randomisierten Studie von Follet et al. verschlechterten sich die visuomotorischen Fähigkeiten etwas stärker als bei Patienten mit STN-Stimulation im Vergleich zu Patienten mit GPi-Stimulation (Follett et al., 2010).

1.7 Fragestellung der Doktorarbeit

Im vorangegangenen Teil wurde gezeigt, dass bisher insgesamt davon ausgegangen werden kann, dass häufig keine generelle Verschlechterung des kognitiven Outcomes nach THS festgestellt werden konnte, aber bei bestimmten Risikofaktoren durchaus auch kurzfristig kognitive Einschränkungen auftreten

können. Jedoch gibt es bisher wenige Daten, welche kognitive Verläufe von IPS Patienten mit THS im mehrjährigen Langzeitverlauf abbilden.

Weiterhin wurden potenzielle, präoperative Prädiktoren zur Entwicklung von kognitiven Störungen oder einer Demenz noch nicht ausreichend erforscht. In dieser Arbeit sollen kognitive Langzeitverläufe von IPS Patienten mit THS anhand einer Tübinger Kohorte von Parkinson-Patienten mit Tiefer Hirnstimulation in Bezug auf das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz untersucht werden. Weiterhin sollen mögliche Prädiktoren identifiziert werden. Als kognitiver Score wurde zunächst der MMST, später dann Montreal Cognitive Assessment-Score verwendet (MoCA). Wie bereits erwähnt, wird als MCI ein pathologischer Zustand definiert, welcher ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz aufweist (Langa und Levine, 2014). Beim MoCA-Score können 30 + 1 Punkte (bei Ausbildung \leq 12 Jahren) erreicht werden (Nasreddine et al., 2005). Dabei wird ein Wert von \geq 26 als kognitiv unauffällig definiert, während bei einem Wert $<$ 26 von einem MCI bei IPS Patienten ausgegangen werden kann (Kandiah et al., 2014). Ab einem Wert von $<$ 17 kann mit einer Sensitivität von 88% von einer Demenz bei IPS Patienten ausgegangen werden (Hoops et al., 2009).

Folgende Fragestellungen sollten untersucht werden an Patienten mit präoperativ regelrechtem kognitivem Funktionsniveau, also MoCA \geq 26 Punkte, da dieser Wert als kognitiv unauffällig definiert wird (s. Methoden):

1. Nach welchem Zeitraum tritt ein MCI auf? Prävalenz des MCI?
2. Nach welchem Zeitraum tritt eine Demenz auf? Prävalenz der Demenz?

Weiterhin wurde nach Prädiktoren für das Auftreten einer Demenz gesucht und dabei folgende Fragestellungen beachtet:

- Welche Prädiktoren sind mit dem Auftreten einer Demenz assoziiert?
- Welche Baseline-Werte (UPDRS, Alter, Geschlecht) unserer Kohorte können als Prädiktoren verwendet werden?
- Welchen Einfluss haben diese auf das Auftreten einer Demenz?

Ziel ist es, Aussagen zum Auftreten von MCI und Demenz nach THS zu treffen und dabei Korrelationen zwischen dem Auftreten von Demenzen und eventuellen Einflussfaktoren zu finden.

Ein stabiler kognitiver Verlauf kann zu einer besseren Lebensqualität beitragen. So zeigten die Ergebnisse in der bereits erwähnten Studie von Witt et al., dass Patienten, welche im präoperativen kognitiven Screening besser abschneiden, über eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität nach STN-THS berichten (Witt et al., 2011). Ein stabiler kognitiver Verlauf verbessert die Möglichkeit zur sozialen Teilhabe sowie die persönliche Unabhängigkeit des Patienten (Aarsland et al., 2017). Aber auch in Bezug auf Sterblichkeit ist ein stabiler kognitiver Verlauf von Vorteil, da das Auftreten einer Demenz mit einer höheren Mortalität assoziiert ist (Levy et al., 2002). Wie man anhand dieser Beispiele entnehmen kann, ist die Kenntnis kognitiver Verläufe sowie die Identifikation von möglichen Risikofaktoren sowohl für den Arzt als auch den Patienten von großer Bedeutung und kann in der Risikoabschätzung postoperativer Verläufe eine Hilfe sein, welche die individuelle Entscheidungsfindung vereinfachen kann.

2 Methodik, Teilnehmer und Material

Die Grundlage dieser Dissertation beruht auf der retrospektiven Analyse „Prädiktion des kognitiven Outcomes von Parkinson-Patienten nach Tiefer Hirnstimulation“ (Projekt Nr. 482/2018B02), welche von der Tübinger Ethikkommission am 09.07.2018 bewilligt wurde. In diesem Kapitel sollen zunächst die Teilnehmer mit den jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien und die Herangehensweise bei der Datenerhebung vorgestellt werden, weiterhin wird eine detaillierte Darstellung der Untersuchungen und des Studiendesigns sowie der verwendeten Methoden bei der Auswertung dargelegt. Zum Schluss soll auf das Statistikkonzept eingegangen werden.

2.1 Teilnehmer

Die Studie umfasste IPS Patienten, welche am Universitätsklinikum Tübingen oder in einer externen Klinik eine THS erhalten haben und in Tübingen hinsichtlich ihrer Tiefen Hirnstimulation vor und / oder nach der Operation behandelt wurden. Diese wurden retrospektiv hinsichtlich ihrer kognitiven Verläufe untersucht.

Jeder Patient erhält vor Implantation der THS ein präoperatives standardisiertes Screening bezüglich Motorik, Kognition, psychologischer Verfassung und Komorbiditäten, um die oben genannten Selektionskriterien für eine THS zu überprüfen. Dabei kommen folgende Tests zum Einsatz: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental-Status-Test (MMSE) sowie die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Nach Durchführung der Stimulorkonferenz und dem positivem Votum erfolgt die Implantation der THS. Anschließend verbleibt der Patient zunächst zur Frequenzeinstellung einige Tage stationär im Krankenhaus. Nach 8 Wochen wird ein erneuter stationärer Aufenthalt zur weiteren Einstellung mit einer stationären Testung durchgeführt. Danach findet die Nachsorge überwiegend im ambulanten Setting halbjährlich statt. Bei jeder Verlaufskontrolle erfolgt ein Auslesen des Stimulators, um eventuelle Fehlerquellen oder eine Batterieerschöpfung des Aggregates zu erkennen. Weiterhin werden motorische und kognitive Untersuchungen durchgeführt. Einmal jährlich sollte im Rahmen dieser Untersuchungen ein MoCA-Screening erfolgen. Die Ergebnisse der Tests werden dann ausgewertet und mit dem Patienten besprochen, um Therapieanpassungen vorzunehmen. Bei akuter Verschlechterung der Symptomatik kann zur Neueinstellung der THS auch ein stationärer Aufenthalt erfolgen, innerhalb welchem ebenfalls kognitive Tests durchgeführt werden. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Verwendung dieser Daten für Studienzwecke liegt in der Regel vor. Die Daten wurden anschließend in eine Datenbank des Hertie-Institutes Tübingen eingepflegt und ausgewertet.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Durchführung der Studie und Erstellung der Dissertation wurde auf retrospektive Daten zurückgegriffen, welche im Rahmen der oben genannten stationären sowie ambulanten Visiten über einen Zeitraum von 15 Jahren erhoben worden sind. Der erste Score stammt vom 22.10.2004, die erste THS-Implantation erfolgte bereits am 27.01.1999. Dabei mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Patienten mit IPS (nach den Kriterien der *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*) und Implantation einer THS
- Alter ab 18 Jahren
- Einwilligungsfähigkeit

Ausgeschlossen von der THS wurden Patienten mit folgenden Kriterien:

- Patienten mit atypischem oder sekundärem Parkinson-Syndrom
- Patienten mit präoperativem MCI oder Demenz, d.h. mit MoCA-Score < 26
- Patienten mit unklarer Einordnung des Krankheitsbildes (Parkinson, Dystonie oder Essentieller Tremor)
- schwer pflegebedürftige und kognitiv eingeschränkte Patienten sowie multimorbide Patienten

2.1.2 Beschreibung der Stichprobe

Insgesamt konnten 157 (n=157) Datensätze von IPS Patienten mit einer THS untersucht werden, welche die Selektionskriterien erfüllten. Davon lagen bei 42 Patienten keine Follow-up Daten bzw. ein MoCA-Score von < 26 im Baseline vor, sodass diese von der Analyse ausgeschlossen wurden. In früheren Erhebungen wurde der MMST als kognitiver Score verwendet, während bei späteren Erhebungen mit dem MoCA-Score (Montreal Cognitive Assessment) gearbeitet wurde. Die MMST-Daten wurden daher in einem ersten validierten Prozess zu einem MoCA-Score konvertiert (Lawton et al., 2016). Darauf soll im Verlauf noch

genauer eingegangen werden. Aufgrund der höheren Sensitivität und besseren Genauigkeit des MoCA-Score gegenüber dem MMST in der Erkennung eines MCI bei PD Patienten (Zadikoff et al., 2008) wiesen nach der Konvertierung 20 weitere Probanden ein MCI im Baseline-Score auf, d.h. MoCA-Score < 26, sodass diese von der Analyse ebenfalls ausgeschlossen wurden. Somit lag die Anzahl der schließlich analysierten Patienten bei 95. Die folgenden Analysen beziehen sich auf die verbliebenen 95 Patienten.

Das mittlere Alter dieser verbliebenen Patienten betrug $71,99 \pm 8,33$ Jahre bei Abschluss der Datenerhebung. Davon waren 64,2% männlich (n = 61); der weibliche Anteil belief sich auf 35,8 % (n=34). Das mittlere Alter bei Stellung der Diagnose betrug $51,88 \pm 10,83$ Jahre. Das mittlere Patientenalter bei Implantation der THS lag bei $63,43 \pm 8,92$ Jahren. Weitere Details zur Stichprobe werden in Tabelle 1 (s. unten) aufgeführt.

Tabelle 1: Details zur gesamten Kohorte

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Geschlecht	N = 61 (64,2%)	N = 34 (35,8%)	N = 95
Alter in Jahren	$71,37 \pm 8,05$	$73,09 \pm 8,83$	$71,99 \pm 8,33$
Erkrankungsalter	$52,71 \pm 10,47$	$50,39 \pm 11,45$	$51,88 \pm 10,83$
Alter bei THS	$63,02 \pm 8,93$	$64,16 \pm 8,99$	$63,43 \pm 8,92$
Erkrankungsdauer bei THS	$10,31 \pm 5,02$	$13,76 \pm 5,75$	$11,54 \pm 5,52$

Anzahl: Anzahl der Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden.

Geschlecht: Männlich oder weiblich in absoluter Menge und % angegeben.

Alter: Mittleres Alter der Patientengruppe bei Datenschluss als MW +/- SD in Jahren angegeben.

Erkrankungsalter: Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als MW +/- SD in Jahren angegeben.

Alter bei THS: Alter zum Zeitpunkt der THS Implantation als MW +/- SD in Jahren angegeben.

Erkrankungsdauer bei THS: Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung bei THS Implantation als MW +/- SD in Jahren angegeben.

2.2 Klinische Datenerfassung und Scores

2.2.1 Allgemeine klinische Datenerfassung

Die meisten Daten wurden in der Ambulanz für Tiefe Hirnstimulation des Universitätsklinikums Tübingen im Rahmen der halbjährlichen Verlaufskontrollen bei Patienten nach THS oder im stationären Rahmen, falls ein Patient zur Therapieoptimierung einen stationären Aufenthalt hatte, erhoben. Seit Etablierung der THS in Tübingen wurden diese Untersuchungen durchgeführt und die dazugehörigen Arztbriefe archiviert. Im Folgenden sollen die einzelnen Scores und Fragebögen genauer dargestellt werden. Weiterhin wurde je nach Zeitrahmen auch eine Medikamenten- und Sozialanamnese durchgeführt.

2.2.2 Fragebögen und neuropsychologische Tests

Im Folgenden sollen die verwendeten Fragebögen und Tests kurz vorgestellt werden. Die kognitiven Verläufe wurden mithilfe des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) sowie des Mini-Mental-Status-Tests (MMST) erfasst. Hierbei wurde bei der Mehrzahl der Fälle eine Testung vor Implantation der THS durchgeführt. Anschließend erfolgten die Verlaufskontrollen. Im Falle eines fehlenden präoperativen MoCA (n=18), weil die THS Implantation in einem anderen Zentrum erfolgte oder aufgrund fehlender Archivierung des präoperativen Scores bei frühen Datenerhebungen, wurde der erste postoperative Wert als Startpunkt ausgewählt, sofern kein MCI oder eine Demenz vorlag. Bei der Mehrzahl der Patienten wurden außerdem motorische Beeinträchtigungen durch die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) erfasst, sodass mehrheitlich ein präoperativer Ausgangswert dieser Scores vorliegt.

2.2.2.1 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Der Montreal Cognitive Assessment Test ist ein international anerkannter und validierter Screening-Test, welcher zur Erkennung kognitiver Beeinträchtigungen wie dem MCI und der Demenz dient. Insgesamt besteht der Test aus diversen Aufgaben, welche in ca. 10 Minuten durchgeführt werden. Der Test umfasst

verschiedene Aufgabenblöcke, in welchen das Kurzzeitgedächtnis, räumliches Vorstellungsvermögen, exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, Konzentration, Arbeitsgedächtnis, Sprache und Orientierung gemessen werden. Für jeden Aufgabenblock gibt es eine bestimmte Anzahl von Punkten, welche dann addiert werden. Es können 30 + 1 Punkte erreicht werden. Bei einer Schul- und Ausbildungsdauer von ≤ 12 Jahren wird, um den unterschiedlichen Bildungsstand zu berücksichtigen, ein Punkt zu 30 Punkten addiert (s. oben) (Nasreddine et al., 2005). Der MoCA-Score eignet sich als Screening-Instrument zur Detektion eines MCI oder einer Demenz. Die Diagnose einer Demenz erfolgt klinisch. Nach ICD-10 sind Demenzen als erworbene Beeinträchtigung höherer kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen definiert. Zu den Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen gehören Gedächtniseinbußen, Störung der exekutiven Funktionen und mindestens einer der folgenden Störungen: Aphasie, Agnosie und / oder Apraxie. Dabei ist das Bewusstsein nicht getrübt und die Symptome müssen mindestens 6 Monate bestehen (Oedekoven und Dodel, 2019). Neuropsychologische Testungen, wie beispielsweise die CERAD-Testung, können zur Demenzdiagnostik zusätzlich hinzugezogen werden. Dabei ist auch die Bildgebung ein wichtiger Bestandteil zur Zuordnung der Demenz (Oedekoven und Dodel, 2019). Auch sollten ein cMRT und eine Liquordiagnostik zum Ausschluss sekundärer Ursachen einer Demenz erwogen werden oder um – wie im Falle der Alzheimer-Demenz - die molekulare Abeta-Pathologie nachzuweisen (Oedekoven und Dodel, 2019).

2.2.2.2 Festlegung der „Cut-off“ Werte für ein MCI bzw. für eine Demenz beim Montreal Cognitive Assessment

Für die statistische Analyse unserer Kohorte mussten „Cut-off“ Werte beim MoCA-Score für das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz festgelegt werden. In der Literatur wird ein Wert von ≥ 26 als kognitiv unauffällig betrachtet, während bei einem Wert < 26 mit einer Sensitivität von 93,1% von einem MCI bei IPS Patienten ausgegangen werden kann (Kandiah et al., 2014). Bei Hendershott et al. wird ein „Cut-off“ Wert von < 26 für die Detektion eines „Cognitive Impairment“ mit einer Sensitivität von 90% genannt (Hendershott et al., 2019). Für die

Detektion einer Demenz bei Parkinson-Patienten wird bei Hoops et al. ein optimaler diagnostischer „Cut-off“ Wert von 17/18 empfohlen (Hoops et al., 2009). Bei Almeida et al. wird der „Cut-off“ Wert bei 17,5 zur Unterscheidung zwischen einem MCI sowie einer Demenz bei Parkinson-Patienten mit einer Sensitivität von 81,6% angegeben (Almeida et al., 2019). Die oben genannten „Cut-off“ Werte zeigten sich auch bei allgemeinen Demenzen, bei welchen kein IPS als Grunderkrankung vorlag. So hatte ein Wert < 26 zur Detektion eines MCI eine Sensitivität von 90% (Nasreddine et al., 2005). Bei Trzepacz et. al lag die Grenze zwischen MCI und Demenz für die Detektion eines MCI bei ≥ 17 mit einer Sensitivität von 92,3% (Trzepacz et al., 2015). Anhand der oben genannten Quellen wurden die „Cut-Off“ Werte folgendermaßen festgelegt: Bei einem MoCA-Score < 26 jedoch ≥ 17 wurde von einem MCI ausgegangen, ab einem MoCA-Score < 17 von einer Demenz. Ein MoCA-Score von < 26 jedoch ≥ 17 bedeutete also, dass ein MCI eingetreten ist. Ein MoCA-Score von < 17 bedeutete, dass eine Demenz eingetreten ist.

2.2.2.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der Mini-Mental-Status-Test dient ebenfalls wie der MoCA-Score zum Screening von Demenzen. Bevor der MoCA etabliert wurde, war der MMST der am meisten verwendete Score zur Erkennung von kognitiven Beeinträchtigungen und zur Erkennung von Demenz. Auch in dieser Studie wurde der Score zunächst anfangs verwendet, bevor die Ablösung durch den MoCA bald erfolgte. Der MMST umfasst insgesamt 30 Aufgaben / Fragen zur Erfassung kognitiver Funktionen wie Orientierung, Sprache, Aufmerksamkeit und Gedächtnis und dauert 5-10 Minuten. Insgesamt sind 30 Punkte zu vergeben. Ab einem Wert von unter 20 kann von einer Demenz ausgegangen werden (Folstein et al., 1975). In späteren Publikationen wurde ein Wert < 24 mit einer Sensitivität von 66% und einer Spezifität von 99% als Hinweis für eine Demenz genannt (O'Bryant et al., 2008). Jedoch ist der MoCA-Test in der Erfassung von MCI bei PD Patienten sensitiver und genauer (Zadikoff et al., 2008), weshalb bei späteren Erhebungen und bei einer großen Mehrzahl der Visiten der MoCA-Score verwendet wurde. Die vorhandenen MMST Daten wurden in MoCA Daten mithilfe einer

Umrechnungstabelle konvertiert (Lawton et al., 2016). Die in Lawton et. al. gezeigte Tabelle ermöglicht die Umrechnung zwischen MoCA und MMST (Lawton et al., 2016). Die Korrelation liegt bei 0,66. In den veröffentlichten Konversionstabellen waren 83,2% der Umrechnungen mit einer Genauigkeit von 2 Punkten angegeben (Lawton et al., 2016). Die Methode erscheint jedoch vor allem bei niedrigen Scores unzuverlässig zu sein, waren doch in der Berechnung von Lawton et al. keine Teilnehmer mit einem MoCA-Score von < 8 eingeschlossen (Lawton et al., 2016). Dies ist jedoch für die hier vorliegende Arbeit insgesamt ein geringeres Problem, da solch niedrige Scores von vornherein ein Ausschlusskriterium bedeutet hätten. Weiterhin musste die Umrechnung nur für die frühen Erhebungen zu Beginn der Datenaufzeichnung angewendet werden, da im Verlauf alle Scores mithilfe des MoCA erfasst wurden. Diese Herangehensweise ist in der Parkinson-Literatur ein häufig angewandtes Vorgehen bei statischen Analysen retrospektiver Daten. Zur Erfassung kognitiver Verläufe liegen eine Vielzahl verschiedener Tests oder Skalen vor, beispielsweise MoCA oder MMST. Folglich ergibt sich in der Literatur häufig eine große Heterogenität der angewandten Verfahren. Die Lawton-Konversionstabelle ermöglicht somit einen Vergleich bzw. eine Harmonisierung verschiedener Studien (Zach et al., 2017). Die Lawton-Konversionstabelle wurde beispielsweise in der „Nationwide case collection Combinations of Advanced Therapies in PD“ von Pürner et. al verwendet (Pürner et al., 2023). Hinson et. al verglichen die in ihrer Studie erhobenen MoCA-Scores mit MMST-Scores einer anderen Studie mithilfe der Lawton-Konversionstabelle (Hinson et al., 2017).

2.2.2.4 Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)

Zur Erfassung und Verlaufskontrolle der Symptome des IPS wurden die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) sowie die Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) angewendet. Der UPDRS ist ein international anerkannter und validierter klinischer Test. Der in den 1980er Jahren erschienene Test wurde 2008 von der Movement Disorder Society überarbeitet und als MDS-UPDRS neu veröffentlicht mit einer Dauer von

insgesamt 30 Minuten (Goetz et al., 2008). Die UPDRS ist unterteilt in 5 unterschiedliche Abschnitte; im ersten Part werden die nicht-motorischen Symptome des täglichen Lebens wie Kognition, Verhalten und Stimmung erfasst, in Part II geht es um motorische Aktivitäten im Alltag wie Schreiben, Anziehen oder Schlucken, der dritte Teil umfasst weiterhin die motorische Untersuchung, während im letzten Teil Komplikationen erfasst werden (Goetz et al., 200). In dieser Studie wurde der motorische Teil III der MDS-UPDRS angewendet, wenngleich ein Anteil der Untersuchungen noch mit der älteren, nicht überarbeiteten Version der UPDRS durchgeführt wurde. Die motorische Untersuchung umfasst die Prüfung von Sprache, Mimik, Koordination, Diadochokinese, Gang, posturale Stabilität und Tremor. Im MDS-UPDRS Part III wird im Vergleich zur älteren Version zwischen Ruhe- und Intentionstremor unterschieden. Zusätzlich wurden neue Punkte wie „Konstanz des Ruhetremors“, „Vorfußstippen“ sowie „Gangfreezing“ eingeführt (Goetz et al., 2008). Die Konvertierung der älteren Version der UPDRS III in die MDS-UPDRS erfolgte durch das Addieren von 7 Punkten (Hentz et al., 2015). Der „Cut-off“ – Wert zwischen milden und moderaten Symptomen liegt hier bei einer Punktzahl von 32/33. Ab 58/59 kann von schweren Symptomen gesprochen werden (Martínez-Martín et al., 2015).

2.3 Studiendesign und Ablauf

2.3.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Analyse um eine retrospektive Kohorten-Studie, bei welcher klinische Daten, welche bei präoperativen Untersuchungen sowie ambulanten und stationären Verlaufskontrollen erhoben wurden, ausgewertet wurden.

2.3.2 Studienablauf

Die präoperativen Untersuchungen („Baseline“) sowie auch Daten aus ersten Folgeuntersuchungen lagen teilweise zu Beginn der Datenerhebung schon vor, meistens archiviert in Arztbriefen und Akten der Patienten. Diese Daten mussten aus den Arztbriefen gesammelt und sortiert werden; Daten, welche während der

Studiendauer im Rahmen der regulären klinischen Behandlung erhoben wurden, konnten ebenfalls in die Analyse noch mit aufgenommen werden. Alle Daten wurden zusammengefasst und in eine Datenbank des Hertie-Instituts eingepflegt. Die Datenbank wurde am 11.11.2019 geschlossen und die bis zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Daten analysiert.

Als Software für den Aufbau der Datenbank und für die Ausgabe der Tabellen wurde REDCap verwendet, welche es erlaubt, Daten zu sammeln, zu exportieren, importieren und Statistiken zu erstellen (Harris et al., 2009).

Die folgende Abbildung stellt noch einmal den Therapieverlauf von IPS Patienten mit einer THS dar, während die darauffolgende Tabelle den Ablauf der Kontrollen beleuchtet.

Abbildung 1: Abläufe der Therapie mit THS und Datenerhebung

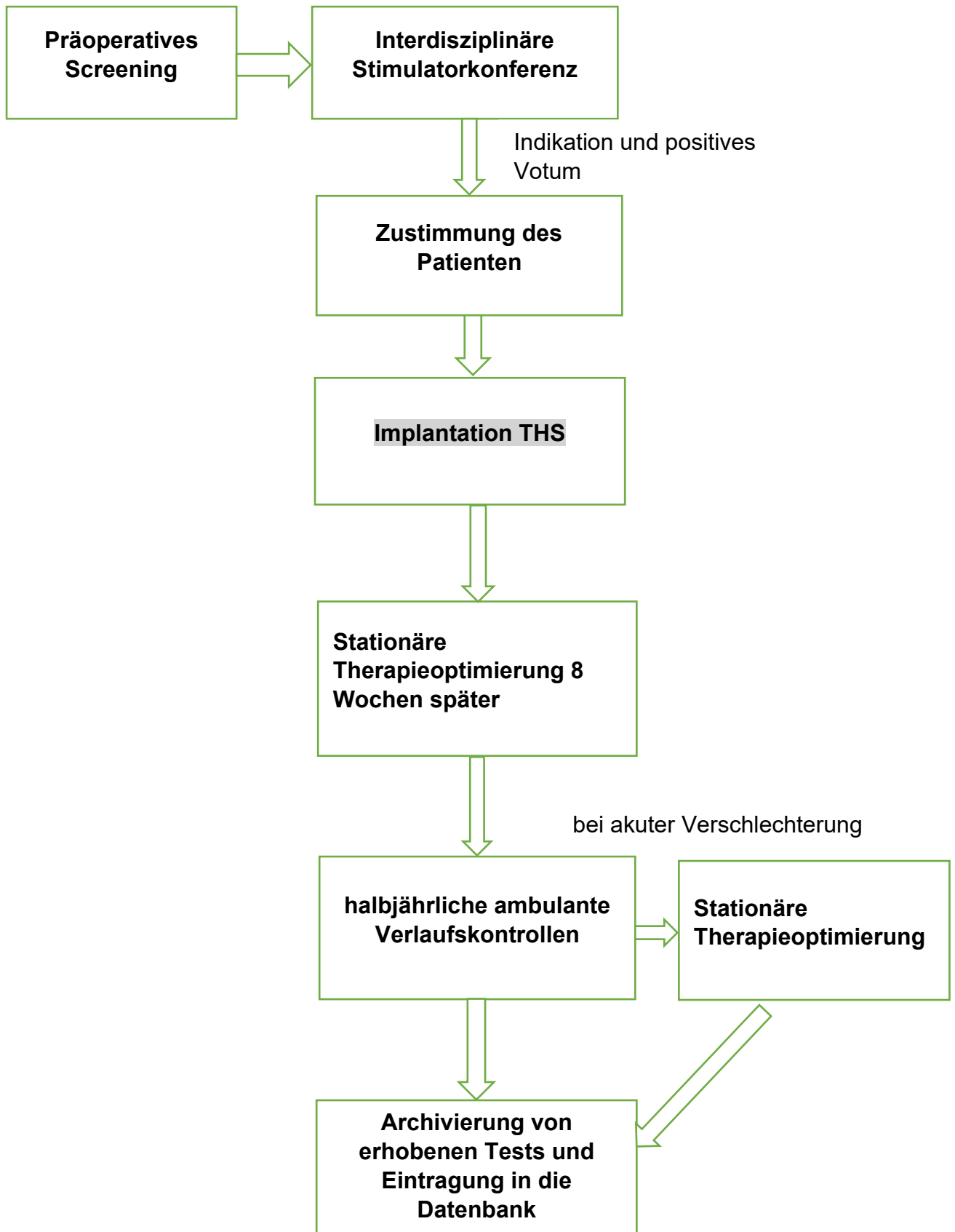


Tabelle 2: Ablauf regulärer klinischer halbjährlicher ambulanter Kontrollen

Dauer (in Minuten)	Methode	Bemerkungen
20	Anamnese und Auslesung des Stimulators	ärztliche Aufgabe
10	MoCA	ärztliche Aufgabe oder medizinisches Personal
10	MDS-UPDRS III	ärztliche Aufgabe oder medizinisches Personal
40 Minuten gesamt		

Die MDS-UPDRS III Messungen erfolgten normalerweise unter der Einstellung „*med on / stim on*“, d.h. mit eingeschaltetem Stimulator und eingenommener Medikation, präoperativ „*med on*“. Bei stationären Aufenthalten kann dies unter Umständen abweichen, wobei zur Sekundäranalyse ausschließlich UPDRS III Daten im „*med on / stim on*“ verwendet wurden. Die präoperativ verwendeten Daten (s. unten) waren im „*med on*“.

2.3.3 Auswertung

Nach Abschluss der Datenerhebung und Schluss der Datenbank (11.11.2019, s. oben) wurde mit der Auswertung und der statistischen Analyse (s. unten) der Verläufe begonnen. Zunächst wurde eine deskriptive Analyse der Kohorte durchgeführt, dabei wurden die Geschlechterverteilung, das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Schlusses der Datenbank, das durchschnittliche Alter bei Stellung der Diagnose und die mittlere Erkrankungsdauer bei Implantation der THS berechnet (Ergebnisse s. oben Tabelle 1). Auch wurden der mittlere präoperative MoCA sowie der mittlere präoperative MDS-UPDRS III Wert berechnet. Um einen Überblick über die Daten zu bekommen, wurde eine „*Missing-Analyse*“ durchgeführt. Darin wurde die Gesamtzahl der durchgeführten Erhebungen, die Anzahl der Tests pro Patient sowie die Länge zwischen den Intervallen festgestellt, um so einen Überblick über die Datenmenge zu bekommen. Der wichtigste Teil der

Auswertung war jedoch die Detektion von MCI und Demenz. Hierbei wurde mithilfe eines Kaplan-Meier Verfahrens, auf welches im weiteren Verlauf noch genauer eingegangen wird, die Zeit bis zum Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz anhand der konsekutiv erhobenen MoCA-Scores geschätzt. Als letzten Schritt wurden nach einer ausführlichen Literaturrecherche mögliche Variablen / Einflussfaktoren für das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz bei IPS Patienten nach THS identifiziert und deren Einfluss auf das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz in der Kohorte mithilfe einer Cox-Regression berechnet und somit Prädiktoren für das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz identifiziert.

2.4 Statistische Analyse

Die Daten wurden mithilfe der Statistiksoftware SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ausgewertet. Deskriptive Analysen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Weiterhin wurden die präoperativen Daten des MoCA sowie der MDS-UPDRS III auf Normalverteilung überprüft. Dies geschah mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests sowie des Shapiro-Wilk-Tests. Beide Tests gehen von der Nullhypothese aus (H_0 = die Daten sind normalverteilt). Es wird dabei ein Vergleich zwischen den zu analysierenden Daten und einem normal verteilten Datensatz mit gleichem Mittelwert und Standardabweichung durchgeführt (Ghasemi und Zahediasl, 2012). Jedoch hat der Kolmogorov-Smirnov-Test eine geringere Testpower im Vergleich zum Shapiro-Wilk Test (Steinskog et al., 2007). Ist der p-Wert $> 0,05$, kann von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden (Ghaserni und Zahediasl, 2012). Jedoch werden beide Tests nur für eine Fallgröße bis zu 50 Probanden empfohlen (Ghaserni und Zahediasl, 2012) (Elliott und Woodward, 2006). Daher sollten sowohl die analytische als auch die graphische Auswertung (z.B. Q-Q Diagramme oder Boxplots) auf Normalverteilung erfolgen (Ghaserni und Zahediasl, 2012). Es ist noch in Bezug auf größere Fallzahlen zu erwähnen, dass selbst eine leichte Abweichung von der Normalverteilung als statistisch signifikant angesehen wird und daher die Nullhypothese verworfen wird (Ghaserni und Zahediasl, 2012) (Öztuna et al.,

2006). Bei Stichproben mit $n > 30$ oder 40 stellt daher eine fehlende Normalverteilung kein größeres Hindernis dar (Ghaserni und Zahediasl, 2012) (Pallant, 2013). Ein Q-Q Diagramm zeigt die Normalverteilung der Daten mittels einer Geraden, d.h. bei annähernder Normalverteilung liegen alle Punkte auf der Geraden (Ghaserni und Zahediasl, 2012).

2.4.1 Kaplan-Meier-Analyse

Die Kaplan-Meier-Analyse untersucht die Zeit bis zum Auftreten eines bestimmten Ereignisses, in dieser Arbeit das Auftreten eines MCI oder einer Demenz, d.h. MoCA-Score < 26 jedoch ≥ 17 für ein MCI bzw. < 17 für eine Demenz. Die Herangehensweise bei der Festlegung der „Cut-off“ Werte wurde bereits vorgestellt (s. oben). Es soll also die Wahrscheinlichkeit bestimmt werden, wie viele Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt ein MCI oder eine Demenz aufweisen. Es liegt aber kein fester Zeitpunkt vor, d.h. zu Beginn der Beobachtung ist unbekannt, wann das Ereignis eintritt. Tritt das bestimmte Ereignis bei einem Patienten, in diesem Fall MCI oder Demenz, während der Beobachtungszeit nicht ein, wird der Beobachtungszeitraum zensiert. Man spricht dann von einer zensierten Beobachtungszeit oder einer zensierten Beobachtung (Ziegler et al., 2002). Auch kann eine Zensierung entstehen, wenn ein Patient nicht mehr zu den „Follow-up“ Untersuchungen kommt. Sollte ein Patient versterben, ohne dass davor ein MCI oder eine Demenz aufgetreten sind, wird diese Beobachtungszeit ebenfalls zensiert (Ziegler et al., 2002) (Zwiener et al., 2011). Das Eintreten eines konkurrierenden Ereignisses, z.B. das Auftreten einer Demenz durch einen Unfall, wird ebenfalls als zensierte Beobachtungszeit klassifiziert (Ziegler et al., 2002). Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten rekrutiert werden, ergeben sich unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume. Patienten, welche erst gegen Ende einer Studie rekrutiert werden, haben somit eine kürzere Beobachtungszeit; d.h. die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses ist geringer. Daher gilt bei allen vergleichenden Überlebensstudien bzw. Zeiten bis zum Eintritt eines bestimmten Ereignisses die Annahme, dass alle Patienten, unabhängig vom Zeitpunkt der Rekrutierung, die gleiche Prognose für das

Auftreten eines bestimmten Ereignisses haben (Zieger et al., 2002). Insgesamt sollte beim Vergleich von Überlebenszeiten bzw. Zeiten bis zum Auftreten eines bestimmten Ereignisses bei der Kaplan-Meier-Methode angenommen werden, dass die Prävalenz der Risikofaktoren, die Charakteristika der untersuchten Population und die Prognose für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses über die Zeit, konstant bleiben, was häufig aber nicht haltbar und objektiv nicht überprüfbar ist (Ziegler et al., 2002). Auch in der untersuchten Kohorte kann das Risiko für das Auftreten eines MCI oder einer Demenz, beispielsweise mit steigendem Alter oder durch das Auftreten von Begleiterkrankungen, zunehmen. Hierauf soll in der Diskussion der Ergebnisse noch genauer eingegangen werden (s. unten).

Im Folgenden soll nun die genaue Berechnung des Kaplan-Meier-Verfahrens dargestellt werden. In unserem Fall definiert also das Auftreten eines MCI oder einer Demenz ein Beobachtungsintervall (= Anzahl der Tage, bis das Ereignis eintritt). Es kann also berechnet werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass der Patient in diesem Beobachtungsintervall kein MCI oder keine Demenz entwickelt. Tritt beispielsweise in der untersuchten Kohorte nach 4 Tagen ein MCI auf, beträgt die Wahrscheinlichkeit, an Tag 4 kein MCI aufzuweisen, bei einer Gesamtstichprobe von 95 Patienten 98,9% (Rechnung: Quotient $94/95$). Es hatten 1,1% der Kohorte zu diesem Zeitpunkt ein MCI (Ziegler et al., 2002) (Zwiener et al., 2011). Bei Auftreten des Ereignisses wird ein neues Beobachtungsintervall definiert und die Wahrscheinlichkeit neu berechnet, dass der Patient in diesem Zeitintervall kein MCI entwickelt. Durch das Produkt aller Wahrscheinlichkeiten kann die Gesamtwahrscheinlichkeit berechnet werden, dass ein Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt kein MCI aufweist (Ziegler et al., 2002). Im genannten Beispiel wird also ein neues Beobachtungsintervall definiert, im Nenner wird jedoch nur noch mit 94 Patienten gerechnet, da bei einem Patienten bereits das Zielereignis, Entwicklung eines MCI, eingetreten ist. Tritt also an Tag 11 erneut ein MCI auf, wird die Gesamtwahrscheinlichkeit, zu diesem Zeitpunkt kein MCI zu haben, folgenderweise berechnet: Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten zu diesem Zeitpunkt: $(94:95) * (93:94) = 0,979$, d.h. 97,9% der Kohorte hat zu diesem Zeitpunkt kein MCI, es trat also bei 2,1% ein

MCI auf (Ziegler et al., 2002) (Zwiener et al., 2011). Tritt bei einem Patienten während des Beobachtungszeitraums ein bestimmtes Ereignis nicht ein, also in diesem Fall ein MCI, wird dieser, wie bereits oben erwähnt, zensiert. Tritt eine Zensierung zu einem bestimmten Zeitpunkt auf, wird die Annahme gemacht, dass die Daten des Patienten bis zum Ende des nächsten Ereignisses vorliegen. Erst danach beginnt die Zensierung. Die Gesamtwahrscheinlichkeit ändert sich nicht, die Kurve läuft horizontal weiter bis zum Eintritt des nächsten Ereignisses (s. unten) (Ziegler et al., 2002). Tritt also eine Zensierung an Tag 60 auf (z.B. aufgrund des Todes eines Patienten), wird der Patient in die Berechnung eines neuen Beobachtungsintervalls nicht mehr einbezogen, die Anzahl der Patienten im Nenner verringert sich um 1 (Ziegler et al., 2002) (Zwiener et al., 2011). Dargestellt wird das Ganze mit einer Kaplan-Meier-Kurve (Ziegler et al., 2002). In dieser kann abgelesen werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten ist (Zwiener et al., 2011). Beim Eintreten eines bestimmten Ereignisses, also MCI oder Demenz, geht die Kurve nach unten. Zensierte Patienten werden durch einen Strich in der Kurve dargestellt, die Kurve läuft horizontal weiter (Zwiener et al., 2011). Es werden erstens die mittlere und zweitens die mediane Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses angegeben.

1. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wird definiert als die Fläche unter der Kaplan-Meier Kurve bzw. deren Integral (Rao und Schoenfeld, 2007) und ist somit stark vom Zensierungsmuster abhängig. Bei einer Zensierung läuft die Kurve horizontal weiter, die Fläche unter der Kurve wird größer.

2. Die mediane Zeit kann nach Erstellen der Kaplan-Meier-Kurve bei 0,5 auf der y-Achse abgelesen werden, d.h. das ist die Zeit, nach welcher bei 50% der Patienten ein Ereignis eingetreten ist (Zwiener et al., 2011).

Da die mittlere Zeit vom Zensierungsmuster abhängig ist, wird meistens die mediane Zeit berichtet (Rao und Schoenfeld, 2007). Es ist also die Zeit, in der bei der Hälfte der Patienten ein Ereignis aufgetreten ist (Zwiener et al., 2011). Jedoch wird in vergleichbaren Arbeiten nicht einheitlich die mediane Zeit

berichtet, beispielsweise bei Kim et al. (H.-J. Kim et al., 2014), weshalb in dieser Arbeit sowohl die mittlere also auch die mediane Zeit angegeben werden.

2.4.2. Kaplan-Meier-Analyse der MoCA-Verläufe

Um die MoCA Verläufe in Bezug auf MCI und Demenz zu analysieren, wurde die oben vorgestellte Kaplan-Meier-Analyse verwendet. Bei 18 Patienten konnte kein präoperativer Baseline-Score in den Datenbanken ermittelt werden, da die Implantation der THS in einem externen Zentrum erfolgte und die Erhebungen am Universitätsklinikum Tübingen erst nach externer Implantation durchgeführt wurden oder bei sehr frühen Datenerhebungen kein präoperativer MoCA-Score archiviert vorlag. Diese Patienten wurden dennoch in die Berechnung eingeschlossen, sofern beim ersten postoperativen Wert kein MCI und keine Demenz vorlagen (d.h. MoCA \geq 26), da somit nicht von einer kognitiven Einschränkung zum Zeitpunkt der THS ausgegangen werden konnte. Alle 18 Patienten hatten im ersten postoperativen MoCA-Score einen Wert von \geq 26 und wurden berücksichtigt.

Folgende Fragestellungen wurden nach oben aufgeführten „Cut-off“ Werten analysiert:

1. Transition von MoCA \geq 26 zu MCI, d.h. MoCA $<$ 26 aber \geq 17 („Cut-off“ Werte s. Abschnitt 2.2.2.2)? Zeit in Tagen bzw. Jahren bis zum Auftreten eines MCI nach THS Implantation (OP-Datum)?
2. Transition von MoCA \geq 26 zu einer Demenz, d.h. MoCA $<$ 17 („Cut-off“ Werte s. Abschnitt 2.2.2.2)? Zeit in Tagen bzw. Jahren bis zum Auftreten einer Demenz nach THS Implantation (OP-Datum)?

Häufig sind „*missing data*“ ein Problem vieler retrospektiver Studien, da häufig keine Vollständigkeit bei der Erhebung der Daten aufgrund fehlender Verfügbarkeit aller Patienten zu den bestimmten Untersuchungszeitpunkten vorliegt (Engels und Diehr, 2003). Weiterhin liegen in der untersuchten Kohorte, wie bereits erwähnt, bei 18 Patienten keine präoperativen Scores vor, da die

Implantation in einem externen Zentrum erfolgte oder bei sehr frühen Erhebungen kein archivierter präoperativer Score vorlag (s. oben). Daher wurde die oben genannten Fragestellung um folgenden Punkt ergänzt:

- Erneute Berechnung von 1. und 2., jedoch ohne externe Patienten bzw. fehlender präoperativer MoCA-Score (s. oben)

In unserer Studie haben weitere verschiedene Faktoren (Patient nicht anwesend bei Kontrolltermin, Patient stellt sich nicht halbjährlich vor, Patient verstorben) dazu geführt, dass nicht für jeden individuellen Verlauf ein jährlicher MoCA-Score vorlag, d.h. die Abstände zwischen den Untersuchungen variierten teilweise und für manche Verläufe war nur ein postoperativer Wert nach dem Baseline-Score vorliegend. Daher wurde eine Missing Analyse durchgeführt, in welcher folgende Punkte untersucht wurden:

- Intervall nach THS Implantation bis zur ersten kognitiven Untersuchung (MoCA oder MMST; optimal 365 Tage)
- Zahl der beobachteten Untersuchungen vs. Zahl geplanter Untersuchungen
- letzte Untersuchung vor Datenbankschluss
- beobachtete Intervalllänge (optimal 365 Tage)
- MCI Status zu den Jahreszeitpunkten, wie viele Visiten passen in das Jahresschema?

2.4.3 Cox-Regression und Identifikation von Prädiktoren

Die Cox-Regression ist ein statistisches Verfahren, in welchem der Einfluss verschiedener Variablen auf das Auftreten eines bestimmten Ereignisses, z.B. das Alter bei Erstdiagnose eines IPS und Auftreten einer Demenz, untersucht werden kann. Von zentraler Bedeutung ist bei der Cox-Regression die Hazard-Funktion, welche die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit angibt, dass ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines kleinen Zeitintervalls eintritt (Stel et al., 2011b). Im Gegensatz zum Kaplan-Meier-Verfahren können bei der Cox-Regression Einflussfaktoren wie Alter und Geschlecht berechnet werden und das

adjustierte Ergebnis mit dazugehörigem 95% Konfidenzintervall wiedergegeben werden (Stel et al., 2011) (Stel et al., 2011a). Normalerweise werden die Patienten in Gruppen eingeteilt, z.B. Alter < 70 bei Erstdiagnose eines IPS und Alter > 70. Nun kann die Hazard-Ratio in Bezug auf das Auftreten einer Demenz berechnet werden. Die Hazard-Ratio ist der Quotient aus den beiden Hazard-Funktionen, beispielsweise Gruppe Alter < 70 und Gruppe Alter > 70 (Zwiener et al., 2011). Eine Hazard-Ratio von 1 bedeutet dabei eine gleiche Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Auftreten eines MCI oder einer Demenz, eine Hazard-Ratio von 1,30 deutet eine 30% höhere Wahrscheinlichkeit beispielsweise für das Auftreten einer Demenz an bei Alter > 70 (Stel et al., 2011b) (Zwiener et al., 2011). Zusätzlich kann ein weiterer Einflussfaktor als zusätzliche Variable berechnet und das Ergebnis adjustiert werden, z.B. das Alter bei Diagnosestellung eines IPS (Stel et al., 2011). Nach ausführlicher Literaturrecherche wurden folgende Variablen bzw. mögliche Prädiktoren für das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz bei IPS Patienten (s. oben) berechnet:

- Geschlecht
- Alter bei THS Implantation
- Erkrankungsdauer bei THS Implantation
- MDS-UPRDS III präoperativ

Es wurde für jeden dieser Faktoren die oben erwähnte Cox-Regression durchgeführt, um den Einfluss auf die Auftrittswahrscheinlichkeit einer Demenz bei IPS Patienten zu berechnen. Zum Vergleich der statistischen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses wurde der Log-Rank-Test angewendet. Dieser untersucht, ob die Zeiten bis zum Eintreten eines Ereignisses, in diesem Fall MCI oder Demenz, in zwei Gruppen gleich lang sind. Hierbei wird der gesamte Beobachtungszeitraum erfasst, also die Kaplan-Meier-Kurven miteinander verglichen. Liegt $p < 0,05$ ist das Ergebnis signifikant (Zwiener et al., 2011).

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik und die statistischen Berechnungen der Kaplan-Meier-Analyse, der Missing-Analyse sowie der Cox-Regression dargestellt.

3.1 Deskriptive Statistik der Kohorte

Die Datenbank der untersuchten Kohorte wurde am 11.11.2019 geschlossen. Es wurden das Alter bei Schluss der Datenbank, die Geschlechterverteilung, das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, das Alter und die Erkrankungsdauer bei THS Implantation untersucht. Diese Ergebnisse wurden bereits in Punkt 2.3.2 (s. Tabelle 2) vorgestellt. Weiterhin wurden der präoperative Mittelwert des MoCA und des MDS-UPDRS III berechnet. Tabelle 3 stellt die Ergebnisse vor. Bei der MDS-UPDRS III lagen für 75 Patienten Datensätze vor. Auch hier bestanden vor allem bei den frühen Daten aufgrund fehlender konsequenter Archivierung Lücken. Der präoperative Mittelwert des MoCA lag bei $28,04 \pm 1,20$, während der Mittelwert der MDS-UPDRS III im „med on“ bei $29,32 \pm 9,83$ lag.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Kohorte

	Anzahl	Männlich	Weiblich	Gesamt
	95			
MoCA präoperativ Mittelwert	77	$28,02 \pm 1,19$	$28,07 \pm 1,22$	$28,04 \pm 1,20$
MDS-UPDRS III präoperativ med on	75	$29,19 \pm 10,05$	$29,56 \pm 9,60$	$29,32 \pm 9,83$

Anzahl: Anzahl der Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden und Anzahl der jeweiligen Scores.

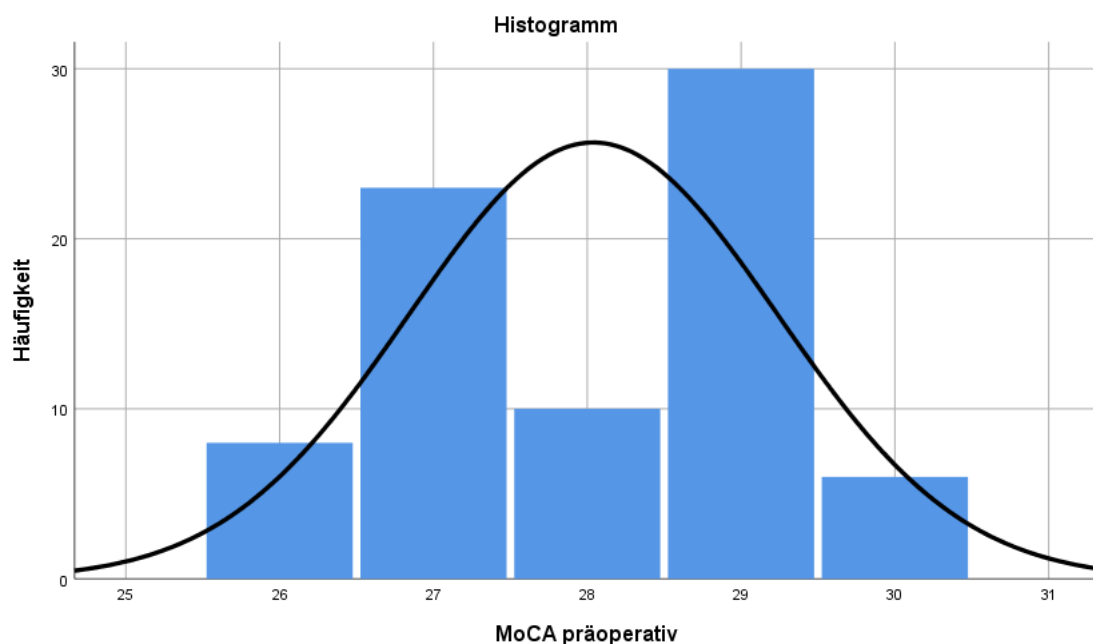
MoCA präoperativ: präoperativer MoCA als MW +/- SD angegeben.

MDS-UPDRS III präoperativ: präoperative MDS-UPDRS III als MW +/- SD angegeben.

3.2 Deskriptive Statistik, Häufigkeiten und explorative Datenanalyse des MoCA sowie der MDS-UPDRS III

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik der präoperativen MoCA- und MDS-UPDRS III Scores, welche auch die in die MDS-UPDRS III konvertierten früheren UPDRS III Scores (s. oben) beinhalten, erstellt. Es wurden eine Häufigkeitsverteilung sowie eine explorative Datenanalyse der jeweiligen Scores durchgeführt. Zunächst werden die Ergebnisse des präoperativen MoCA-Wertes, d.h. ohne die Patienten, bei welchen kein präoperativer Wert vorlag, vorgestellt. Abbildung 2 zeigt hierzu die Häufigkeitsverteilungen. Dabei wurde ein Score von 29 am häufigsten erreicht (39,0%), gefolgt von 27 (29,9%) und 28 (13,0%).

Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung MoCA präoperativ

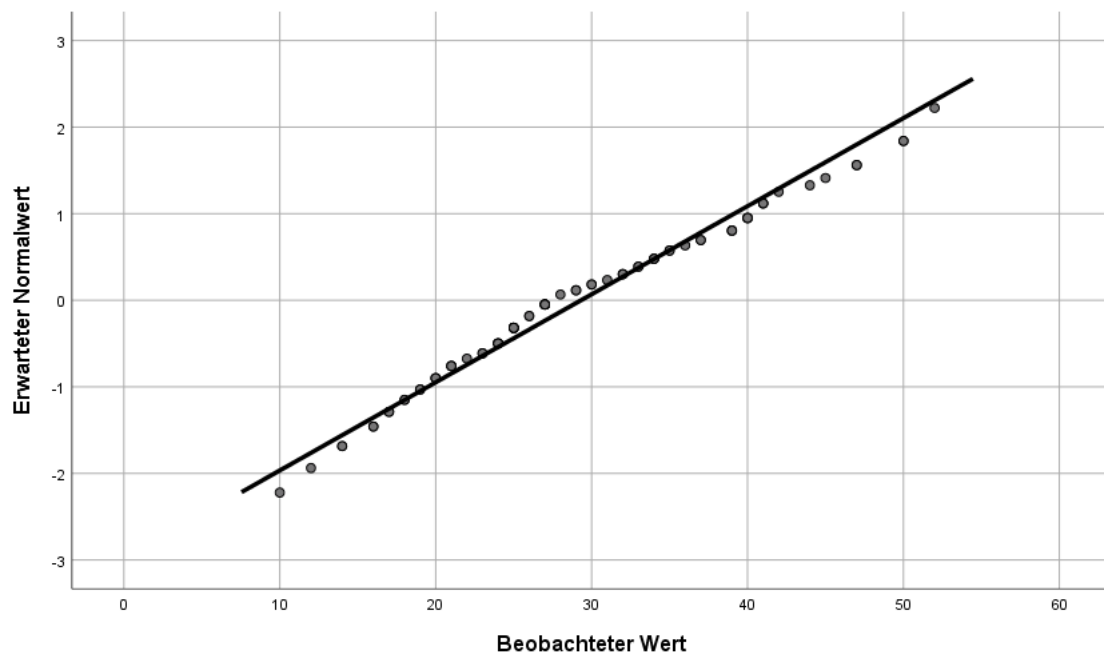


N = 77 (ohne die 18 Patienten mit fehlendem präoperativem Score)
Mittelwert = 28,04
Std. – Abw. = 1,197

Die Normalverteilung wurde einerseits mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests sowie des Shapiro-Wilk-Tests untersucht, es erfolgte aber auch eine graphische Darstellung mithilfe eines Q-Q Diagramms (Abbildung 3). Bei beiden Tests zeigte sich, dass der p-Wert $< 0,05$ ist, sodass die Nullhypothese verworfen

wurde (*Kolmogorov-Smirnov*: Statistik: 0,257; Signifikanz: 0,000; *Shapiro-Wilk*: Statistik: 0,873; Signifikanz: 0,000) und anhand der Tests nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte. Wie oben bereits aufgezeigt, haben beide Tests bei größeren Fallzahlen eine höhere Ungenauigkeit, sodass auch die graphische Analyse miteinbezogen werden muss.

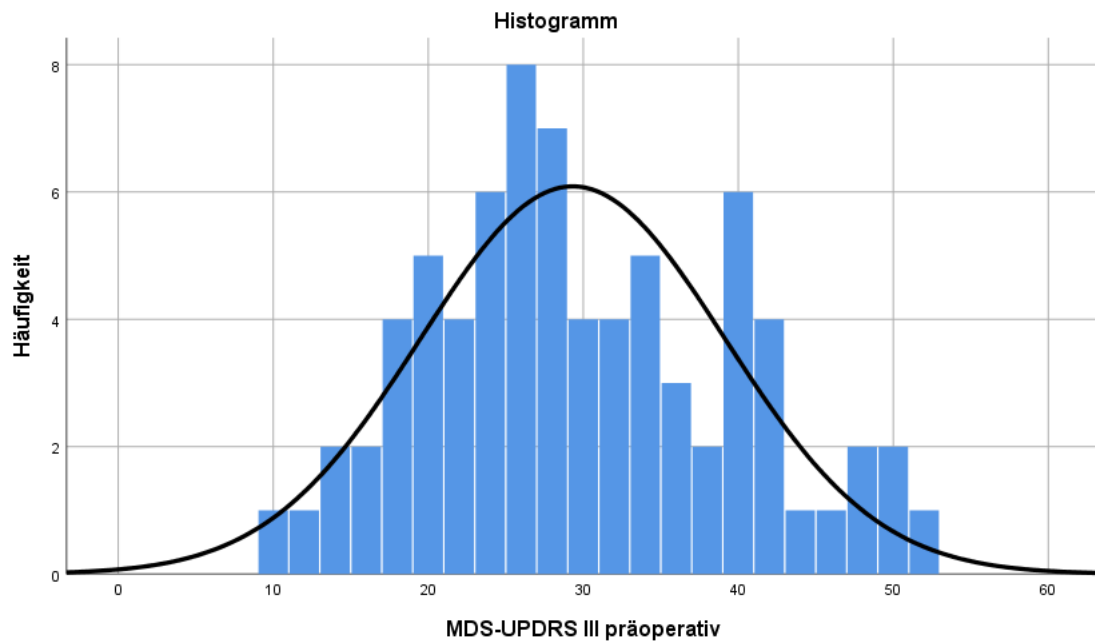
Abbildung 3: Q-Q-Diagramm MoCA präoperativ



Im Q-Q-Diagramm ist zu sehen, dass für die Werte 28 und 30 die Punkte annähernd auf der Geraden liegen, während die restlichen Werte leichte Abweichungen aufweisen.

Darüber hinaus wurden die präoperativen MDS-UPDRS III Daten untersucht. Es lagen für 75 Patienten Daten vor. Ähnlich wie bei den MoCA-Scores konnte bei 20 Patienten aufgrund fehlender Archivierung kein präoperativer UPDRS-Score festgestellt werden. Hierbei wurden Werte von 25 und 27 (jeweils 8,0%) und 24 (5,3%) am häufigsten erreicht. Der niedrigste gemessene Wert betrug 10, der höchste Wert 52. Die Mehrzahl der Patienten zeigte also präoperativ im „*med on-Status*“ milde Symptome (60%) (Martínez-Martín et al., 2015).

Abbildung 4: Histogramm MDS-UPDRS III präoperativ



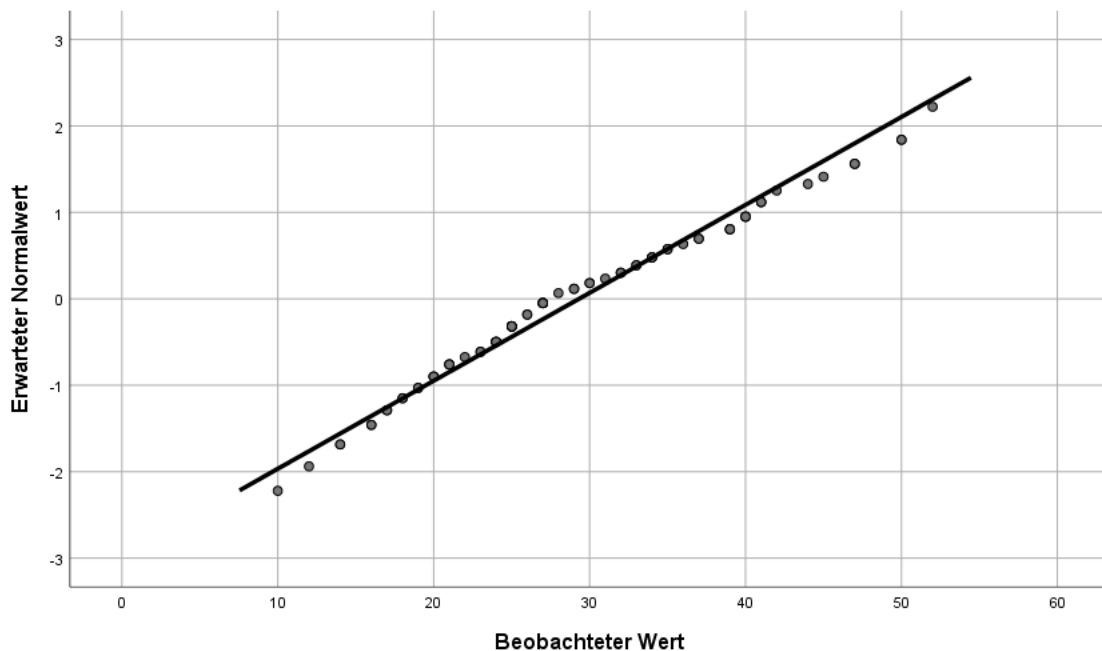
Mittelwert = 29,32

Std.-Abw. = 9,828

N = 75 (ohne fehlende präoperative MDS-UPDRS III Scores)

Die Tests ergaben eine Normalverteilung der Daten (*Kolmogorov-Smirnov*: Statistik: 0,113; Signifikanz: 0,018; *Shapiro-Wilk*; Statistik: 0,978; Signifikanz: 0,202). Im Q-Q-Diagramm zeigten sich leichte Abweichungen von der Geraden.

Abbildung 5: Q-Q-Diagramm MDS-UPDRS III präoperativ



3.3. Missing-Analyse

In diesem Abschnitt sollen nun die vorhandenen Daten bezüglich ihrer Struktur und Vollständigkeit untersucht werden. Der längste untersuchte Zeitraum bis zum Auftreten eines MCI betrug 19,1 Jahre, der längste Untersuchungszeitraum bis zum Auftreten einer Demenz 12,9 Jahre. Der insgesamt längste Untersuchungszeitraum ab THS-Implantation waren 20 Jahre. Zunächst wurde überprüft, wann die ersten Follow-up Daten für den MoCA-Score nach THS Implantation vorlagen. Optimal wäre eine erste Datenerhebung innerhalb von 365 Tagen. Tatsächlich lag der erste Wert im Mittel nach 886,83 Tagen vor (entsprechend nach ca. 2,43 Jahren). Die mediane Zeit bis zur ersten Erhebung betrug 637 Tage (1,74 Jahre). Die Streuung war in diesem Fall relativ hoch. Der früheste Wert wurde nach 4 Tagen, der späteste Wert erst nach 4258 Tagen (11,67 Jahren) erhoben (Tabelle 4).

Tabelle 4: Intervalllänge in Tagen bis zur ersten kognitiven Testung nach TSH Implantation

N	Gültig	95
	Fehlend	0
Mittelwert (in Tagen)		887
Median (in Tagen)		637
Standard-Abweichung (in Tagen)		845
Minium (in Tagen)		4
Maximum (in Tagen)		4258
Perzentile	25	364
	50	637
	75	1127

Anschließend wurde die Anzahl der tatsächlich stattgefundenen Erhebungen mit den zu erwartenden Erhebungen (optimal wäre eine Messung alle 365 Tage) relativ zur Beobachtungszeit gegenübergestellt. Insgesamt wurden 284 Erhebungen durchgeführt; der Erwartungswert lag, bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 7 Jahren mit je einer erwarteten Erhebung pro Jahr bei insgesamt 95 Patienten, bei 663 Untersuchungen. Im Mittel erfolgten ca. 3 Erhebungen pro Patient, erwartet wurden im Mittel 7 Erhebungen pro Patient (Tabelle 5).

Tabelle 5: Zahl der durchgeführten vs. erwarteten Erhebungen

		durchgeführte Erhebungen	geplante Erhebungen
N	Gültig	95	95
	Fehlend	0	0
Mittelwert		3	7
Median		2	6
Summe		284	663
Perzentile	25	1	3
	50	2	6
	75	4	10

Idealerweise sollte einmal jährlich nach THS Implantation pro Patient ein MoCA-Score erhoben werden. Die Testungen sollten idealerweise immer in einem Abstand von 365 ± 30 Tagen nach der letzten Testung bzw. der THS Implantation stattfinden, um eine optimale Beobachtungsgleichheit zu erhalten. Jedoch ist dies im klinischen Alltag häufig nicht umsetzbar, sodass viele Erhebungen außerhalb der Jahresschemata stattgefunden haben bzw. die erste Erhebung nach THS Implantation erst im zweiten oder dritten Jahr danach durchgeführt wurde, also nicht im erwarteten Jahresintervall. Im Folgenden wurde untersucht, wie viele der Erhebungen tatsächlich in den erwarteten Jahresintervallen (365 Tage nach THS Implantation, weitere 365 Tage nach Visite 1 usw.) durchgeführt wurden, also wie viele Testungen bei den individuellen Verläufen tatsächlich im ersten Jahr nach der THS Implantation zum erwarteten Zeitpunkt, wie viele im zweiten Jahr zum erwarteten Zeitpunkt etc. stattfanden. Wir tolerierten einen Zeitraum von ± 90 Tagen zum erwarteten Jahreszeitpunkt.

Tabelle 6: Tatsächliche Anzahl der MoCA-Scores, welche im erwarteten Jahresschema durchgeführt wurden

	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5	Jahr 6	Jahr 7	Jahr 8
Anzahl N	13	10	8	11	4	7	6	3
Mittelwert	24,9	24,8	27,0	26,1	24,5	26,9	25,7	28

Jahr: Jahresintervall nach THS Implantation (365 ± 90 Tage nach THS bzw. letzter Erhebung)

Anzahl N: Anzahl der Erhebungen, welche im erwarteten Jahresintervall durchgeführt wurden (± 90 Tage)

Mittelwert: Mittelwert des MoCA zum Jahresintervall

Es fanden insgesamt 62 von 284 Erhebungen nach THS Implantation in den erwarteten Jahresschemata statt. Diese lagen innerhalb der ersten 8 Jahre nach THS Implantation. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 7 Jahre. Dies deutet auf eine hohe Anzahl von Erhebungen hin, welche nicht zu den jeweilig erwarteten Zeitpunkten durchgeführt wurden und daher nicht in das Jahresschema passen. Es gibt also viele unerwartete Erhebungen, welche entweder vor Vollendung des Jahresintervalls oder danach durchgeführt wurden. Insgesamt deutet dies auf eine Unregelmäßigkeit der insgesamt 284 durchgeführten Erhebungen hin, d.h. die erwarteten Jahresschemata wurden nicht eingehalten, was jedoch bei einer gewissen Anzahl an Scores pro Patient (durchschnittlich 3) für die Schätzung keine größere Problematik darstellt. Als nächsten Schritt wurde analysiert, wann die letzte Erhebung vor Schluss der Datenbank stattgefunden hat. Dabei fand die letzte Untersuchung im Mittel 654,31 Tage (1,79 Jahre) vor dem Schluss der Datenbank statt (Tabelle 7). 26,3% der Kohorte erhielten im letzten Jahr vor Schluss eine Untersuchung. Weiterhin wurde auch der Abstand zwischen den einzelnen Erhebungen berechnet, dieser betrug im Mittel 756,06 Tage (2,07 Jahre) (Tabelle 8).

Tabelle 7: Intervalllänge in Tagen zwischen der letzten kognitiven Testung bis zum Schluss der Datenbank

N	Gültig	95
	Fehlend	0
Mittelwert (in Tagen)		654
Median (in Tagen)		561
Perzentile	25	325
	50	561
	75	903

Tabelle 8: Intervalllänge in Tagen zwischen den kognitiven Testungen

N	Gültig	95
	Fehlend	0
Mittelwert (in Tagen)		756
Median (in Tagen)		598
Perzentile	25	450
	50	598
	75	889

3.3 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Auftreten von MCI und Demenz

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die oben erläuterten Fragestellungen vorgestellt.

Es entwickelten insgesamt 61 Patienten (64,2%) von 95 im Verlauf der Intervalluntersuchungen ein MCI. Dabei wurde die mittlere oder durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten eines MCI nach THS Implantation auf 2217 Tage, was 6,07 Jahre entspricht, geschätzt. Das 95%-Konfidenzintervall lag hierbei zwischen 1743 Tagen (4,78 Jahren) und 2691 Tagen (7,37 Jahren). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines MCI wurde mit 1572 Tagen, dies entspricht 4,31 Jahren, geschätzt. Der erste Patient hatte bereits nach 4 Tagen, also in der ersten postoperativen Messung, einen MoCA-Score von 25 und damit ein MCI.

Drei weitere Patienten wiesen ebenfalls sehr kurz nach der Operation (nach 11 bzw. 59 bzw. 158 Tagen) ein MCI auf. Der längste Zeitraum bis zum Auftreten eines MCI betrug 6966 Tage (19,08 Jahre). Trat das Ereignis, d.h. ein MCI, nicht auf, wurden die Daten zensiert (s. Punkt 2.4.1). Der Anteil der zensierten Daten betrug bei dieser Berechnung 35,8%. Bei 34 Patienten trat im Verlauf somit kein MCI auf. Die Tabellen 9 und 10 verdeutlichen nochmals die Ergebnisse. In Abbildung 6 ist die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. 5 Jahre nach THS Implantation wurde der Anteil an Patienten, welche ein MCI entwickelten, auf etwa 56% geschätzt, 10 Jahre danach lag der Anteil bei etwa 72% und 15 Jahre nach der Operation wurde der Anteil auf ca. 90% geschätzt.

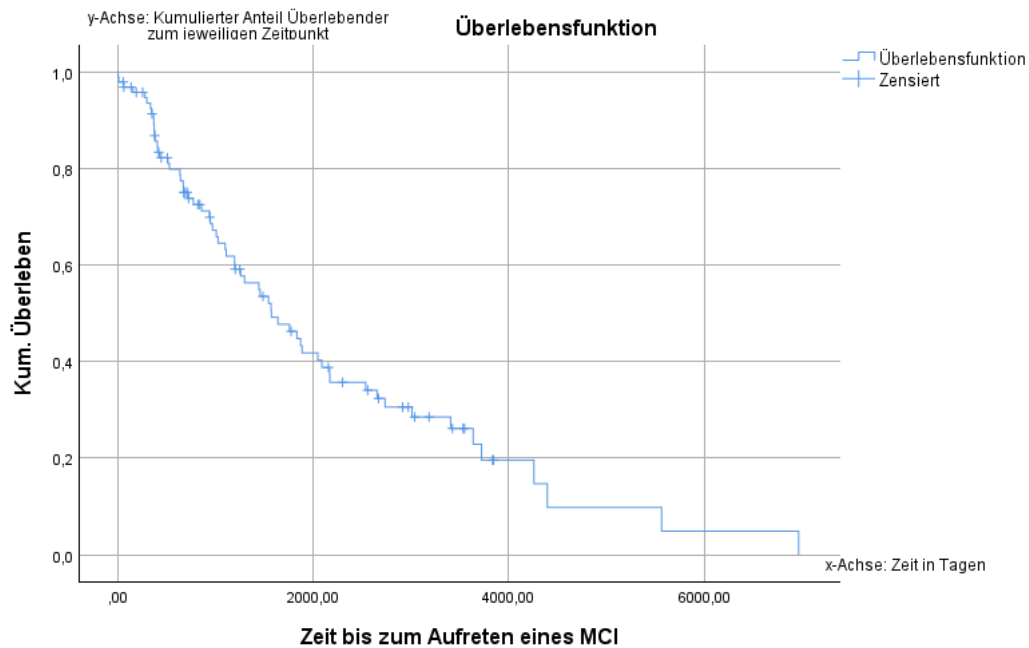
Tabelle 9: Zusammenfassung der Fallbearbeitung, Auftreten eines MCI

		Zensiert	
Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N	Prozent
95	61	34	35,8%

Tabelle 10: Mittelwert und Median der Zeit in Tagen bis zum Auftreten eines MCI

Mittelwert				Median			
		95%- Konfidenzintervall				95%- Konfidenzintervall	
Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
2217,113	241,778	1743,228	2690,998	1572,00	264,441	1053,696	2090,304

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis MCI



Als nächsten Schritt werden nun die Ergebnisse der zweiten Fragestellung (Auftreten einer Demenz) vorgestellt. Es entwickelten insgesamt 12 Patienten (12,6%) der 95 eingeschlossenen Patienten im Verlauf der Intervalluntersuchungen eine Demenz. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Demenz wurde auf 5060 Tage geschätzt, was 13,86 Jahren entspricht. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen 4038 Tagen (11,06 Jahren) und 6082 Tagen (16,66 Jahren). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Demenz wurde mit 4707 Tagen (12,90 Jahren) geschätzt. Der kürzeste Zeitraum bis zum Eintritt einer Demenz lag bei 711 Tagen (1,95 Jahren). Der längste Zeitraum bis zum Auftreten einer Demenz lag bei 4707 Tagen (12,90 Jahren). Trat das Ereignis, d.h. eine Demenz, nicht ein, wurden die Daten zensiert. Der Anteil zensierter Daten lag bei 87,4%. Bei 83 Patienten trat im Verlauf somit keine Demenz auf. Die Ergebnisse werden durch die Tabellen 11 und 12 aufgezeigt, Abbildung 7 bildet die Kaplan-Meier-Kurve "Zeit bis Demenz" ab. 5 Jahre nach Implantation der THS wurde der Anteil an Patienten, bei welchen man eine Demenz erwartete, auf etwa 5% geschätzt, 10 Jahre danach lag der Anteil bei etwa 28% und 15 Jahre nach der Operation wurde der Anteil auf ca. 64% geschätzt.

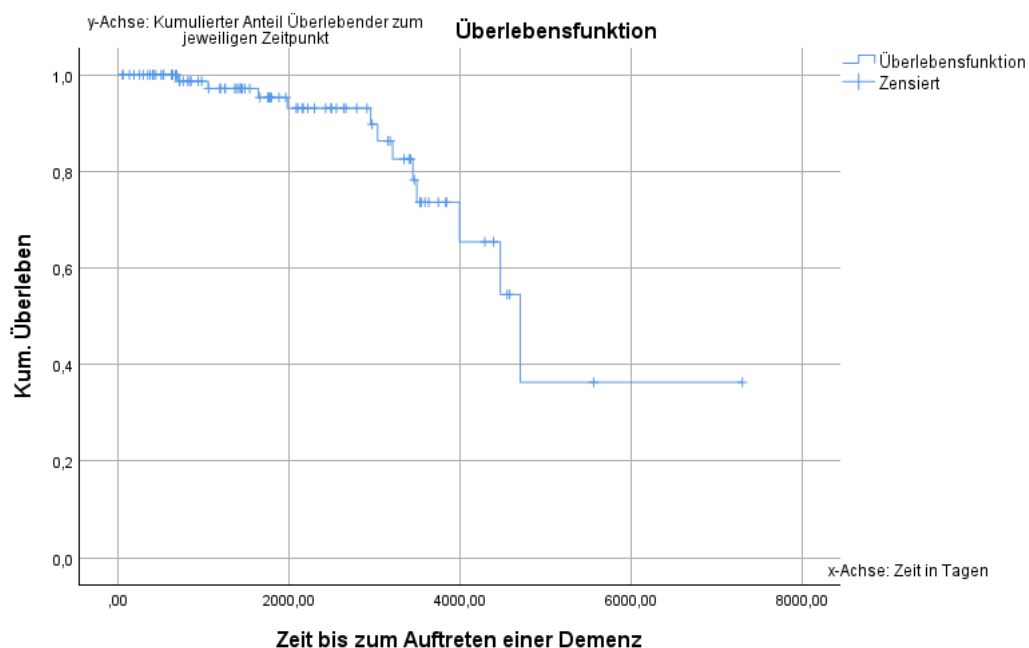
Tabelle 11: Zusammenfassung der Fallbearbeitung, Auftreten einer Demenz

		Zensiert	
Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N	Prozent
95	12	83	87,4%

Tabelle 12: Mittelwert und Median der Zeit in Tagen bis zum Auftreten einer Demenz

Mittelwert				Median			
		95%- Konfidenzintervall				95%- Konfidenzintervall	
Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
5059,811	521,514	4037,645	6081,978	4707,000	422,538	3878,825	5535,175

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis Demenz



Wie bereits oben aufgeführt, wurden nun beide Fragestellungen ohne die externen Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score (n=18) bearbeitet. Hierbei entwickelten 49 von 77 Patienten im Verlauf der Intervalluntersuchungen ein MCI (63,6%). Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines MCI wurde auf 1581 Tage (4,33

Jahre) geschätzt, die mediane Zeit lag bei 1198 Tagen (3,28 Jahren). Der kürzeste Zeitraum bis zum Auftreten eines MCI war auch hier sehr kurz, bereits 4 Tage im ersten postoperativen Score (gleicher Patient wie in der Primäranalyse). Die nächsten Ereignisse traten nach 11 bzw. nach 59 Tagen ein. Der längste Zeitraum bis zum Eintreten eines MCI betrug 3722 Tage (10,20 Jahre). Die Tabellen 13 und 14 zeigen die Ergebnisse. Bei 28 Patienten trat das Ereignis MCI nicht ein, der Anteil zensierter Daten lag somit bei 36,4%.

Tabelle 13: Zusammenfassung der Fallbearbeitung, Auftreten eines MCI ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score

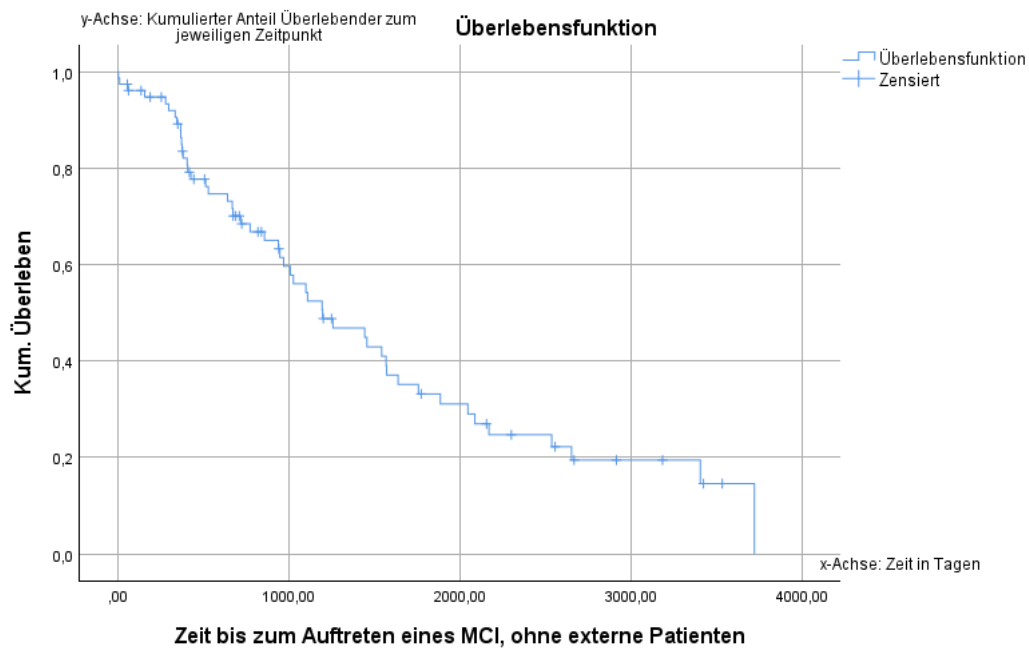
		Zensiert	
Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N	Prozent
77	49	28	36,4%

Tabelle 14: Mittelwert und Median der Zeit in Tagen bis zum Auftreten eines MCI, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score

Mittelwert				Median			
		95%- Konfidenzintervall				95%- Konfidenzintervall	
Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
1580,790	158,477	1270,175	1891,406	1198,00	239,988	727,624	1668,376

Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve. Hierbei wurde der Anteil an Patienten mit MCI 5 Jahre nach Implantation der THS auf ca. 70% geschätzt, nach 10 Jahren lag der Anteil bei ca. 100%.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis MCI, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score



Zum Schluss wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Demenz für die Population ohne externe Patienten berechnet. Hierbei entwickelten 8 Patienten (10,39%) eine Demenz. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Demenz wurde auf 3791 Tage (10,39 Jahre) und die mediane Zeit auf 3997 Tage (10,95 Jahre) geschätzt. Der kürzeste Zeitraum bis zum Auftreten einer Demenz betrug hier 711 Tage (1,95 Jahre), der längste Zeitraum lag bei 3997 Tagen (10,95 Jahren). Die Tabellen 15 und 16 visualisieren die Ergebnisse. Bei 69 Patienten trat das Ereignis Demenz nicht ein, der Anteil zensierter Daten lag somit bei 89,6%.

Tabelle 15: Zusammenfassung der Fallbearbeitung, Auftreten einer Demenz ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score

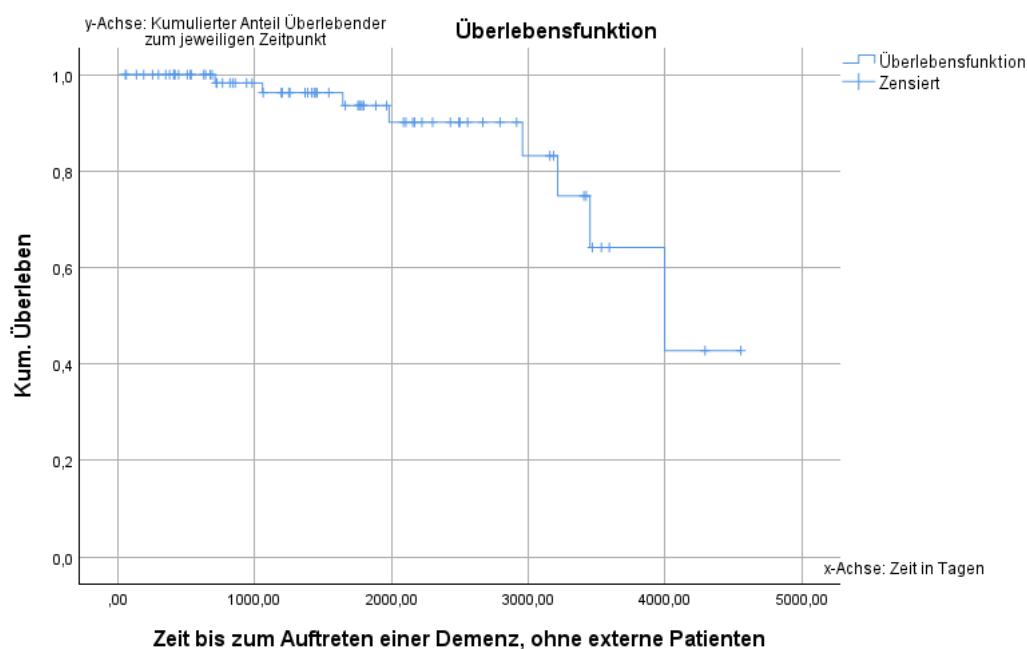
Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
77	8	69	89,6%

Tabelle 16: Mittelwert und Median der Zeit in Tagen bis zum Auftreten einer Demenz, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score

Mittelwert				Median			
		95%- Konfidenzintervall				95%- Konfidenzintervall	
Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
3791,084	212,235	3375,102	4207,065	3997,000	501,540	3013,982	4980,018

In Abbildung 9 ist der Graph der Kaplan-Meier-Funktion für das Auftreten einer Demenz ohne externe Patienten dargestellt. Nach 5 Jahren wurde der Anteil an Demenzen auf ca. 4%, nach 10 Jahren auf etwa 38% und nach 12 Jahren auf ca. 58% geschätzt.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis Demenz, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score



Der exakte Zeitpunkt für das Eintreten eines MCI bzw. einer Demenz kann nicht genau definiert werden, da zwischen dem Zeitpunkt des klinischen Auftretens eines MCI bzw. einer Demenz und der Detektion durch die Testung mithilfe des MoCA ein je nach Patient und je nach Testintervall unterschiedlicher Zeitraum liegen kann, was die Genauigkeit der Ergebnisse einschränkt. Es wurde daher außerdem eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Für beide Fragestellungen

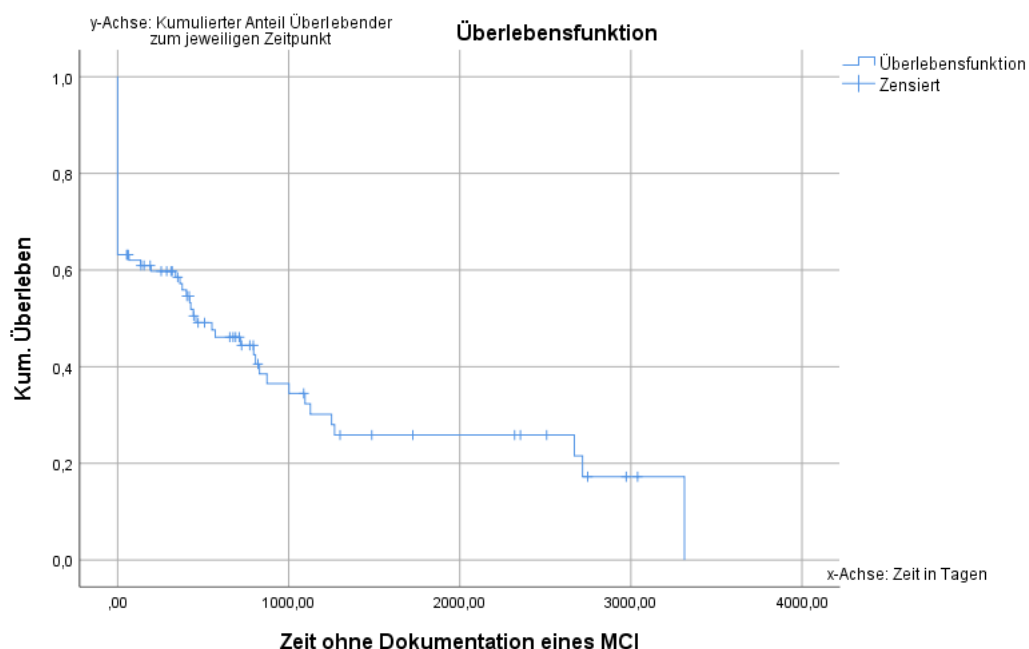
(Zeit bis MCI bzw. Zeit bis Demenz) wurde der Zeitraum ab der THS Implantation bis zur letzten Erhebung ohne erstmalige Dokumentation eines MCI bzw. einer Demenz berechnet.

Hierbei wurde die Zeit bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation eines MCI im Mittel auf 1068 Tage (2,93 Jahre) und die mediane Zeit auf 458 Tage (1,25 Jahre) (Tabelle 17), geschätzt. Dargestellt wird dies durch die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 10.

Tabelle 17: Mittelwert und Median für die Zeit in Tagen bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation eines MCI

Mittelwert				Median			
		95%- Konfidenzintervall				95%- Konfidenzintervall	
Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
1067,714	155,847	762,254	1373,173	458,000	159,446	145,486	770,514

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation eines MCI



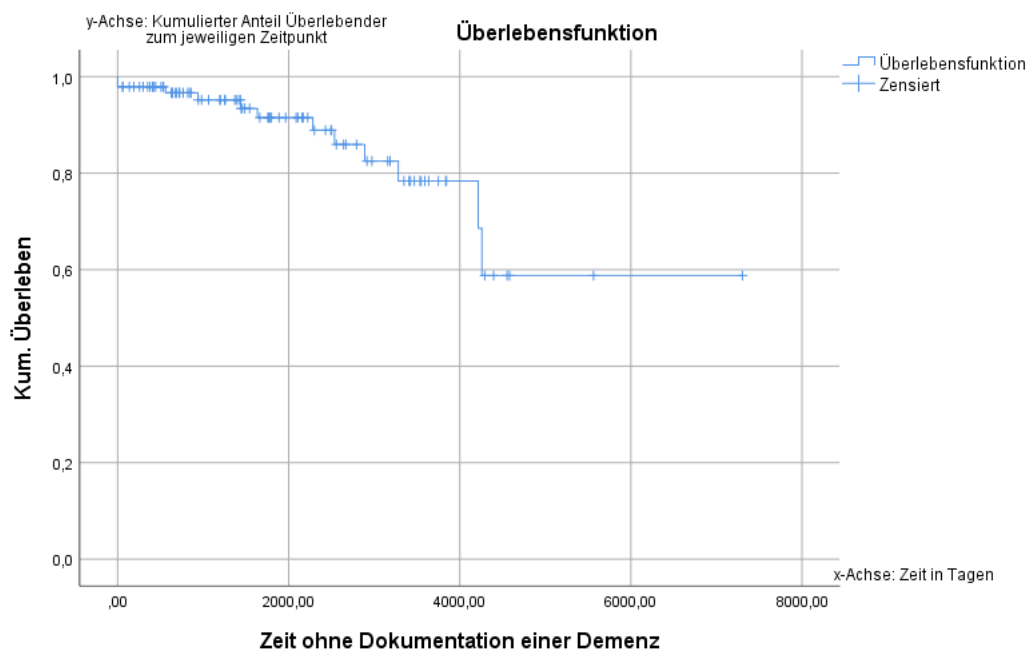
Weiterhin wurde die mittlere Zeit bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation einer Demenz auf 5569 Tage (15,26 Jahre) geschätzt, d.h. die mittlere Zeit bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation einer

Demenz überschreitet die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Demenz (13,86 Jahre). Dies erscheint im Vergleich nicht stimmig. Die mittlere Zeit zeigt sich bei der Frage „Zeit bis zur letzten Erhebung vor Dokumentation einer Demenz“ ebenfalls aufgrund des hohen Anteils an Zensierungen verzerrt und kann aufgrund dessen nicht weiterverwendet werden. Die mediane Zeit konnte nicht berechnet werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer im gesamten Beobachtungszeitraum über 50% liegt (Zwiener et al., 2011), d.h. bei weniger als 50% wurde das Ereignis „Letzte Erhebung vor erstmaliger Dokumentation einer Demenz“ erwartet, folglich wurde bei weniger als der Hälfte eine kognitiv unauffällige Messung vor Eintreten einer Demenz erwartet. Die Tabelle 18 sowie Abbildung 11 verdeutlichen die Ergebnisse.

Tabelle 18: Mittelwert für die Zeit in Tagen bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation einer Demenz

Mittelwert				Median			
		95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
Schätzer	Std.-Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Std.-Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
556,149	465,567	4656,638	6481,660				

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation einer Demenz



Bei der Berechnung ohne die externen Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score schätzte man die mittlere Zeit bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation eines MCI auf 795 Tage (2,18 Jahre) und die mediane Zeit auf 403 Tage (1,10 Jahre) (Tabelle 19). In Bezug auf die Zeit bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation einer Demenz ohne die externen Patienten ergab die Sensitivitätsanalyse eine mittlere Zeit von 3858 Tagen (10,57 Jahren) (Tabelle 20). Diese ist erneut länger als die Zeit im Mittel bis zum Auftreten einer Demenz (10,39 Jahre) und zeigt sich aufgrund des hohen Anteils an Zensierungen verzerrt. Das Ergebnis kann folglich nicht verwendet werden. Die mediane Zeit konnte nicht berechnet werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer im gesamten Beobachtungszeitraum erneut über 50% liegt, d.h. bei weniger als der Hälfte wurde das Ereignis „Letzte Erhebung vor erstmaliger Dokumentation einer Demenz“ erwartet, folglich wurde bei weniger als der Hälfte eine kognitiv unauffällige Messung vor Eintreten einer Demenz erwartet.

Tabelle 19: Mittelwert und Median für die Zeit in Tagen bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation eines MCI, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score

Mittelwert				Median			
		95%- Konfidenzintervall				95%- Konfidenzintervall	
Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
794,877	152,454	496,067	1093,686	403,000	57,701	289,907	516,093

Tabelle 20: Mittelwert für die Zeit in Tagen bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation einer Demenz, ohne externe Patienten bzw. bei fehlendem prä-op Score

Mittelwert				Median			
		95%-Konfidenzintervall				95%- Konfidenzintervall	
Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Std.- Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
3858,000	223,759	3419,431	4296,568				

3.4 Auswertung Prädiktoren

Wie oben bereits erwähnt, wurden nach eingehender Literaturrecherche sowie explorativer Datenanalyse folgende mögliche Einflussfaktoren auf das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz berechnet:

- UPDRS III-Baseline > 25
- UPDRS III-Baseline > 32
- Alter bei THS-Implantation > 65 Jahre
- Alter bei THS-Implantation > 70 Jahre
- Alter bei THS-Implantation > 75 Jahre
- Geschlecht
- Krankheitsdauer > 10 Jahre bei THS-Implantation

Wir verwendeten in Anlehnung an die Studien von Williams-Grey et al. sowie Martínez-Martin et al. Schwellenwerte von > 25 bzw. > 32 (C. H. Williams-Gray et al., 2007) (Martínez-Martín et al., 2015). In ersterer Studie konnte ein klarer Zusammenhang zwischen Verschlechterung im MMST sowie UPDRS Baseline-Motorscore (UPDRS III) > 25 bei Patienten ohne THS festgestellt werden (Williams-Grey et al., 2007). In letzterer wurde der Übergang von leichten zu mittelschweren motorischen Symptomen ab einem MDS-UPDRS III-Score > 32 definiert (Martínez-Martin et al., 2015).

Weiterhin untersuchten wir das Alter bei THS-Implantation als möglichen Prädiktor. Es wurden drei Schwellenwerte (Alter > 65 Jahre, Alter > 70 Jahre und Alter > 75 Jahre) berechnet. In der Studie von Williams-Grey et al. konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Verschlechterung im MMST sowie Lebensalter > 70 Jahre bei Patienten ohne THS gesehen werden (Williams-Grey et al., 2007). Bei Aybek et al. entwickelten alle THS-Patienten mit einem Lebensalter > 65 Jahren im Baseline nach 3 Jahren eine Demenz (Aybek et al., 2007). Wir berechneten daher den Einfluss der Variablen „Alter > 65 Jahre bzw. Alter > 70 Jahre zum Zeitpunkt der THS Implantation“ auf das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz. Das Durchschnittsalter lag in der von uns untersuchten Kohorte bei $63,43 \pm 8,92$ Jahren zum Zeitpunkt der THS-Implantation; 15

Patienten waren zu diesem Zeitpunkt > 75 Jahre alt. Da in vielen Studien ein Alter von 75 Jahren als relative Kontraindikation für eine THS gesehen wird (Pollak, 2013), wurde zusätzlich ein Alter > 75 Jahren zum Zeitpunkt der THS-Implantation als möglicher Prädiktor analysiert.

Weiterhin wurde das Geschlecht in Betracht gezogen. So konnte bei Anang et al. festgestellt werden, dass das männliche Geschlecht ein Prädiktor für das Auftreten einer Demenz bei Patienten ohne THS darstellt (Anang et al., 2014). Wir analysierten weiterhin den Einfluss einer Krankheitsdauer von > 10 Jahren bei THS-Implantation als möglichen Prädiktor für das Auftreten kognitiver Verschlechterungen. Wir begründeten dies mit den Ergebnissen der Studie von Williams-Grey. 46% der IPS Patienten ohne THS hatten 10 Jahre nach Erstdiagnose eine Demenz (Caroline H. Williams-Grey, 2013).

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse des Log-Rank-Tests sowie die Hazard-Ratio in Bezug auf die möglichen Prädiktoren für das Auftreten eines MCI aufgeführt.

Tabelle 21: Einfluss der Variablen auf das Auftreten eines MCI

Beob.	Variable	Test	P	HazardRatio	HRLowerCL	HRUpperCL
1	updrs_baseline25 (n = 44)	Log-Rank	0.7128	1.125	0.601	2.106
2	updrs_baseline32 (n = 27)	Log-Rank	0.3418	1.332	0.736	2.409
3	age65 (n = 46)	Log-Rank	0.0699	1.636	0.956	2.799
4	age70 (n = 28)	Log-Rank	0.0051	2.406	1.279	4.526
5	age75 (n = 15)	Log-Rank	0.3256	1.533	0.650	3.618
6	Woman (n = 34)	Log-Rank	0.3989	1.259	0.736	2.153
7	disdur10 (n = 50)	Log-Rank	0.2487	1.348	0.810	2.244

Aus der Tabelle kann abgeleitet werden, dass lediglich die Variable „Alter > 70 zum Zeitpunkt der THS Implantation“ mit einer Hazard-Ratio von 2,4, d.h. eine 140% höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines MCI, ein signifikantes Ergebnis aufweist und somit als Prädiktor für das Auftreten eines MCI identifiziert werden konnte. Das 95% Konfidenzintervall liegt für die Hazard-Ratio zwischen 1,3 und 4,5. Die untere und obere Grenze liegt somit > 1. Bezüglich des Geschlechts hatte lediglich die Variable „weiblich“ einen Einfluss auf das

Auftreten von kognitiven Einschränkungen (s. Tabelle 22), weshalb die Variable „männlich“ nicht weiter aufgeführt ist.

In der folgenden Tabelle werden mögliche Prädiktoren für das Auftreten einer Demenz untersucht:

Tabelle 22: Einfluss der Variablen auf das Auftreten einer Demenz

Beob.	Variable	Test	p	HazardRatio	HRLowerCL	HRUpperCL
1	updrs_baseline25 (n = 44)	Log-Rank	0.3852	2.075	0.387	11.132
2	updrs_baseline32 (n = 27)	Log-Rank	0.9433	1.056	0.235	4.758
3	age65 (n = 44)	Log-Rank	0.6882	1.289	0.372	4.458
4	age70 (n = 28)	Log-Rank	0.9441	1.082	0.119	9.844
5	age75 (n = 15)	Log-Rank	0.4776	2.148	0.248	18.604
6	Woman (n = 34)	Log-Rank	0.0808	2.865	0.833	9.849
7	disdur10 (n = 50)	Log-Rank	0.3403	1.802	0.529	6.145

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Variable „Geschlecht weiblich“ eine Hazard-Ratio von 2,87 hat, d.h. es besteht eine 187% höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Demenz (95% Konfidenzintervall zwischen 0,83 und 9,85). Da die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls < 1 liegt, scheint die Hazard-Ratio ungenau zu sein (Dreier et al., 2012). Da $p > 0,05$ ist, ist das Ergebnis nicht signifikant. Hier kann lediglich von einem statistischen Trend ausgegangen werden.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es entwickelten insgesamt 64,2% aller Patienten der untersuchten Kohorte (n = 95) im Verlauf ein MCI, die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines MCI wurde auf 6,1 Jahre geschätzt. Die mediane Zeit lag bei 4,3 Jahren, d.h. nach 4,3 Jahren hatte die Hälfte der Patienten ein MCI. Der Anteil zensierter Daten lag bei 35,8%. Bei einer mittleren Erkrankungsdauer von 11,5 Jahren zum Zeitpunkt der THS-Implantation kann insgesamt von einer Erkrankungsdauer von 17,6 Jahren im Mittel bis zum Auftreten eines MCI ausgegangen werden; nach einer

Erkrankungsdauer von 15,8 Jahren wurde bei der Hälfte der Patienten ein MCI erwartet. Bei der Kontrollanalyse ohne die externen Patienten bzw. bei fehlendem präoperativem MoCA-Score der untersuchten Kohorte (n = 77) war das Ergebnis mit 63,6% ähnlich. Der Anteil zensierter Daten lag hier bei 36,4%. Der durchschnittliche Zeitraum bis zum Auftreten eines MCI wurde hierbei auf ca. 4,3 Jahre berechnet, während eine mediane Zeit von 3,3 Jahren geschätzt wurde. Die Zeit im Mittel ohne Dokumentation eines MCI wurde auf 2,9 bzw. 2,2 Jahre (bei fehlendem prä-op Score bzw. ohne externe Patienten) geschätzt. Die mediane Zeit betrug 1,3 bzw. 1,1 Jahre (bei fehlendem prä-op Score bzw. ohne externe Patienten).

Eine Demenz trat bei 12,6% der Patienten in der untersuchten Kohorte auf. Der Anteil zensierter Daten lag bei 87,4%. Die Zeit im Mittel bis zum Auftreten einer Demenz betrug 13,9 Jahre. Die mediane Zeit, nach welcher bei der Hälfte der Patienten eine Demenz erwartet wurde, wurde auf 12,9 Jahre geschätzt. Insgesamt kann von einer mittleren Erkrankungsdauer von 25,4 Jahren bis zum Auftreten einer Demenz ausgegangen werden, nach 24,4 Jahren wurde bei der Hälfte der Patienten eine Demenz erwartet. Bei Ausschluss der externen Patienten entwickelten 10,4% der Patienten in der untersuchten Kohorte eine Demenz, die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Demenz wurde auf 10,4 Jahre bzw. die mediane Zeit auf 11,0 Jahre geschätzt. Der Anteil zensierter Daten betrug 89,6%. Die mittlere Zeit ohne Dokumentation einer Demenz wurde auf 15,3 bzw. 10,6 Jahre (bei fehlendem prä-op Score bzw. externen Patienten) geschätzt.

Insgesamt fand im Mittel nach ca. 2,4 Jahren nach THS Implantation die erste Erhebung statt. Pro Patient wurden im Verlauf der Beobachtung im Schnitt drei Erhebungen durchgeführt. 26,3% hatten im letzten Jahr vor Schluss der Datenbank eine Erhebung erhalten. Im Durchschnitt fand alle 2,1 Jahre eine Erhebung pro Patient statt.

Folgende Prädiktoren mit einem signifikanten Ergebnis konnten identifiziert werden:

- Alter > 70 bei THS-Implantation für das Auftreten eines MCI

Für den Prädiktor Alter > 75 Jahre bei THS-Implantation konnte kein signifikantes Ergebnis für das Auftreten eines MCI gefunden werden. Jedoch war die Fallzahl in der Gruppe mit nur 15 Patienten sehr gering, weshalb hier keine genaue Aussage getroffen werden konnte. Der Prädiktor „weibliches Geschlecht“ hatte zwar eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Demenz, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant, weshalb hier lediglich von einem statistischen Trend gesprochen werden kann.

4 Diskussion

In dieser Studie wurde die Zeit bis zum Eintreten eines MCI bzw. einer Demenz von IPS Patienten anhand einer Tübinger Kohorte untersucht. Weiterhin wurden Prädiktoren für das Auftreten einer Demenz mithilfe einer Cox-Regression identifiziert. Im Folgenden sollen die Ergebnisse kritisch diskutiert und mit Resultaten vergleichbarer Studien gegenübergestellt werden.

4.1 Deskription der Kohorte

In unserer Kohorte war die Mehrzahl der Patienten männlich (64,2%), ähnlich wie in anderen Studien. So wird in einigen Studien davon ausgegangen, dass das Verhältnis Männer zu Frauen bei der Parkinson Krankheit ca. 2:1 beträgt (Jurado-Coronel et al., 2018). Der Anteil an Männern bei Dahodwala et al. (63%) ist mit unserer Kohorte vergleichbar (Dahodwala et al., 2016). Das mittlere Alter bei Stellung der Diagnose lag in der von uns untersuchten Kohorte bei $51,88 \pm 10,83$ Jahren. In vergleichbaren Kohorten mit THS-Patienten lag das mittlere Alter bei Diagnosestellung zwischen 46 und 52,6 Jahren (Hamberg und Hariz, 2014). Jedoch kann bei Kohorten, welche eine THS an einem Zentrum erhalten haben, von einem früheren Auftreten der Krankheit mit deutlich fortgeschrittenem Verlauf zum Zeitpunkt der THS ausgegangen werden. So kamen Kim et al. in einer Studie, welche das kognitive Outcome bei Patienten mit STN-THS anhand einer Kohorte des Universitätsklinikums Seoul untersuchten, auf ein mittleres

Erkrankungsalter von $46,3 \pm 9,2$ Jahren (H.-J. Kim et al., 2014). Eine Arbeit von Krishnan et al. stellte in einer STN-THS Kohorte sogar ein mittleres Erkrankungsalter von $45,2 \pm 10,1$ Jahren fest (Krishnan et al., 2019), während Gruber et al. in einer vergleichbaren Population von einem mittleren Erkrankungsalter von $50,5 \pm 8,3$ Jahren berichteten (Gruber et al., 2019). In unserer Kohorte betrug das Alter bei THS Implantation im Mittel $63,43 \pm 8,92$ Jahre. Dies ist vergleichbar mit der Arbeit von Gruber et al., welche einen Wert von $61,8 \pm 7,0$ Jahren aufwies (Gruber et al., 2019). Kim et al. berechneten ein Alter von $56,9 \pm 7,8$ Jahren zum Zeitpunkt der THS Implantation (H.-J. Kim et al., 2014), sowie Krishnan et al. in einer weiteren Studie ein Alter von $56,5 \pm 10$ Jahren (Krishnan et al., 2019). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug in unserer Kohorte zum Zeitpunkt der THS Implantation $11,54 \pm 5,52$ Jahre. Dieser Wert ist sehr ähnlich im Vergleich zu den oben genannten Studien, in welchen respektive ein Wert von $10,6 \pm 4,5$ Jahren (H.-J. Kim et al., 2014) bzw. $11,2 \pm 4,2$ Jahren (Krishnan et al., 2019) und $11,3 \pm 4,2$ Jahren (Gruber et al., 2019) genannt wurde. Der mittlere präoperative MoCA-Wert lag in unserer Kohorte bei $28,04 \pm 1,20$. Patienten mit einem Wert ≤ 25 werden normalerweise nicht in die THS eingeschlossen, da hier bereits ein MCI (Kanadijah et al., 2014) und damit eine kognitive Einschränkung vorliegt. In der Kohorte von Kim et al. wurde ein mittlerer Baseline MMST-Score von $27,6 \pm 2,1$ vor THS-Implantation berichtet (H.-J. Kim et al., 2014), bei Kishnan et al. lag dieser Wert bei $28,4 \pm 1,4$ Punkten (Krishnan et al., 2019). Beide Werte schließen für den MMST eine kognitive Einschränkung aus und entsprechen den allgemeinen „CAPSIT“-Kriterien. Die mittlere MDS-UPDRS III „med on“ lag in unserer Studie präoperativ bei einem Wert von $29,32 \pm 9,83$, was im Mittel noch milden motorischen Symptomen entspricht (Martínez-Martin et al., 2015). Jedoch liegt eine relativ große Streuung der Werte vor. In einer Studie von Chou et al., welche die Verbesserung in der MDS-UPDRS nach STN-Implantation gemessen hat, lag der Wert im Status „med on“ präoperativ bei $26,4 \pm 13,4$ Punkten (Chou et al., 2013). Auch hier lag bei einem vergleichbaren Mittelwert eine große Streuung vor. Krishnan et al. erfassten einen präoperativen Mittelwert von $15,9 \pm 8,6$ (Krishnan et al., 2019), Gruber et al. einen präoperativen Mittelwert von $19,6 \pm 10,6$ (Gruber et al., 2019). Jedoch wurde in den beiden

zuletzt genannten Veröffentlichungen die ältere Version der UPDRS III verwendet, sodass zu einem Vergleich mit der von uns verwendeten MDS-UPDRS III sieben Punkte (s. oben) addiert werden müssen. Zumindest der Wert von Gruber et al. zeigt somit ein vergleichbares Ergebnis.

4.2 Kaplan-Meier-Analyse für das Auftreten von MCI und Demenz

Grundsätzlich wird bei Vergleichen von Zeiten bis zum Eintritt eines bestimmten Ereignisses mit dem Kaplan-Meier-Verfahren angenommen, dass die Prävalenz der Risikofaktoren, die Charakteristika der untersuchten Population und die Prognose für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses über die Zeit konstant bleiben, was häufig aber nicht haltbar und objektiv nicht überprüfbar ist (Ziegler et al., 2002) (s. Seite 31). Bei der Multimorbidität von Parkinson Patienten kann trotz streng selektierter Patienten in unserer Kohorte nicht angenommen werden, dass die Prävalenz von Risikofaktoren, die Charakteristika der Population sowie die Prognose für den Eintritt eines bestimmten Ereignisses konstant bleiben. Die Aussagekraft für die berechnete Zeit bis zum Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz ist daher kritisch zu werten. Um die Aussagekraft besser zu interpretieren bzw. eine bessere Unterscheidung zwischen dem Effekt der THS auf die Kognition und dem Einfluss des natürlichen Krankheitsprozesses zu treffen, wäre eine Kontroll-Gruppe notwendig gewesen. Dies ist sicherlich ein großes Limit der Studie.

Trat das Ereignis MCI bzw. Demenz nicht ein, wurden die Daten, wie bereits erwähnt (s. Seite 31), im Rahmen der Kaplan-Meier-Berechnung zensiert. Der Anteil zensierter Daten für die Frage „Zeit bis zum Eintreten eines MCI“ lag bei 35,8%. Der Anteil zensierter Daten für die Frage „Zeit bis zum Eintreten einer Demenz“ war jedoch mit 87,4% deutlich höher. Es trat bei 83 Patienten das Zielereignis (Auftreten einer Demenz) nicht ein. Nur 12 Patienten (12,6%) entwickelten eine Demenz. Die mittlere Zeit bis zum Eintreten einer Demenz (13,9 Jahre) zeigt sich im Vergleich zur medianen Zeit (12,9 Jahre) verzerrt, bedingt durch den hohen Anteil an Zensierungen. Die mittlere Zeit ist definiert als die Fläche unter der Kaplan-Meier-Kurve bzw. deren Integral und somit stark abhängig vom Zensierungsmuster (s.2.4.1). Dem hohen Anteil an Zensierungen

liegen mehrere Ursachen zugrunde. Die Hauptursache sind sicherlich fehlende Daten. Durch Tod, Nichterscheinen bei Visiten oder insgesamt Verschlechterung des Allgemeinzustandes können hierbei durchaus Daten und Zeitpunkte fehlen, bei welchen man möglicherweise eine Demenz hätte feststellen können. Wie viele Patienten tatsächlich verstorben sind, kann im Nachhinein nicht festgestellt werden, da die meisten Patienten aus anderen Krankenhäusern an das Universitätsklinikum Tübingen zur Einstellung der Hirnstimulation überwiesen werden und daher aus einem relativ großen Umfeld stammen. Jedoch spricht gegen eine hohe „Drop-out“ Rate, dass die letzte Visite durchschnittlich 1,79 Jahre vor Schluss der Datenbank am 11.11.2019 stattfand. Auch waren die Beobachtungszeiträume deutlich länger als in vergleichbaren Studien, der längste Beobachtungszeitraum betrug beispielsweise 20 Jahre ab dem Zeitpunkt der THS Implantation. Weiterhin sollte auch in Betracht gezogen werden, dass es sich bei der untersuchten Kohorte um streng selektierte Patienten handelte. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der THS Implantation kognitiv komplett unauffällig sein, trotz einer zu diesem Zeitpunkt mittleren Erkrankungsdauer von $11,54 \pm 5,52$ Jahren, d.h. es kann durchaus davon ausgegangen werden, dass viele Patienten während des Beobachtungszeitraums keine Demenz entwickelten und die Demenz aufgrund des guten kognitiven Zustandes zum Zeitpunkt der THS Implantation erst viel später eintrat. Viele Patienten entwickelten zwar im Verlauf ein MCI (64,2%), jedoch trat bei wenigen dann tatsächlich eine Demenz auf. Der hohe Anteil an zensurierten Daten bei der Frage „Zeit bis zum Auftreten einer Demenz“ schränkt die Beurteilbarkeit, vor allem der mittleren Zeit, dennoch ein und stellt sicherlich eine weitere Limitation der Studie dar.

Im Folgenden soll nun eine Gegenüberstellung mit der Literatur erfolgen, um herauszuarbeiten, inwiefern die kognitive Verschlechterung im Rahmen des natürlichen Krankheitsprozesses oder durch die THS bedingt ist.

Zunächst soll das Auftreten eines MCI mit Kohorten, welche keine THS erhielten, verglichen werden. In unserer Kohorte wurde die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines MCI auf 6,1 Jahre nach THS Implantation bei allen Patienten geschätzt. Nach 4,3 Jahren wurde bei der Hälfte der Patienten ein MCI erwartet (mediane

Zeit). Insgesamt entwickelten 64,2% ein MCI. Im Vergleich zu anderen Kohorten von Parkinson Patienten konnte insgesamt festgestellt werden, dass das Auftreten eines MCI durch die THS nicht beschleunigt wird, sondern in einem ähnlichen Zeitrahmen wie bei Patienten ohne THS auftritt. In der bereits erwähnten *CamPAIGN* - Studie, welche von Foltynie et al. im Jahr 2004 begonnen wurde, hatten 36% von 157 untersuchten Patienten bereits bei Stellung der Diagnose kognitive Einschränkungen (Foltynie et al., 2004). Bei dieser Studie wurden jedoch verschiedene Scores verwendet, u.a. MMST, TOL (Tower of London Test) und PRM (Pattern Recognition Memory). So konnten Patienten im MMST ein unauffälliges Ergebnis erzielen, jedoch schnitten sie im TOL beispielsweise deutlich schlechter ab und wurden somit als kognitiv eingeschränkt klassifiziert (Foltynie et al., 2004). Im ersten Follow-up dieser Studie, zwischen drei und fünf Jahren nach Stellung der Diagnose, hatten bereits 57% der noch eingeschlossenen Patienten (n=126) kognitive Einschränkungen (C.H. Williams-Grey et al., 2007). Jedoch ist der direkte Vergleich mit dieser Studie erschwert, da die Zeit von der Stellung der Diagnose an gerechnet wurde. Wir berechneten den Zeitraum ab Implantation der THS. In der Kaplan-Meier-Kurve unserer Kohorte wurde 4 Jahre nach Implantation bei der Hälfte und 5 Jahre nach THS bei ca. 56% der Patienten ein MCI erwartet. Zum Zeitpunkt der THS Implantation lag in unserer Kohorte bereits eine mittlere Erkrankungsdauer von $11,54 \pm 5,52$ Jahren vor. In unserer Kohorte wurde somit nach einer Erkrankungsdauer von 15,5 Jahren bei der Hälfte der Patienten ein MCI erwartet, nach 16,5 Jahren wurde ein Prozentsatz von 56% erwartet. Vergleicht man also das Auftreten eines MCI bezogen auf die Erkrankungsdauer, trat dies in unserer Kohorte deutlich später auf und deutet auch daraufhin, dass die kognitive Verschlechterung nicht durch die THS bedingt ist. Das Auftreten einer kognitiven Verschlechterung ist somit vielmehr im Rahmen des natürlichen Krankheitsprozesses zu werten. Die Patienten mussten in unserer Kohorte im Baseline-Score kognitiv unauffällig sein, während 36% der Patienten bei Foltynie et al. (Foltynie et al., 2004) bereits im Baseline-Score kognitive Einschränkungen aufwiesen. Aufgrund der streng selektierten Patienten in unserer Kohorte, welche im Baseline kognitiv komplett unauffällig sein mussten, ist damit ein

abschließender Vergleich erschwert. Ein Vergleich mit Kohorten mit Patienten, welche ebenfalls für eine THS infrage kamen und zum Zeitpunkt der THS-Implantation kognitiv keine Einschränkungen aufwiesen, ist daher aussagekräftiger. Darauf soll im Verlauf noch eingegangen werden. In der „*Sidney Multicenter Study of Parkinson’s Disease*“ wurden 15 Jahre nach Diagnosestellung bei einem Drittel (52 Patienten) der ursprünglich in die Studie eingeschlossenen 149 Patienten weitere kognitive Untersuchungen durchgeführt, wovon 36% der 52 Patienten ein MCI entwickelten (Hely et al., 2005). In unserer Studie wurde der Anteil an MCI nach insgesamt 15 Jahren Erkrankungsdauer (4 Jahre nach THS, 11,5 Jahre Erkrankungsdauer bis zum Zeitpunkt der THS) auf etwas weniger als 50% geschätzt, dies ist im Vergleich höher. Jedoch scheint bei Hely et al. ein hoher „Drop-out“ vorzuliegen (Hely et al., 2005). Am besten vergleichbare Ergebnisse für das Auftreten eines MCI bei nicht stimulierten Patienten lieferte eine Studie von Pigott et al., da hier ebenfalls kognitiv eingeschränkte Patienten von vornherein ausgeschlossen wurden (Pigott et al., 2015). In dieser Studie, welche ebenfalls die kognitiven Verläufe bei 141 IPS Patienten, welche im Baseline-Score keine kognitiven Einschränkungen aufwiesen, untersuchte, wurde bei Follow-up Untersuchungen zwischen zwei bis sechs Jahren nach der ersten Erhebung das Auftreten eines MCI mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve auf 36,1% nach 4 Jahren bzw. 43,0% nach 6 Jahren geschätzt (Pigott et al., 2015). Die Erkrankungsdauer betrug bei der ersten Untersuchung $5,0 \pm 4,4$ Jahre (Pigott et al., 2015). Im Vergleich dazu trat in unserer Kohorte ein MCI in einem vergleichbaren Zeitraum bei mehr Patienten auf, jedoch lag in unserer Kohorte eine deutlich höhere mittlere Erkrankungsdauer im Baseline vor (s. oben), welche mit dem Auftreten kognitiver Einschränkungen korreliert (Gruber et al., 2019). Auch dies kann als Hinweis gewertet werden, dass das Auftreten eines MCI viel mehr im Rahmen des natürlichen Krankheitsprozesses unabhängig von der THS stattfindet.

Ein Vergleich für das Auftreten eines MCI mit Kohorten, welche ebenfalls eine THS erhielten, ist ebenfalls limitiert, da die im Folgenden aufgeführten Kohorten Patienten eingeschlossen haben, welche bereits vor der THS-Implantation kognitiv eingeschränkt waren. In der erwähnten Studie von Kim et al., welche die

kognitiven Verläufe von 103 IPS Patienten nach STN-THS Implantation untersuchte, hatten 63,1% der Patienten bereits präoperativ ein MCI nach einer mittleren Erkrankungsdauer von $10,6 \pm 4,5$ Jahren, entweder durch kognitive Testung oder anamnestisch festgestellt (H.-J. Kim et al., 2014). Gruber et al. untersuchten bei 37 Patienten präoperativ die Kognition und konnten bei 75,7% nach einer mittleren Erkrankungsdauer von $11,3 \pm 5,4$ Jahren ein MCI feststellen, postoperativ lag der Wert nach einer mittleren Erkrankungsdauer von $17,1 \pm 5,1$ Jahren bei 40,5%. Der Anteil an Demenzen betrug postoperativ ebenfalls 40,5%. Von den ursprünglichen 75,7%, welche präoperativ ein MCI aufwiesen, entwickelten folglich 28 (46,6%) eine Demenz (Gruber et al., 2019). Bei einer ähnlichen Erkrankungsdauer von $16,54 \pm 5,52$ Jahren, also 5 Jahre nach Implantation der THS, lag der geschätzte Anteil an MCI-Patienten (ca. 56%) in unserer Kohorte deutlich über dem Ergebnis von Gruber et al., wenngleich der Anteil an Demenzen zu diesem Zeitpunkt deutlich geringer geschätzt wurde (ca. 5%).

Ein Vergleich mit Patienten, welche ebenfalls für eine THS infrage kamen, aber zum Zeitpunkt der THS kognitiv unauffällig waren, ist jedoch aussagekräftiger. In der randomisiert kontrollierten Studie von Deuschl et al. wurden die Verläufe von Patienten, welche für eine THS infrage kamen, in eine Gruppe mit STN-THS sowie eine medikamentös behandelte Gruppe aufgeteilt. Anschließend wurden die Verläufe innerhalb von 6 Monaten untersucht. In der STN-THS Gruppe betrug der Mittelwert des MDRS-Score (Mattis Dementia Rating-Scale) nach 6 Monaten $137,5 \pm 5,5$ Punkte, in der Kontroll-Gruppe $139,6 \pm 4,7$ (Deuschl et al., 2006). Es konnte keine signifikante Verschlechterung der Kognition festgestellt werden (Deuschl et al., 2006). In unserer Studie wurde nach ca. 6 Monaten (190 Tage) bei 8,4% der Patienten ein MCI erwartet. In einer Studie von Schuepbach et al. wurden die Patienten ebenfalls in eine STN-THS-Gruppe sowie in eine medikamentös behandelte Gruppe aufgeteilt. 2 Jahre nach THS Implantation betrug der mittlere MRDS-Score $139,1 \pm 0,4$ in der STN-THS-Gruppe bzw. $139,8 \pm 0,4$ in der medikamentös behandelten Gruppe (Schuepbach et al., 2013). Nach 2 Jahren konnte also im Mittel kein MCI festgestellt werden. In unserer Studie wurde nach 2 Jahren bei 37,9% der Patienten ein MCI erwartet. Jedoch war die

Erkrankungsdauer bei Schuepbach et al. zum Zeitpunkt der THS mit 7,3 Jahren in der STN-THS Gruppe bzw. mit 7,7 Jahren in der Kontroll-Gruppe deutlich kürzer als in unserer Studie (Schuepbach et al., 2013). Zusammenfassend kann durch den Vergleich der Schluss gezogen werden, dass das Auftreten eines MCI nicht mit der THS selbst, als viel mehr mit der Erkrankungsdauer zusammenhängt. In der randomisiert kontrollierten Studie von Witt et al. konnten 6 Monate nach THS Implantation sowohl in der STN-THS-Gruppe als auch der medikamentös behandelten Gruppe im MDRS-Score keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des allgemeinen kognitiven Outcomes festgestellt werden, wenngleich ein selektiver Rückgang frontaler kognitiver Funktionen wie beispielsweise vermehrter semantischer und phonemischer Sprachstörungen in der STN-THS-Gruppe beobachtet werden konnte (Karsten Witt et al., 2008). Die Erkrankungsdauer im Baseline war dabei mit 13,8 Jahren bei der STN-THS-Gruppe sowie 14 Jahren bei der medikamentös behandelten Gruppe etwas länger als in unserer Studie (Karsten Witt et al., 2008). In einer Studie von Follett et al. wurden die STN-Stimulation sowie die GPi-Stimulation verglichen. Nach 2 Jahren betrug der mittlere MDRS-Score in der STN-Gruppe $135,0 \pm 9,8$ sowie in der GPi-Gruppe $137,2 \pm 5,1$, sodass in beiden Gruppen nach 2 Jahren im Mittel ein MCI erwartet wurde (Follett et al., 2010). Jedoch lag bereits mit einem mittleren MDRS-Score von < 139 im Baseline ein leichtes MCI vor, weshalb die kognitive Verschlechterung vermutlich nicht durch die THS bedingt ist (Follett et al., 2010). Weiterhin waren in den oben erwähnten Studien die beobachteten Zeiträume mit maximal 2 Jahren relativ kurz, während wir in unserer Kohorte bei vielen Patienten deutlich längere Zeiträume untersuchten.

Als nächsten Punkt soll nun ein Vergleich mit anderen Kohorten bezüglich des Auftretens einer Demenz stattfinden. Insgesamt kann im Vergleich mit Kohorten, welche keine THS erhielten, davon ausgegangen werden, dass das Auftreten einer Demenz in unserer Kohorte deutlich später erwartet wurde. Jedoch ist die Aussagekraft aufgrund limitierender Faktoren der Studie (Zensierung s. oben) als eher gering einzuschätzen. Es entwickelten, wie bereits berichtet, 12,6% der Patienten in unserer Kohorte eine Demenz. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten

einer Demenz wurde auf 13,9 Jahre nach THS Implantation geschätzt. Nach 12,9 Jahren (mediane Zeit) wurde bei der Hälfte der Patienten eine Demenz erwartet. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass 5 Jahre nach THS Implantation bei ca. 5% der Patienten eine Demenz, nach 10 Jahren bei ca. 28% und nach 15 Jahren bei etwa 64% eine Demenz erwartet wurde. Williams-Grey et al. (Caroline H. Williams-Gray et al., 2013) publizierten in der bereits erwähnten *CamPaIGN-Studie*, dass im Mittel 3,5 Jahre nach Stellung der Diagnose 10% von 126 IPS Patienten eine Demenz entwickelten (Williams-Grey et al., 2007), 10 Jahre nach Diagnosestellung betrug der Anteil der IPS Patienten mit einer Demenz 46%, jedoch sind von der ursprünglichen Kohorte 55% verstorben (Williams-Grey et al., 2013). Bezogen auf die Erkrankungsdauer waren in unserer Kohorte nach ca. 24,4 Jahren (12,9 Jahre nach THS, Erkrankungsdauer 11,5 Jahre zum Zeitpunkt der THS) die Hälfte der Patienten dement. In der „*Sidney Multicenter Study of Parkinson's Disease*“ wurden ein Drittel der ursprünglich 149 IPS Patienten nach 15 Jahren seit Stellung der Diagnose nochmals untersucht, wovon 48% eine Demenz entwickelten hatten (Hely et al., 2005). 20 Jahre danach wurden noch 36 Patienten für eine weitere Untersuchung konsultiert, wovon 83% eine Demenz entwickelt hatten (Hely et al., 2008). In unserer Kohorte wurde nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 20 Jahren (11,5 Jahre Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der THS, 9 Jahre nach THS Implantation) bei ca. 28% eine Demenz erwartet, sodass im Vergleich mit Williams-Gray et al. sowie Hely et al. die Demenz deutlich später erwartet wurde. Zusammenfassend trat sowohl bei Williams-Gray et al. als auch Hely et al. eine Demenz viel früher auf als in unserer Kohorte. Dies zeigt erneut, dass eine Demenz viel mehr im Rahmen des natürlichen Krankheitsprozesses zu erwarten ist als durch die THS selbst, wenngleich die Aussagekraft unserer Studie aufgrund des Zensierungsmusters eher gering einzuschätzen ist. Im Folgenden sollen Vergleiche mit Patienten erfolgen, welche ebenfalls eine THS-Implantation erhielten.

In der Studie von Kim et al. entwickelten bei einer mittleren Beobachtungszeit von $42,4 \pm 24,5$ Monaten (3,5 Jahre) nach Implantation der THS 12,6% der Patienten eine Demenz (H.-J. Kim et al., 2014). Dies entspricht unserem Wert, wenngleich in der Kaplan-Meier-Berechnung von Kim et al. die mittlere Zeit bis

zum Auftreten einer Demenz auf 6,1 Jahre geschätzt wurde, bei nahezu identischer Erkrankungsdauer bei THS Implantation (H.-J. Kim et al., 2014). Die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Demenz war bei Kim et al. somit deutlich kürzer als in unserer Kohorte (H.-J. Kim et al., 2014). Es hatten, wie bereits erwähnt, jedoch 63,1% der Patienten präoperativ bereits ein MCI (H.-J. Kim et al., 2014). Der längste Beobachtungszeitraum betrug zudem in dieser Studie 7 Jahre und war damit deutlich kürzer als in unserer Studie (20 Jahre) (H.-J. Kim et al., 2014). In der relativ kleinen Kohorte von Gruber et al. entwickelten 15 der 37 Patienten (40,5%) postoperativ eine Demenz nach einer mittleren Zeit von 6,3 Jahren (Gruber et al., 2019), jedoch wurde auch hier bereits präoperativ bei 75,7% ein MCI diagnostiziert, wovon 46,6% eine Demenz entwickelten (Gruber et al., 2019), sodass dieser Wert mit unserer Kohorte nicht verglichen werden kann. Dennoch zeigt dies, dass eine Demenz eher im natürlichen Krankheitsprozess aufgrund einer bereits zum Zeitpunkt der THS Implantation kognitiv eingeschränkten Kohorte auftrat. Krishnan et al. berechneten ebenfalls die Zeit bis zum Auftreten einer Demenz nach STN-THS Implantation bei 116 kognitiv uneingeschränkten Patienten zum Zeitpunkt der Operation. Es entwickelten 25,9% eine Demenz. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Demenz wurde auf 8,7 Jahre geschätzt (Krishnan et al., 2019). In unserer Kohorte war die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Demenz damit um 5,2 Jahre länger, wenngleich die Erkrankungsdauer vergleichbar und das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation bei Krishnan et al. mit $56,5 \pm 10$ Jahren um 6,9 Jahre geringer war (Krishnan et al., 2019). Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug in dieser Studie 4,7 Jahre und war somit deutlich kürzer als in unserer Kohorte mit 7 Jahren (Krishnan et al., 2019). Henrisken et al. publizierten eine Studie, bei welcher 10 Jahre nach STN-THS Implantation 53% der überlebenden 55 Patienten eine Demenz entwickelten (Bang Henriksen et al., 2016). Die mittlere Dauer bis zum Auftreten einer Demenz wurde mit $5,6 \pm 2,9$ Jahren geschätzt (Bang Henriksen et al., 2016). Der Anteil an Demenzen wurde mit 28% 10 Jahre nach THS Implantation in unserer Kohorte damit deutlich niedriger geschätzt. Jedoch lag bei Henrisken et al. eine deutlich längere mittlere Erkrankungsdauer ($15,7 \pm 6,0$ Jahre) vor als bei Kim et al. oder in unserer Kohorte. Dies zeigt erneut,

dass das Auftreten einer Demenz vielmehr im Rahmen des natürlichen Krankheitsprozesses gewertet werden kann und nicht aufgrund der THS. Merola et al. verglichen das Auftreten einer Demenz bei 184 Patienten nach STN-THS Implantation, welche im Baseline-Wert entweder keine kognitiven Einschränkungen oder ein MCI hatten. 32% hatten nach > 5 Jahren nach THS Implantation eine Demenz (Merola et al., 2014). 23% hatten bereits ein MCI im Baseline-Wert. Die mediane Zeit bei Patienten ohne MCI bis zum Auftreten einer Demenz lag bei 11,08 Jahren und ist damit mit der medianen Zeit unserer Kohorte (12,9 Jahre) vergleichbar (Merola et al., 2014).

Insgesamt trat in unserer Kohorte ein MCI oder eine Demenz im Vergleich mit der Literatur nicht früher auf. Viele Patienten haben mit vielmonatiger oder mehrjähriger Latenz nach THS Implantation ein MCI oder eine Demenz entwickelt, was im Rahmen des neurodegenerativen Krankheitsprozesses gewertet werden kann und nicht aufgrund der THS selbst. Wie bereits in der Einleitung diskutiert, treten kognitive Symptome häufig vor den ersten motorischen Symptomen bei Parkinson Patienten auf (S. K. L. Darweesh et al., 2017). Viele Parkinson Patienten entwickeln bereits wenige Jahre nach Stellung der Diagnose eine Demenz bzw. kognitive Einschränkungen (C. H. Williams-Gray et al., 2007) (Caroline H. Williams-Gray et al., 2013). Bei den häufig multimorbiden Patienten spielen zudem kardiovaskuläre Risikofaktoren wie eine Arterielle Hypertonie oder orthostatische Dysregulation (Anang et al., 2014) ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung kognitiver Einschränkungen. Weiterhin muss auch diskutiert werden, dass durch ein zunehmendes höheres Lebensalter unabhängig von der Parkinson-Krankheit kognitive Einschränkungen auftreten. Altersbedingte Veränderungen in der Struktur und Funktion von Synapsen sowie neuronalen Netzwerken korrelieren mit kognitiven Veränderungen (Murman, 2015). Gerade die verbale Flüssigkeit oder auch die Fähigkeit, Wörter zu finden, nimmt im Alter ab. Zudem kommt es bei Fähigkeiten wie Entscheidungsfindungen oder bei Problemlösungsstrategien ebenfalls im Alter zu Verschlechterungen (Murman, 2015). Vor allem bei Personen > 70 Jahre nehmen das Abstraktionsvermögen und die mentale Flexibilität ab (Murman, 2015). Die Fähigkeit, sich spontan an Dinge ohne Hinweise zu erinnern,

beispielsweise an die Einkaufsliste oder das Wiederholen von Wörtern im MoCA-Test nimmt im Alter ebenfalls ab (Harada et al., 2013). Weiterhin tritt auch eine Einschränkung der visuellen Wahrnehmung von Objekten oder Formen im Alter auf (Murman, 2015). Dies sind durchaus Dinge, welche im MoCA oder MMST getestet werden und somit ebenfalls einen Einfluss auf das Auftreten kognitiver Einschränkungen in unserer Kohorte haben. Das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz ist somit vor allem durch den natürlichen Alterungsprozess sowie der Parkinson-Krankheit selbst bedingt. Es bleibt festzuhalten, dass ohne eine Kontroll-Gruppe der Faktor THS nicht abschließend beurteilbar ist.

4.3 Sicherheit der Ergebnisse und Missing Analyse

Die Scores wurden von erfahrenen Ärztinnen und Ärzten der Universitätsklinik für Neurologie, sowie nach einer Einarbeitungsphase vom Doktoranden selbst, erhoben. Die Grundlage zum Einschluss in die Kohorte war die Diagnose eines IPS, welche von Fachärztinnen und Fachärzten für Neurologie gestellt wurde. Die Diagnose eines MCI konnte nach den Level I Kriterien der MDS-Task-Force-Guidelines, wonach neben einem IPS, welches nach Kriterien der *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* diagnostiziert wurde, eine kognitive Einschränkung in einem für IPS anerkannten Score vorliegen muss, gestellt werden (Litvan et al., 2012). Die Diagnose einer Demenz wurde ebenfalls nach Kriterien der MDS-Task-Force gestellt, wonach ein IPS diagnostiziert werden muss, welches vor der Demenz auftrat. Es mussten mindestens zwei kognitive Domänen (Aufmerksamkeit, Exekutive Funktionen, Visuelle-konstruktive Fertigkeiten, Gedächtnis) eingeschränkt sein (Dubois et al., 2007). Alle genannten kognitiven Domänen und Kriterien werden mithilfe des MoCA erfasst. Im Folgenden soll nochmals auf die Limits der Studie eingegangen werden. So fand im Mittel die erste kognitive Testung 2,43 Jahre nach der Operation statt, ursprünglich wurde eine Erhebung innerhalb des ersten Jahres nach THS Implantation vorgegeben. Die letzte Erhebung fand im Mittel 1,79 Jahre vor Schluss der Datenbank statt. Dies spricht eher gegen eine hohe „Drop-out“ Rate. Ursprünglich war noch eine Visite innerhalb des letzten Jahres vor Schluss der

Datenbank geplant, diese fand nur bei 26,3% der Patienten statt. Erwartet wurden insgesamt 6,9 Tests pro Patienten, es fanden im Schnitt allerdings nur 2,9 Erhebungen statt. Die Intervalllänge zwischen den Visiten betrug im Mittel 2,07 Jahre, erwartet wurde ein Intervallabstand von einem Jahr. Jedoch lagen uns Verläufe bis zu 20 Jahre nach Implantation der THS vor. Für eine Studie, welche im klinischen Setting als Teil regulärer Untersuchungen durchgeführt wurde, sind die Scores insgesamt regelmäßig erhoben worden. Dies zeigt sich auch im Vergleich mit ähnlichen Kohorten. Kim et al. untersuchten Patienten 6 Monate, sowie 1,3,5 und 7 Jahre nach Implantation der THS (H.-J. Kim et al., 2014). Jedoch konnten bei diesen Follow-up Untersuchungen bei weitem nicht alle ursprünglichen 103 Patienten genau erfasst werden. Die Mehrzahl wurde 36 Monate nach Implantation der THS erfasst (35 Patienten), während nach 7 Jahren noch bei 12 Patienten eine Visite stattfand (H.-J. Kim et al., 2014). Bei Gruber et al. konnte von insgesamt 104 erfassten Patienten nur bei 37 Patienten nach Implantation der THS eine Folgevisite durchgeführt werden. Viele Patienten schieden aus der Kohorte aus aufgrund fehlender Daten, Weigerung zur Folgeuntersuchung oder aufgrund von Todesfällen (Gruber et al., 2019). Auch fand bei Gruber et al. im Vergleich zu unserer Kohorte nur eine Folgevisite statt (Gruber et al., 2019). Bei Merola et al. waren nach 5 Jahren noch 49 von ursprünglich 149 Patienten für eine neuropsychologische Testung verfügbar, nach über 5 Jahren waren es noch 25 (Merola et al., 2014). In der Studie von Aybek et al. wurden nach 3 Jahre nach STN-THS Implantation noch 50 von insgesamt 57 Patienten getestet (Aybek et al., 2007). Eine hohe „Drop-out“ Rate ist bei klinischen Studien relativ häufig, wie oben aufgezeigt, dadurch kann die Anzahl an diagnostizierten Demenzen erniedrigt sein.

Ebenfalls kann der genaue Zeitpunkt des Auftretens eines MCI bzw. einer Demenz nicht genau erfasst werden, weshalb wir die oben vorgestellte Sensitivitätsanalyse durchführten. So wurde die mittlere Zeit bis zur letzten Erhebung vor erstmaliger Dokumentation eines MCI auf 2,9 Jahre bzw. die mediane Zeit auf 1,3 Jahre geschätzt. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines MCI dagegen wurde mit 6,1 Jahren und die mediane Zeit mit 4,3 Jahren berechnet. Es lag also ein größeres Zeitintervall vor (ca. 3 Jahre), in dem ein MCI

bereits früher aufgetreten sein könnte, in welchem aber keine Messung durchgeführt wurde. Dies verschlechtert die Messgenauigkeit. Bei der Berechnung ohne externe Patienten ergaben sich ähnliche Werte. So wurde die mittlere Zeit bis zur letzten Messung vor erstmaliger Dokumentation auf 2,2 Jahre geschätzt, die mediane Zeit wurde mit 1,1 Jahren berechnet. Tatsächlich wurde die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines MCI in dieser Gruppe mit 4,3 bzw. 3,3 Jahren angegeben. Auch hier ergab sich ein größeres Zeitintervall (ca. 2 Jahre), in welchem keine Messung stattgefunden hat, in welchem aber durchaus ein MCI früher aufgetreten sein könnte. Die Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur letzten Dokumentation vor Auftreten einer Demenz konnte aufgrund des Zensierungsmusters nicht verwendet werden. Häufig fanden viele Visiten nicht zu den erwarteten Jahreszeitpunkten statt (62 Visiten fanden zu den erwarteten Zeiträumen nach THS statt), während es eine große Anzahl unerwarteter Untersuchungen gab. Dies ist jedoch bei Studien, welche im regulären Setting erhoben werden, ein häufiges Phänomen und stellt medizinisch kein weiteres Problem dar. Der Einfluss der THS auf die Zeiten bis zum Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz kann ohne eine Kontrollgruppe, wie bereits oben diskutiert (s. Seite 61), nicht abschließend bewertet werden.

4.4 Prädiktoren

Wir konnten für den Prädiktor Alter bei THS Implantation > 70 Jahre ein signifikantes Ergebnis ermitteln. Ein Alter von > 70 Jahren hatte eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines MCI bei THS-Patienten. Jedoch konnte für die Variable Alter > 75 Jahre keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines MCI festgestellt werden, was ungewöhnlich erscheint. Jedoch war die Stichprobe mit nur 15 Patienten, welche ein Alter > 75 Jahre zum Zeitpunkt der THS-Implantation hatten, gering, was die Aussagekraft verringert. Der Prädiktor Alter > 70 Jahre war signifikant, in welchem auch die Patienten mit 75 Jahren oder älter eingeschlossen waren. Der Prädiktor Alter > 70 Jahre findet sich auch in den Ergebnissen von Williams-Grey et al. aus dem Jahr 2007. Darin konnte ein signifikanter Zusammenhang bei Patienten ohne THS zwischen

Veränderungen im MMST sowie einem Alter von > 70 Jahren festgestellt werden (Williams-Grey et al., 2007). Bei Aybek et al. korrelierte ein höheres Lebensalter (> 65 Jahre) bei THS-Patienten mit dem Auftreten einer Demenz (Aybek et al., 2007). Auch bei Aasland et al. ging ein höheres Lebensalter mit dem Eintreten kognitiver Beeinträchtigungen einher (Aasland et al., 2005). Häufig wird deshalb auch ein höheres Alter beispielsweise von > 75 Jahren als Kontraindikation für eine THS betrachtet, da wie bereits berichtet, in einem höheren Alter die kognitiven Beeinträchtigungen zunehmen (Pollak, 2013). Der Prädiktor Alter > 70 Jahre zeigt, dass das Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen vielmehr aufgrund steigenden Alters und aufgrund des natürlichen Krankheitsprozesses bedingt ist und nicht durch die THS selbst.

Interessant erscheint ebenfalls, dass ein präoperativer MDS-UPDRS III Score von > 25 zwar eine Hazard-Ratio von 2,08 für das Auftreten einer Demenz aufweist, jedoch das Ergebnis nicht signifikant ist. Im Vergleich dazu konnte in der *CamPaIGN* – Studie festgestellt werden, dass ein UPDRS-Motorscore > 25 mit einer Verschlechterung im MMST einhergeht (C. H. Williams-Gray et al., 2007). Auch in weiteren Studien war ein erhöhter UPDRS-Score mit dem Auftreten von kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert (Counsell et al., 2022) (Chen et al., 2023). Auch ein Score von > 32 hatte in unserer Kohorte kein signifikantes Ergebnis für das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz. Der durchschnittliche MDS-UPDRS III Score lag im Baseline in unserer Kohorte bei $29,32 \pm 9,83$ im „*med-on*“ Status. Dieser doch eher niedrigere Wert kann der Grund sein, dass das Ergebnis im Endeffekt nicht signifikant ist. Hinzu kommt, dass der MDS-UPDRS III Score im „*med-on*“ Status erfasst wurde, was einen schlechten motorischen Status maskieren könnte. Eine weitere Ursache könnte darin liegen, dass die kognitive Verschlechterung bei IPS Patienten vor allem durch Veränderungen in den Basalganglien bedingt ist (Prakash et al., 2016), während die motorischen Symptome, wie bereits in der Einleitung dargestellt, durch degenerative Veränderungen in der Substantia nigra bedingt sind (Kravitz und Kreitzer, 2012). Es sind also anatomisch gesehen unterschiedliche Regionen im Gehirn betroffen. Auch eine Erkrankungsdauer von mehr als > 10 Jahren hatte überraschenderweise kein signifikantes Ergebnis für das Auftreten eines MCI

bzw. einer Demenz. Dies kann durchaus mit der insgesamt sehr streng selektierten Kohorte zusammenhängen, welche zum Zeitpunkt der THS kognitiv unauffällig sein musste; darüber hinaus sollte auch ein guter Allgemeinzustand vorliegen, sodass trotz bereits längerer Erkrankungsdauer, Faktoren (Multimorbidität, Begleiterkrankungen), welche die Entwicklung eines MCI bzw. einer Demenz begünstigen, eher gering waren.

Der Prädiktor „weibliches Geschlecht“ hatte eine relativ hohe Hazard-Ratio von 2,87 (187% Wahrscheinlichkeit) für das Auftreten einer Demenz, wenngleich das Ergebnis nicht signifikant war. Zwar kann hier lediglich von einem statistischen Trend gesprochen werden, jedoch erscheint es trotzdem überraschend, da „männliches Geschlecht“ als Risikofaktor mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kognitiven Beeinträchtigungen immer wieder genannt wird (Anang et al., 2014) (Cereda et al., 2016). Weiterhin waren 64,2% der Probanden in der von uns untersuchten Kohorte männlich. Letztendlich kann es sich hierbei um einen Zufallsbefund handeln, aufgrund des hohen Anteils an zensierten Daten bei der Frage „Auftreten einer Demenz“ oder tatsächlich um einen statistischen Trend. Dies müsste in einer Kontrollgruppe nochmals untersucht werden.

4.5 Ausblick

Wie bereits aufgezeigt, lag das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz in der von uns untersuchten Kohorte in einem vergleichbaren Rahmen, welchen man auch innerhalb eines natürlichen Krankheitsverlaufs erwarten würde. Die Aussagekraft ist, wie bereits oben diskutiert, aufgrund des Zensierungsmusters und einer fehlenden Kontrollgruppe insgesamt kritisch zu bewerten. Die Variable Alter > 70 Jahre zum Zeitpunkt der THS Implantation konnte als Prädiktor für das Auftreten eines MCI identifiziert werden. Auch bei medikamentös behandelten Patienten geht ein Alter > 70 Jahre mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kognitiven Einschränkungen einher. Jedoch ist das Fehlen einer Kontrollgruppe von nicht-stimulierten, gematchten Parkinson-Patienten ein limitierender Faktor. Zudem sind die relativ langen Zeiträume zwischen den

jeweiligen Testungen eine zusätzliche Limitation, sodass zum einen kognitive Einschränkungen als potentielle Nebenwirkung der THS Implantation selbst nicht erfasst, sowie ein MCI bzw. eine Demenz erst später nach Auftreten der Symptome diagnostiziert wurden. Um diese Punkte genauer zu klären bzw. eine validere Aussagekraft für das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz zu erhalten, wäre eine prospektive Kohortenstudie mit festen Testintervallen sowie einer Kontrollgruppe zum genaueren Vergleich zwischen natürlichem Krankheitsverlauf und Einfluss der THS notwendig.

5 Zusammenfassung

MCI und Demenz sind häufige Begleitsymptome des Idiopathischen Parkinson-Syndroms und stellen ein ebenso großes Leid sowie eine Einschränkung in verschiedenen Bereichen dar, wie Lebensqualität, soziale Teilhabe, Unabhängigkeit sowie höhere Morbidität & Mortalität für IPS Patienten, wie die hinlänglich bekannten motorischen Symptome. Daher ist ein gutes kognitives Outcome für alle IPS Patienten relevant. In zahlreichen Studien und Publikationen konnten kognitive Einschränkungen bei IPS Patienten nachgewiesen werden. Häufig konnten bereits bei mehr als 30% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose kognitive Einschränkungen festgestellt werden. 10 Jahre später liegt bei über 40% der IPS Patienten eine Demenz vor. Es wurden zahlreiche Einflussfaktoren und Prädiktoren in Bezug auf das Auftreten eines MCI und vor allem einer Demenz erforscht, u.a. ein höheres Lebensalter, eine längere Krankheitsdauer, stärkere motorische Symptome, genetische Faktoren und männliches Geschlecht. Gleichzeitig leiden viele IPS Patienten nach einiger Zeit unter Wirkungsfluktuationen und darüber hinaus abnehmender Wirkung ihrer Medikation. Seit einigen Jahren ist daher die Implantation einer Tiefen Hirnstimulation (THS), welche die motorischen Symptome signifikant verbessern soll, bei ausgewählten und u.a. nach kognitiven Kriterien selektierten Patienten eine anerkannte und auch häufig angewandte Therapieoption. Die THS Implantation selbst führt bei streng selektierten Patienten kaum zu kognitiven Nebenwirkungen. Es gibt jedoch für das langfristige kognitive Outcome nach THS

bisher nur wenige Daten, welche über einen längeren Zeitraum erhoben wurden. In dieser retrospektiven Studie wurde daher das langfristige kognitive Outcome über einen Zeitraum von mehreren Jahren nach THS-Implantation bei Parkinson-Patienten untersucht.

Wir untersuchten die kognitiven Verläufe von 95 Patienten und analysierten, wie viele Patienten im Rahmen der Follow-up Untersuchungen ein „mild cognitive impairment“ (MCI) bzw. eine Demenz entwickelten, und schätzten mithilfe einer Kaplan-Meier-Analyse die mittlere und mediane Zeit bis zum Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz. Die Kaplan-Meier-Analyse berechnet die Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses, in diesem Fall also die Zeit bis zum Eintritt eines MCI bzw. Zeit bis zum Eintritt einer Demenz. Tritt in der Kaplan-Meier-Analyse das bestimmte Ereignis nicht ein, werden die Daten zensiert, d.h. der Patient wird nach dem Zeitpunkt der Zensierung aus der Berechnung für die Gesamtwahrscheinlichkeit für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses herausgenommen. Es werden erstens die mittlere und zweitens die mediane Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses angegeben.

1. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wird definiert als die Fläche unter der Kaplan-Meier Kurve bzw. deren Integral und ist somit stark vom Zensierungsmuster abhängig. (Bei einer Zensierung läuft die Kurve horizontal weiter, die Fläche unter der Kurve wird größer)

2. Die mediane Zeit kann nach Erstellen der Kaplan-Meier-Kurve bei 0,5 auf der y-Achse abgelesen werden, d.h. das ist die Zeit, nach welcher bei 50% der Patienten ein Ereignis eingetreten ist.

Da die mittlere Zeit vom Zensierungsmuster abhängig ist, wird meistens die mediane Zeit berichtet. Dies ist aber nicht einheitlich der Fall, weshalb in dieser Studie sowohl die mittlere als auch die mediane Zeit angegeben werden. Die Studie erfolgte im Rahmen der regulären klinischen Nachsorgeuntersuchungen bei IPS Patienten mit einer THS, entweder im ambulanten oder stationären Rahmen.

In der von uns untersuchten Kohorte entwickelten 64,2% der 95 eingeschlossenen Patienten ein MCI, dieses trat nach einer mittleren Zeit von 6,1 Jahren ein. Nach einer geschätzten Zeit von 4,3 Jahren wurde bei der Hälfte der

Patienten ein MCI erwartet, die mediane Zeit lag also bei 4,3 Jahren. Bei 35,8% trat das Ereignis, Auftreten eines MCI, nicht ein. Diese Daten wurden zensiert. Eine Demenz trat bei 12,6% der Patienten in der Gesamtstichprobe auf, diese trat nach einer mittleren Zeit von 13,9 Jahren ein. Nach 12,9 Jahren wurde bei der Hälfte der Patienten eine Demenz erwartet, die mediane Zeit betrug also 12,9 Jahre. Die mittlere Zeit wirkt hierbei im Vergleich zur medianen Zeit deutlich verzerrt, was dem hohen Anteil an Zensierungen (87,4% der eingeschlossenen Patienten) bei der Frage „Zeit bis zum Auftreten einer Demenz“, bei welchen das Ereignis Demenz nicht eingetreten ist, geschuldet ist. Daher ist das Ergebnis nur eingeschränkt beurteilbar. Dem hohen Anteil an Zensierungen liegen mehrere Ursachen zugrunde. Die Hauptursache sind sicherlich fehlende Daten. Durch Tod, Nichterscheinen bei Visiten oder insgesamt Verschlechterung des Allgemeinzustandes können hierbei durchaus Daten und Zeitpunkte fehlen, bei welchen man möglicherweise eine Demenz hätte feststellen können. Jedoch wurden in die Studie nur Patienten eingeschlossen, welche in der präoperativen Untersuchung kognitiv uneingeschränkt waren, d.h. kein MCI und keine Demenz aufwiesen. Durch die streng selektierte Kohorte, welche also zum Zeitpunkt der THS trotz einer mittleren Erkrankungsdauer von > 10 Jahren kognitiv komplett unauffällig sein musste, kann auch argumentiert werden, dass viele Patienten während des Beobachtungszeitraums keine Demenz entwickelten und die Demenz aufgrund des guten kognitiven Zustandes zum Zeitpunkt der THS Implantation erst viel später eintrat. Viele Patienten entwickelten zwar im Verlauf ein MCI (64,2%), jedoch trat bei wenigen dann tatsächlich eine Demenz auf. Der hohe Anteil an zensierten Daten bei der Frage „Zeit bis zum Eintreten einer Demenz“ stellt sicherlich eine Limitation der Studie dar. Die mittlere Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Operation betrug $11,54 \pm 5,52$ Jahre. Häufig treten bei IPS Patienten nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren schon kognitive Einschränkungen auf, weshalb unsere Kohorte auch nicht repräsentativ für alle IPS Patienten ist. Beim Vergleich von Zeiten bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses im Rahmen der Kaplan-Meier-Analyse besteht die Annahme, dass Prävalenz der Risikofaktoren, Charakteristika der Population sowie Prognose für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses

immer konstant bleiben. Dies ist jedoch bei einer multimorbiden Patientengruppe wie IPS Patienten trotz einer streng selektierten Kohorte wie in dieser Studie nicht gegeben. Die Aussagekraft bezüglich des Auftretens eines MCI bzw. einer Demenz ist daher kritisch zu bewerten. Vielmehr spielt auch der natürliche Krankheitsprozess bzw. ein zunehmendes Alter bei der Entwicklung kognitiver Defizite eine Rolle. Um eine Unterscheidung zwischen Einfluss der THS auf die Kognition und Verschlechterung der Kognition im Rahmen des natürlichen Krankheitsprozesses abschließend festzustellen, wäre eine Kontrollgruppe notwendig gewesen. Das Fehlen einer Kontrollgruppe ist somit ein weiter limitierender Faktor der Studie. Ein Vergleich mit anderen Studien ist häufig aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien erschwert. Trotzdem zeigt die Studie, dass ein MCI bzw. eine Demenz in einem vergleichbaren Rahmen auftritt, wie dies bei einem natürlichen Krankheitsverlauf zu erwarten ist und dass das Auftreten eines MCI bzw. einer Demenz in Gegenüberstellung mit der Literatur wahrscheinlich nicht durch die THS bedingt ist. Auch die kognitive Verschlechterung im Rahmen des natürlichen Altersprozesses spielt dabei eine Rolle. Unsere Studie hatte jedoch zusätzliche Einschränkungen. So fand durchschnittlich alle 2 Jahre eine kognitive Testung statt, während ursprünglich jährlich Erhebungen vorgesehen waren. Jedoch ist das Erfassen von kognitiven Scores alle 12 Monaten im Rahmen der regulären klinischen Untersuchungen erschwerter und damit unregelmäßiger als dies bei einer prospektiven Studie mit festen Testintervallen der Fall wäre. Zudem wurden auch die frühen Erhebungen häufig digital nicht vollständig archiviert, weshalb präoperative Erhebungen fehlten. Im letzten Jahr vor Schluss der Datenbank erfolgte nur bei 26,3% Patienten eine Messung, jedoch ist dies für klinische Studien ein häufiges Merkmal, was aber die Genauigkeit der Aussagen verschlechtert. Auch fanden viele Untersuchungen außerhalb der erwarteten Jahreszeiträume statt, was jedoch medizinisch gesehen kein Problem darstellt. Von den ursprünglich sieben erwarteten Visiten pro Patient fanden im Schnitt drei statt. Dies ist, wie bereits berichtet, durch Todesfälle, fehlende Anwesenheit bei Kontrollterminen und erschwerter Durchführung kognitiver Untersuchungen bedingt. Bei klinischen Studien ist dies ein häufiges Phänomen, welches aber die Sicherheit der

Ergebnisse verringert. Gegen eine hohe „Drop-out“ Rate spricht, dass durchschnittlich 1,79 Jahre vor Schluss der Datenbank nochmals eine Erhebung stattfand.

Weiterhin konnte die Variable „Alter > 70 Jahre bei THS Implantation“ als Prädiktor mit einem signifikanten Ergebnis für das Auftreten eines MCI identifiziert werden. Ein ähnliches Ergebnis findet sich jedoch auch bei Studien ohne THS-Patienten, sodass dies erneut im Rahmen des natürlichen Krankheitsprozesses gewertet werden kann.

6 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sørensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, *56*(6), 730-736. doi:10.1212/wnl.56.6.730
- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., ffytche, D. H., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *13*(4), 217-231. doi:10.1038/nrneurol.2017.27
- Aarsland, D., Tandberg, E., Larsen, J. P., & Cummings, J. L. (1996). Frequency of Dementia in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, *53*(6), 538-542. doi:10.1001/archneur.1996.00550060082020
- Aarsland, D., Zaccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *20*(10), 1255-1263. doi:10.1002/mds.20527
- Almeida, K. J., Carvalho, L., Monteiro, T., Gonçalves, P. C. J., & Campos-Sousa, R. N. (2019). Cut-off points of the Portuguese version of the Montreal Cognitive Assessment for cognitive evaluation in Parkinson's disease. *Dementia & neuropsychologia*, *13*(2), 210-215. doi:10.1590/1980-57642018dn13-020010
- Amtage, F., Bär, M., Behrens, P., Bengel, G., Berger, W., Berninger, U., . . . Zucker, B. (2013). *Neurologie compact Für Klinik und Praxis* (6., überarbeitete und erweiterte Auflage ed.). doi:10.1055/b-002-66265
- Anang, J. B. M., Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., . . . Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *83*(14), 1253. doi:10.1212/WNL.0000000000000842
- Artusi, C. A., Lopiano, L., & Morgante, F. (2020). Deep Brain Stimulation Selection Criteria for Parkinson's Disease: Time to Go beyond CAPSIT-PD. *J Clin Med*, *9*(12). doi:10.3390/jcm9123931
- Aybek, S., Gronchi-Perrin, A., Berney, A., Chiuvé, S. C., Villemure, J.-G., Burkhard, P. R., & Vingerhoets, F. J. G. (2007). Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(7), 974-981. doi:10.1002/mds.21478
- Bang Henriksen, M., Johnsen, E. L., Sunde, N., Vase, A., Gjelstrup, M. C., & Østergaard, K. (2016). Surviving 10 years with deep brain stimulation for Parkinson's disease – a follow-up of 79 patients. *European Journal of Neurology*, *23*(1), 53-61. doi:10.1111/ene.12614
- Calabresi, P., Filippo, M. D., Ghiglieri, V., Tambasco, N., & Picconi, B. (2010). Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to bedside gap. *The Lancet Neurology*, *9*(11), 1106-1117. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70218-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70218-0)
- Cereda, E., Cilia, R., Klersy, C., Siri, C., Pozzi, B., Reali, E., . . . Pezzoli, G. (2016). Dementia in Parkinson's disease: Is male gender a risk factor? *Parkinsonism Relat Disord*, *26*, 67-72. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.02.024

- Chen, J., Zhao, D., Wang, Q., Chen, J., Bai, C., Li, Y., . . . Yuan, J. (2023). Predictors of cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease with normal cognition at baseline: A 5-year cohort study. *Front Aging Neurosci*, *15*, 1142558. doi:10.3389/fnagi.2023.1142558
- Chiken, S., & Nambu, A. (2015). Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *The Neuroscientist*, *22*(3), 313-322. doi:10.1177/1073858415581986
- Chou, K. L., Taylor, J. L., & Patil, P. G. (2013). The MDS-UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *19*(11), 966-969. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.06.010
- Combs, H. L., Folley, B. S., Berry, D. T. R., Segerstrom, S. C., Han, D. Y., Anderson-Mooney, A. J., . . . van Horne, C. (2015). Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, *25*(4), 439-454. doi:10.1007/s11065-015-9302-0
- Counsell, C., Giuntoli, C., Khan, Q. I., Maple-Grødem, J., & Macleod, A. D. (2022). The incidence, baseline predictors, and outcomes of dementia in an incident cohort of Parkinson's disease and controls. *J Neurol*, *269*(8), 4288-4298. doi:10.1007/s00415-022-11058-2
- Dahodwala, N., Pei, Q., & Schmidt, P. (2016). Sex Differences in the Clinical Progression of Parkinson's Disease. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, *45*(5), 749-756. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jogn.2016.05.002>
- Darweesh, S. K. L., Verlinden, V. J. A., Stricker, B. H., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Ikram, M. A. (2016). Trajectories of prediagnostic functioning in Parkinson's disease. *Brain*, *140*(2), 429-441. doi:10.1093/brain/aww291
- Darweesh, S. K. L., Wolters, F. J., Postuma, R. B., Stricker, B. H., Hofman, A., Koudstaal, P. J., . . . Ikram, M. A. (2017). Association Between Poor Cognitive Functioning and Risk of Incident Parkinsonism: The Rotterdam Study. *JAMA Neurol*, *74*(12), 1431-1438. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2248
- de Lau, L. M. L., & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *5*(6), 525-535. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
- Defer, G. L., Widner, H., Marié, R. M., Rémy, P., & Levivier, M. (1999). Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*, *14*(4), 572-584. doi:10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., . . . Voges, J. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, *355*(9), 896-908. doi:10.1056/NEJMoa060281
- Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's disease*, *8*(s1), S3-S8. doi:10.3233/JPD-181474

- Dreier, M., Kramer, S., & Stark, K. (2012). Kapitel 17 - Epidemiologische Methoden zur Gewinnung verlässlicher Daten. In F. W. Schwartz, U. Walter, J. Siegrist, P. Kolip, R. Leidl, M. L. Dierks, R. Busse, & N. Schneider (Eds.), *Public Health (Dritte Ausgabe)* (pp. 409-449). Munich: Urban & Fischer.
- Driver, J. A., Logroscino, G., Gaziano, J. M., & Kurth, T. (2009). Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology*, 72(5), 432-438. doi:10.1212/01.wnl.0000341769.50075.bb
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., . . . Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*, 22(16), 2314-2324. doi:10.1002/mds.21844
- Elliott, A. C., & Woodward, W. A. (2006). *Statistical Analysis Quick Reference Guidebook: With SPSS Examples*: Sage Publications Pvt. Ltd.
- Engels, J. M., & Diehr, P. (2003). Imputation of missing longitudinal data: a comparison of methods. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(10), 968-976. doi:[https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(03\)00170-7](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(03)00170-7)
- Follett, K. A., Weaver, F. M., Stern, M., Hur, K., Harris, C. L., Luo, P., . . . Reda, D. J. (2010). Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 362(22), 2077-2091. doi:10.1056/NEJMoa0907083
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi:[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(3), 550-560. doi:10.1093/brain/awh067
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262-1270. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)
- Génier Marchand, D., Postuma, R. B., Escudier, F., De Roy, J., Pelletier, A., Montplaisir, J., & Gagnon, J. F. (2018). How does dementia with Lewy bodies start? prodromal cognitive changes in REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 83(5), 1016-1026. doi:10.1002/ana.25239
- Ghasemi, A., & Zahediasl, S. (2012). Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab*, 10(2), 486-489. doi:10.5812/ijem.3505
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129-2170. doi:10.1002/mds.22340
- Goldman, J. G., Vernaleo, B. A., Camicioli, R., Dahodwala, N., Dobkin, R. D., Ellis, T., . . . Simmonds, D. (2018). Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *NPJ Parkinsons Dis*, 4, 19. doi:10.1038/s41531-018-0055-3

- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., & McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 349(9068), 1793-1796. doi:10.1016/s0140-6736(97)01007-6
- Groiss, S. J., Wojtecki, L., Südmeyer, M., & Schnitzler, A. (2009). Review: Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2(6), 379-391. doi:10.1177/1756285609339382
- Gruber, D., Calmbach, L., Kühn, A. A., Krause, P., Kopp, U. A., Schneider, G.-H., & Kupsch, A. (2019). Longterm outcome of cognition, affective state, and quality of life following subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 126(3), 309-318. doi:10.1007/s00702-019-01972-7
- Hamberg, K., & Hariz, G. M. (2014). The decision-making process leading to deep brain stimulation in men and women with parkinson's disease - an interview study. *BMC Neurol*, 14, 89. doi:10.1186/1471-2377-14-89
- Hanagasi, H. A., Tufekcioglu, Z., & Emre, M. (2017). Dementia in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 374, 26-31. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.012>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, 29(4), 737-752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002
- Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., & Conde, J. G. (2009). Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of biomedical informatics*, 42(2), 377-381. doi:10.1016/j.jbi.2008.08.010
- Hely, M. A., Morris, J. G. L., Reid, W. G. J., & Trafficante, R. (2005). Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders*, 20(2), 190-199. doi:10.1002/mds.20324
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837-844. doi:10.1002/mds.21956
- Hendershott, T. R., Zhu, D., Llanes, S., Zabetian, C. P., Quinn, J., Edwards, K. L., . . . Poston, K. L. (2019). Comparative sensitivity of the MoCA and Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 34(2), 285-291. doi:10.1002/mds.27575
- Hentz, J. G., Mehta, S. H., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Beach, T. G., & Adler, C. H. (2015). Simplified conversion method for unified Parkinson's disease rating scale motor examinations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(14), 1967-1970. doi:10.1002/mds.26435
- Hinson, V. K., Delambo, A., Elm, J., & Turner, T. (2017). A Randomized Clinical Trial of Atomoxetine for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(3), 416-423. doi:<https://doi.org/10.1002/mdc3.12455>
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of

- MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21), 1738. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34b47
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
- Jurado-Coronel, J. C., Cabezas, R., Ávila Rodríguez, M. F., Echeverría, V., García-Segura, L. M., & Barreto, G. E. (2018). Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 50, 18-30. doi:<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.09.002>
- Kandiah, N., Zhang, A., Cenina, A. R., Au, W. L., Nadkarni, N., & Tan, L. C. (2014). Montreal Cognitive Assessment for the screening and prediction of cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(11), 1145-1148. doi:<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.08.002>
- Kim, H.-J., Jeon, B. S., Paek, S. H., Lee, K.-M., Kim, J.-Y., Lee, J.-Y., . . . Ehm, G. (2014). Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 261(6), 1090-1096. doi:10.1007/s00415-014-7321-z
- Kim, H.-S., Cheon, S.-M., Seo, J.-W., Ryu, H.-J., Park, K.-W., & Kim, J. W. (2013). Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: Comparison with normal elderly. *Journal of the Neurological Sciences*, 324(1), 70-73. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.10.004>
- Kordower, J. H., Olanow, C. W., Dodiya, H. B., Chu, Y., Beach, T. G., Adler, C. H., . . . Bartus, R. T. (2013). Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*, 136(Pt 8), 2419-2431. doi:10.1093/brain/awt192
- Kravitz, A. V., & Kreitzer, A. C. (2012). Striatal mechanisms underlying movement, reinforcement, and punishment. *Physiology (Bethesda)*, 27(3), 167-177. doi:10.1152/physiol.00004.2012
- Krishnan, S., Pisharady, K. K., Rajan, R., Sarma, S. G., Sarma, P. S., & Kishore, A. (2019). Predictors of dementia-free survival after bilateral subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurol India*, 67(2), 459-466. doi:10.4103/0028-3886.258056
- Lang, A. E., Houeto, J.-L., Krack, P., Kubu, C., Lyons, K. E., Moro, E., . . . Voon, V. (2006). Deep brain stimulation: Preoperative issues. *Movement Disorders*, 21(S14), S171-S196. doi:<https://doi.org/10.1002/mds.20955>
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review. *JAMA*, 312(23), 2551-2561. doi:10.1001/jama.2014.13806
- Lange, R., & Erbguth, F. (2017). Morbus Parkinson im Alter. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 50(6), 547-559. doi:10.1007/s00391-017-1284-5
- Lawton, M., Kasten, M., May, M. T., Mollenhauer, B., Schaumburg, M., Liepelt-Scarfone, I., . . . Ben-Shlomo, Y. (2016). Validation of conversion between mini-mental state examination and montreal cognitive assessment. *Movement Disorders*, 31(4), 593-596. doi:10.1002/mds.26498

- Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., & Höglinger, G. U. (2016). The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int*, 113(5), 61-69. doi:10.3238/arztebl.2016.0061
- Levy, G., Tang, M. X., Louis, E. D., Côté, L. J., Alfaró, B., Mejia, H., . . . Marder, K. (2002). The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*, 59(11), 1708. doi:10.1212/01.WNL.0000036610.36834.E0
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 27(3), 349-356. doi:10.1002/mds.24893
- Maetzler, W., Liepelt, I., & Berg, D. (2009). Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1158-1171. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70291-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70291-1)
- Manyam, B. V. (1990). Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Mov Disord*, 5(1), 47-48. doi:10.1002/mds.870050112
- Marchegiani, A., Giannelli, M. V., & Odetti, P. R. (2010). The Tower of London test: A test for dementia. *Aging & Mental Health*, 14(2), 155-158. doi:10.1080/13607860903228804
- Martínez-Martín, P., Rodríguez-Blázquez, C., Mario, A., Arakaki, T., Arillo, V. C., Chaná, P., . . . Merello, M. (2015). Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord*, 21(1), 50-54. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.10.026
- McDonald, C., Gordon, G., Hand, A., Walker, R. W., & Fisher, J. M. (2018). 200 Years of Parkinson's disease: what have we learnt from James Parkinson? *Age Ageing*, 47(2), 209-214. doi:10.1093/ageing/afx196
- Meireles, J., & Massano, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management. *Frontiers in neurology*, 3, 88-88. doi:10.3389/fneur.2012.00088
- Merola, A., Rizzi, L., Artusi, C. A., Zibetti, M., Rizzone, M. G., Romagnolo, A., . . . Lopiano, L. (2014). Subthalamic deep brain stimulation: clinical and neuropsychological outcomes in mild cognitive impaired parkinsonian patients. *Journal of Neurology*, 261(9), 1745-1751. doi:10.1007/s00415-014-7414-8
- Michaud, T. L., Su, D., Siahpush, M., & Murman, D. L. (2017). The Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia Considering Mild Cognitive Impairment Subtypes. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 7(1), 15-29. doi:10.1159/000452486
- Murman, D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*, 36(3), 111-121. doi:10.1055/s-0035-1555115
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- O'Bryant, S. E., Humphreys, J. D., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Graff-Radford, N. R., Petersen, R. C., & Lucas, J. A. (2008). Detecting dementia with the mini-

- mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol*, 65(7), 963-967. doi:10.1001/archneur.65.7.963
- Oedekoven, C., & Dodel, R. (2019). Diagnostische Kriterien und Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Neurologie up2date*, 2(01), 91-105. doi:10.1055/a-0803-4606
- Oertel, W. H., Depboylu, C., Krenzer, M., Vadasz, D., Ries, V., Sixel-Döring, F., & Mayer, G. (2014). REM-Schlaf-Verhaltensstörung als prodromales Stadium von α -Synukleinopathien. *Der Nervenarzt*, 85(1), 19-25. doi:10.1007/s00115-013-3891-8
- Okun, M. S., Fernandez, H. H., Wu, S. S., Kirsch-Darrow, L., Bowers, D., Bova, F., . . . Foote, K. D. (2009). Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol*, 65(5), 586-595. doi:10.1002/ana.21596
- Olanow, C. W., Calabresi, P., & Obeso, J. A. (2020). Continuous Dopaminergic Stimulation as a Treatment for Parkinson's Disease: Current Status and Future Opportunities. *Mov Disord*, 35(10), 1731-1744. doi:10.1002/mds.28215
- Öztuna, D., Elhan, A. H., & Tüccar, E. (2006). Investigation of four different normality tests in terms of type 1 error rate and power under different distributions. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 36(3), 171-176.
- Pal, G., Mangone, G., Hill, E. J., Ouyang, B., Liu, Y., Lythe, V., . . . Goetz, C. G. (2022). Parkinson Disease and Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Cognitive Effects in GBA Mutation Carriers. *Annals of Neurology*, 91(3), 424-435. doi:<https://doi.org/10.1002/ana.26302>
- Pallant, J. (2013). *SPSS survival manual*: McGraw-Hill Education (UK).
- Parkinson, J. (2002). An Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223-236. doi:10.1176/jnp.14.2.223
- Parsons, T. D., Rogers, S. A., Braaten, A. J., Woods, S. P., & Tröster, A. I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 5(7), 578-588. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70475-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70475-6)
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S119-S122. doi:<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
- Pigott, K., Rick, J., Xie, S. X., Hurtig, H., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., . . . Weintraub, D. (2015). Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*, 85(15), 1276-1282. doi:10.1212/wnl.0000000000002001
- Pollak, P. (2013). Chapter 9 - Deep brain stimulation for Parkinson's disease – patient selection. In A. M. Lozano & M. Hallett (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 116, pp. 97-105): Elsevier.
- Postuma, R. B., & Berg, D. (2019). Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come. *Movement Disorders*, 34(5), 665-675. doi:<https://doi.org/10.1002/mds.27670>
- Prakash, K. G., Bannur, B. M., Chavan, M. D., Saniya, K., Sailesh, K. S., & Rajagopalan, A. (2016). Neuroanatomical changes in Parkinson's disease

- in relation to cognition: An update. *J Adv Pharm Technol Res*, 7(4), 123-126. doi:10.4103/2231-4040.191416
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. L. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1583-1590. doi:10.1002/mds.25945
- Pürner, D., Hormozi, M., Weiß, D., Barbe, M. T., Jergas, H., Prell, T., . . . Lingor, P. (2023). Nationwide Retrospective Analysis of Combinations of Advanced Therapies in Patients With Parkinson Disease. *Neurology*, 101(21), e2078-e2093. doi:doi:10.1212/WNL.0000000000207858
- Rao, S. R., & Schoenfeld, D. A. (2007). Survival Methods. *Circulation*, 115(1), 109-113. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614859
- Raudino, F. (2012). The Parkinson disease before James Parkinson. *Neurological Sciences*, 33(4), 945-948. doi:10.1007/s10072-011-0816-9
- Rodríguez-Violante, M., Zerón-Martínez, R., Cervantes-Arriaga, A., & Corona, T. (2017). Who Can Diagnose Parkinson's Disease First? Role of Pre-motor Symptoms. *Archives of Medical Research*, 48(3), 221-227. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.08.005>
- Roheger, M., Kalbe, E., & Liepelt-Scarfone, I. (2018). Progression of Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*, 8(2), 183-193. doi:10.3233/jpd-181306
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Moccia, M., Cuoco, S., Longo, K., . . . Barone, P. (2015). Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(10), 1219-1226. doi:<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.024>
- Schuepbach, W. M. M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., . . . Deuschl, G. (2013). Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *New England Journal of Medicine*, 368(7), 610-622. doi:10.1056/NEJMoa1205158
- Steinskog, D. J., Tjøstheim, D. B., & Kvamstø, N. G. (2007). A Cautionary Note on the Use of the Kolmogorov–Smirnov Test for Normality. *Monthly Weather Review*, 135(3), 1151-1157. doi:10.1175/mwr3326.1
- Stel, V. S., Dekker, F. W., Tripepi, G., Zoccali, C., & Jager, K. J. (2011a). Survival analysis I: the Kaplan-Meier method. *Nephron Clin Pract*, 119(1), c83-88. doi:10.1159/000324758
- Stel, V. S., Dekker, F. W., Tripepi, G., Zoccali, C., & Jager, K. J. (2011b). Survival analysis II: Cox regression. *Nephron Clin Pract*, 119(3), c255-260. doi:10.1159/000328916
- Stocchi, F., Antonini, A., Barone, P., Tinazzi, M., Zappia, M., Onofri, M., . . . Abbruzzese, G. (2014). Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(2), 204-211. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.10.027
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139(S1), 318-324. doi:10.1111/jnc.13691
- Trzepacz, P. T., Hochstetler, H., Wang, S., Walker, B., & Saykin, A. J. (2015). Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr*, 15, 107. doi:10.1186/s12877-015-0103-3

- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., . . . Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, *15*(4), 473-490. doi:<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, *130*(Pt 7), 1787-1798. doi:10.1093/brain/awm111
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *84*(11), 1258. doi:10.1136/jnnp-2013-305277
- Witt, K., Daniels, C., Krack, P., Volkmann, J., Pinski, M. O., Kloss, M., . . . Deuschl, G. (2011). Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *310*(1), 261-266. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.06.028>
- Witt, K., Daniels, C., Reiff, J., Krack, P., Volkmann, J., Pinski, M. O., . . . Deuschl, G. (2008). Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *The Lancet Neurology*, *7*(7), 605-614. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70114-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70114-5)
- Witt, K., Granert, O., Daniels, C., Volkmann, J., Falk, D., van Eimeren, T., & Deuschl, G. (2013). Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. *Brain*, *136*(Pt 7), 2109-2119. doi:10.1093/brain/awt151
- Zach, H., Walter, U., Liepelt-Scarfone, I., & Maetzler, W. (2017). Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Der Nervenarzt*, *88*(4), 356-364. doi:10.1007/s00115-017-0290-6
- Zadikoff, C., Fox, S. H., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., de Bie, R. M. A., Wadia, P., . . . Marras, C. (2008). A comparison of the mini mental state exam to the montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(2), 297-299. doi:10.1002/mds.21837
- Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2002). Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr*, *127*(Suppl. Statistik), T 14-T 16. doi:10.1055/s-2002-32819
- Zwiener, I., Blettner, M., & Hommel, G. (2011). Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl International*, *108*(10), 163-169. Retrieved from <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=81171>

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Daniel Weiß durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Daniel Weiß.

Die Datenerhebung wurde von mir nach gründlicher Einarbeitung durch Prof. Dr. med. Daniel Weiß sowie mithilfe der Ärztinnen und Ärzte der Arbeitsgruppe „Tiefe Hirnstimulation“ durchgeführt und dokumentiert. Zur Datenerhebung wurden die elektronischen Klinikarchive des Universitätsklinikums für neurodegenerative Erkrankungen durchsucht, um bereits vorhandene Daten zu sammeln, um diese in die Datenbank einzupflegen. Zusätzlich erfolgte die Datenerhebung im Rahmen der ambulanten Verlaufskontrollen der THS Patienten. Dies wurde vom Doktoranden selbst oder von Ärztinnen und Ärzten der Arbeitsgruppe „Tiefe Hirnstimulation“ durchgeführt. Beim Einpflegen der Daten erhielt der Doktorand Hilfe von Christian Erhardt, dem IT-Beauftragten des Hertie-Institutes Tübingen.

Die statistische Auswertung und Interpretation habe ich mit Unterstützung von Prof. Dr. med. Daniel Weiß sowie Dr. Christoph Meisner und Philipp Schmid vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie durchgeführt.

Die Literaturrecherche erfolgte ausschließlich durch mich.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 24.11.2023

Kilian Gunkel

8 Danksagung

Mein großer Dank gilt Prof. Dr. med. Daniel Weiß für die Möglichkeit, diese Dissertation zu schreiben, und für seine sehr kompetente, geduldige und unermüdliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation. Ich bin sehr dankbar für seine ausführliche Beratung bei jedem Arbeitsschritt dieser Arbeit, sowie für seine fortlaufende Förderung meines wissenschaftlichen Denkens. Dies ermöglichte mir eine fachliche und persönliche Weiterentwicklung, für die ich sehr dankbar bin.

Weiterhin möchte ich mich auch bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Deep Brain Stimulation“ für die Unterstützung während der Erstellung der Dissertation sowie der Auswertung der Daten und für den intensiven wissenschaftlichen Austausch während der regelmäßig stattfindenden „Lab meetings“ bedanken, insbesondere bei Jürgen Kronmüller, Friedhelm Chmell, Dr. med. Lorenzo Roncoroni, Dr. Marlieke Scholten, Dr. med. Idil Cebi, Mohammad Hormozi, Kim-Susann Hennefarth, Lisanne Dormann, Marlene Topka, Sarah Klatt, Melanie Heilbronn und Nicolas Zang.

Großer Dank gilt auch Dr. Christoph Meisner sowie Philipp Schmid vom Institut für Klinische Epidemiologie und Angewandte Biometrie, welche mir bei der Auswertung der Daten eine große Unterstützung waren.

Ich möchte mich auch von ganzem Herzen bei meinen Eltern, sowie meinen Freunden für die fortlaufende Unterstützung und Begleitung, sowie die zahlreichen aufmunternden und motivierenden Worte während der Erstellung dieser Dissertation bedanken. Ohne diese Hilfe wäre das nicht möglich gewesen.