

Aus der Klinik für Neurochirurgie
(Prof. Dr. med. Veit Rohde)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
und der Paracelsus-Elena-Klinik Kassel, Zentrum für Parkinson-Syndrome
und Bewegungsstörungen
(Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder)

**Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus: Die Rolle der
intraoperativen Makrostimulation in Bezug auf präoperative Planung
und postoperatives motorisches / nichtmotorisches Outcome**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Anabel Pinter
aus Merzig

Göttingen 2016

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referentin:	Prof. Dr. med. C. Trenkwalder
Ko-Referent/in:	PD Dr. med. B. Schatlo
Drittreferent/in:	Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 20.07.2016

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus: Die Rolle der intraoperativen Makrostimulation in Bezug auf präoperative Planung und postoperatives motorisches/nichtmotorisches Outcome" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 20.01.2016

A handwritten signature in black ink, appearing to read "H. Punt", with a long horizontal stroke extending to the right.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung.....	1
1.1 Tiefe Hirnstimulation.....	3
1.1.1 Geschichte und Entwicklung.....	3
1.1.2 Zielgebiete, Wirkprinzipien und Nebenwirkungen.....	5
1.1.3 Subthalamische Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson: Verschiedene Ansätze in der Literatur.....	7
1.1.3.1 Atlas-basierte Zielpunktbestimmung.....	7
1.1.3.2 Zielpunktbestimmung mittels Fusion von MRT und CT.....	8
1.1.3.3 Zielpunktbestimmung mittels Bildgebung und <i>Microelectrode</i> <i>Recording</i>	8
1.1.3.4 Zielpunktbestimmung mittels Bildgebung, <i>Microelectrode</i> <i>Recording</i> und Makrostimulation.....	9
1.2 Der subthalamische Kern.....	9
1.3 Aktueller Wissensstand.....	10
2. Fragestellung und Zielsetzung.....	13
2.1 Klinisches Ergebnis in Bezug auf die Makrostimulation - Ist eine intraoperative Makrostimulation notwendig?.....	13
2.2 Bildgebung und Rückfusionierung: Wo platziert sich die Elektrode endgültig im stereotaktischen System?.....	13
3. Patienten und Methoden.....	15
3.1 Patienten.....	15
3.1.1 Präoperative Eignungstestung.....	17
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	18
3.2 Operation.....	18

3.2.1	Präoperativ.....	18
3.2.1.1	Bildgebung und Patientenvorbereitung.....	18
3.2.1.2	Planung des operativen Zugangs.....	21
3.2.2	Intraoperativ.....	21
3.2.2.1	Anästhesie.....	21
3.2.2.2	Neurochirurgie.....	21
3.2.2.3	<i>Microelectrode Recording</i>	22
3.2.2.4	Auswertung des <i>Microelectrode Recording</i> und Auswahl der Teststimulations-Elektrode.....	24
3.2.2.5	Makrostimulation und neurologische Evaluation.....	24
3.2.2.6	Implantation der endgültigen Elektrode.....	26
3.2.2.7	Implantation des Stimulators.....	27
3.2.3	Postoperativ.....	28
3.2.3.1	Bildgebung.....	28
3.2.3.2	Einstellen des Stimulators.....	28
3.2.3.3	<i>Follow-up</i>	29
3.3	Komplikationen.....	29
3.4	Gruppenspezifisches <i>Outcome</i>	29
3.5	Rückfusionierung.....	30
3.6	Statistik.....	34
4.	Ergebnisse.....	35
4.1	Diskrepanz zwischen <i>Microelectrode Recording</i> und Makrostimulation...38	
4.1.1	Bezugnahme auf das zentrale Trajekt/die anatomische Planung.....38	
4.1.2	Bezugnahme auf das STN-Signal.....	40
4.2	Klinische Verbesserung.....	40
4.2.1	Motorisches <i>Outcome</i>	43
4.2.2	Nichtmotorisches <i>Outcome</i>	55
4.3	Lage der Elektrode im stereotaktischen System.....	69
4.3.1	Lage des Implantatzielpunktes.....	69
4.3.2	Postoperative Elektrodenlage.....	70
4.3.3	Vergleich des Implantatzielpunktes mit der postoperativen Elektrodenlage: Hohe Deckungsgleichheit.....	71

5. Diskussion der Ergebnisse.....	73
5.1 Die Rolle der Makrostimulation.....	73
5.2 Rückfusionierung.....	75
5.3 Ausblick.....	77
6. Zusammenfassung.....	78
7. Anhang.....	80
8. Glossar.....	97
9. Literaturverzeichnis.....	99

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Dopaminerge Projektion beim Gesunden (links) und beim Morbus Parkinson-Patienten (rechts), (modifiziert nach Lutz 2007).....	10
Abb. 2:	Patienten.....	16
Abb. 3:	Präoperatives MRT in Vollnarkose.....	19
Abb. 4:	Stereotaktischer Rahmen.....	20
Abb. 5:	Präoperatives Rahmen-CT.....	20
Abb. 6:	Stereotaktischer Rahmen mit Zielvorrichtung.....	22
Abb. 7:	Führungskonstruktion der Mikroelektroden für das <i>MER</i>	23
Abb. 8:	Fünfteiliger <i>MER</i> -Satz in Vergrößerung.....	23
Abb. 9:	Typische <i>MER</i> -Signale verschiedener Hirnregionen (Camalier et al. 2014).....	24
Abb. 10:	Vierpolige Stimulationselektrode Modell 3389.....	26
Abb. 11:	Kabelverlauf und Schrittmacherplatzierung bei der THS.....	27
Abb. 12:	Postoperatives CT mit Stimulationselektroden.....	28
Abb. 13:	Linker STN auf Zielpunktebene im Coronar-, Sagittal- und Axialschnitt (CT).....	31
Abb. 14:	Linker STN 6 mm vor Zielpunktebene im Coronar-, Sagittal- und Axialschnitt (CT).....	31
Abb. 15:	Linker STN auf Zielpunktebene in Trajektorien-Ansicht (CT).....	32
Abb. 16:	Linker STN 6 mm vor Zielpunktebene in Trajektorien-Ansicht (CT).....	32
Abb. 17:	Linker STN auf Zielpunktebene im Coronar-, Sagittal- und Axialschnitt (MRT).....	33
Abb. 18:	Anzahl der Trajekte bei Vorschub.....	35
Abb. 19:	Verteilung der Trajekte.....	35
Abb. 20:	Gesamtlänge der abgeleiteten STN-Signale in den verschiedenen Trajekten.....	36
Abb. 21:	Menge der Stimulationspunkte entlang der Trajekte bei Makrostimulation.....	37
Abb. 22:	Konvergenz von <i>MER</i> und Makrostimulation.....	38
Abb. 23:	Reihenfolge in der Zielpunktfindung.....	39
Abb. 24:	Konvergenz von anatomischer Planung und <i>MER</i>	39

Abb. 25:	Implantationen in Abhängigkeit der Signallänge.....	40
Abb. 26:	Alter im Gruppenvergleich.....	41
Abb. 27:	Krankheitsdauer im Gruppenvergleich.....	42
Abb. 28:	<i>Hoehn & Yahr</i> präoperativ zu postoperativ im Gruppenvergleich.....	43
Abb. 29:	Vergleich von <i>UPDRS III</i> präoperativ <i>OFF</i> und <i>ON</i> in Gruppe I.....	44
Abb. 30:	Vergleich von <i>UPDRS III</i> postoperativ <i>ON</i> und <i>OFF</i> in Gruppe I.....	44
Abb. 31:	Vergleich von L-Dopa-Test und Stimulationswirkung in Gruppe I.....	45
Abb. 32:	OP-Index für Gruppe I.....	45
Abb. 33:	Vergleich <i>UPDRS III</i> präoperativ <i>OFF</i> mit <i>ON</i> für Gruppe II.....	46
Abb. 34:	Vergleich <i>UPDRS III</i> postoperativ <i>ON</i> mit <i>OFF</i> für Gruppe II.....	47
Abb. 35:	Vergleich L-Dopa-Test mit Stimulationswirkung für Gruppe II.....	47
Abb. 36:	Op-Index für Gruppe II.....	48
Abb. 37:	Vergleich <i>UPDRS III</i> präoperativ <i>ON</i> mit <i>OFF</i> für Gruppe III.....	49
Abb. 38:	Vergleich von <i>UPDRS III</i> postoperativ <i>ON</i> mit <i>OFF</i> für Gruppe III.....	50
Abb. 39:	Vergleich L-Dopa-Test mit Stimulationswirkung für Gruppe III.....	50
Abb. 40:	OP-Index für Gruppe III.....	51
Abb. 41:	<i>UPDRS III</i> präoperativ <i>OFF</i> mit <i>ON</i> im Gruppenvergleich.....	52
Abb. 42:	<i>UPDRS III</i> postoperativ <i>ON</i> mit <i>OFF</i> im Gruppenvergleich.....	52
Abb. 43:	L-Dopa-Test im Gruppenvergleich.....	53
Abb. 44:	Stimulationswirkung im Gruppenvergleich.....	54
Abb. 45:	OP-Index im Gruppenvergleich.....	55
Abb. 46:	Vergleich Medikation präoperativ zu postoperativ in Gruppe I.....	56
Abb. 47:	Einsatz von Dopamin-Agonisten präoperativ und postoperativ in Gruppe I.....	57
Abb. 48:	Medikamenteninduzierte Nebenwirkungen in Gruppe I.....	57
Abb. 49:	Nebenwirkungen OP und Schrittmacher betreffend in Gruppe I.....	57
Abb. 50:	Häufigkeit stationärer Übernachtungen in Gruppe I.....	58
Abb. 51:	Medikation präoperativ und postoperativ in Gruppe II.....	59
Abb. 52:	Einsatz von Dopamin-Agonisten präoperativ und postoperativ in Gruppe II.....	60
Abb. 53:	Medikamenteninduzierte Nebenwirkungen in Gruppe II.....	60
Abb. 54:	Nebenwirkungen OP und Schrittmacher betreffend in Gruppe II.....	60
Abb. 55:	Häufigkeit stationärer Übernachtungen in Gruppe II.....	61
Abb. 56:	Medikation präoperativ und postoperativ in Gruppe III.....	62

Abb. 57:	Einsatz von Dopamin-Agonisten präoperativ und postoperativ in Gruppe III.....	63
Abb. 58:	Medikamenteninduzierte Nebenwirkungen in Gruppe III.....	63
Abb. 59:	Nebenwirkungen OP und Schrittmacher betreffend in Gruppe III.....	63
Abb. 60:	Häufigkeit stationärer Übernachtungen in Gruppe III.....	64
Abb. 61:	Medikation präoperativ und postoperativ im Gruppenvergleich.....	65
Abb. 62:	Einsatz von Dopamin-Agonisten präoperativ und postoperativ im Gruppenvergleich.....	66
Abb. 63:	Medikamenteninduzierte Nebenwirkungen im Gruppenvergleich.....	66
Abb. 64:	Nebenwirkungen OP und Schrittmacher betreffend im Gruppenvergleich.....	67
Abb. 65:	Häufigkeit stationärer Übernachtungen im Gruppenvergleich.....	68
Abb. 66:	Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen im Gruppenvergleich.....	68
Abb. 67:	Verteilung der Implantatzielpunkte in der Gesamtkohorte.....	69
Abb. 68:	Verteilung der Implantatzielpunkte in Teilkohorte RF.....	70
Abb. 69:	Postoperative Elektrodenverteilung in Teilkohorte RF.....	70
Abb. 70:	Postoperative Lage der Elektrodenspitze in Teilkohorte RF.....	71
Abb. 71:	Vergleich von Implantatzielpunkt und postoperativer Elektrodenlage in Teilkohorte RF.....	72

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Ein-und Ausschlusskriterien für die THS laut Deutscher Gesellschaft für Neurologie.....	11
Tab. 2:	Eigenschaften der verschiedenen Untergruppen.....	17
Tab. 3:	Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen in Gruppe I.....	58
Tab. 4:	Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen in Gruppe II.....	61
Tab. 5:	Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen in Gruppe III.....	64

Abkürzungsverzeichnis

AC	<i>Comissura anterior</i> , anteriore Kommissur
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
CT	Computertomographie
et al.	<i>et alii</i>
HFS	<i>High-Frequency Stimulation</i> , Hochfrequenzstimulation
L-DOPA	Levodopa
LEDD	<i>Levodopa Equivalent Daily Dose</i>
MER	<i>Microelectrode Recording</i> , Mikrostimulation
MMST	<i>Mini-Mental-Status-Test</i>
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NMSQuest	<i>Nonmotor Symptoms Questionnaire</i>
PC	<i>Comissura posterior</i> , posteriore Kommissur
PDQ-39	<i>Parkinson's Disease Questionnaire – 39 Item Version</i>
PSP	<i>Progressive Supranuclear Palsy</i> , Progressive Supranukleäre Blickparese
RF	Rückfusionierung
STN	subthalamischer Nukleus, <i>Nucleus subthalamicus</i>
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	<i>United Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VIM	<i>Nucleus ventralis intermedius</i>

1. Einleitung

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) stellt eine effektive Methode in der symptomatischen Behandlung von Bewegungsstörungen wie dem Morbus Parkinson dar. Nicht nur die Selektion des Patientenkollektivs, welches einen Nutzen aus der Therapie zieht, bedarf großer Sorgfalt, auch das Auffinden des optimalen Stimulationsortes erfolgte durch zahlreiche Studien. Unterschieden werden allgemein drei Säulen, die nach heutigem Erkenntnisstand zur optimalen Zielpunktfindung führen: (1) präoperativ: die Festlegung des anatomischen Zielpunktes mittels Bildgebung und Stereotaxie, (2) intraoperativ: die Präzisierung der Zielpunktfindung durch Zuhilfenahme von (a) *Microelectrode Recording (MER)* und (b) Makrostimulation, (3) postoperativ: die Modifizierung der Einstellung durch gezielte Ansteuerung der verschiedenen Elektrodenpole. Auf alle genannten Entitäten wird im Verlauf dieser Arbeit eingegangen.

Eine Besonderheit der stereotaktischen THS ist, dass die Patienten während des operativen Eingriffs bei vollem Bewusstsein sind. Dies ist möglich, da das Gehirn selbst keinen Schmerz empfinden kann und nötig, um intraoperativ eine auf die spezifischen Parkinson-Symptome des Patienten eingehende klinische Untersuchung, die sogenannte Makrostimulation, durchführen zu können. Die Makrostimulation gilt als Prognosefaktor für die Stimulationswirkung auf die motorische Zielsymptomatik. Daher ist intraoperativ die aktive Mitarbeit des Patienten gefordert. Das bewusste Miterleben des operativen Eingriffs stellt jedoch eine große Belastung für den Patienten dar.

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Frage, ob es tatsächlich notwendig ist, dass Patienten, die sich einer solchen Operation unterziehen, für jene Untersuchung bei Bewusstsein sein müssen. Dies setzt voraus, dass auch ohne eine intraoperative Makrostimulation, basierend auf den stereotaktisch-bildgebenden Verfahren und dem *MER*, der genaue Zielpunkt bestimmt und so ein zufriedenstellendes klinisches Ergebnis erzielt werden kann. Im ersten Teil der Arbeit wird auf die Krankheit Morbus Parkinson, die THS mit geschichtlicher Entwicklung, verschiedene Ansätze der Zielpunktfindung sowie den aktuellen Stand der Wissenschaft eingegangen. Der zweite, experimentelle Teil widmet sich der Zielsetzung und Fragestellung, der angewandten Methodik und den Untersuchungsergebnissen der Arbeit. Abschließend folgen die Diskussion mit der klinischen Relevanz der Ergebnisse und eine Zusammenfassung der Arbeit.

Beim Morbus Parkinson handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung (Fearnley und Lees 1991). In der Gesamtbevölkerung Deutschlands wird die Prävalenz auf 100 bis 200 pro 100.000 Einwohner geschätzt. Die Prävalenz in der Altersgruppe der über 65-Jährigen beträgt 1.800/100.000. Der Morbus Parkinson ist somit eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Männer erkranken häufiger als Frauen (Leitlinie Parkinson-Syndrome 2012). Eine Metaanalyse verschiedener Studien kommt zu dem Ergebnis, dass sich die Zahl der Patienten bis 2030 wegen des zunehmenden Altersdurchschnitts weltweit auf 8,7 bis 9,3 Millionen verdoppeln wird (Dorsey et al. 2007).

Manifest wird die Parkinsonkrankheit in der Regel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (Rubenstein et al. 1997). In seltenen Fällen kann es jedoch zu einem juvenilen Parkinson-Syndrom, das heißt einer Krankheitssymptomatik vor dem 20. Lebensjahr kommen. Bei einer Erkrankung zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr spricht man von einem frühen Parkinson-Syndrom (*Young-onset Parkinson's disease*) (Gomez Arevalo et al. 1997; Schrag et al. 1998).

Die für die Krankheit typische Trias Rigor¹, Tremor² und Akinese³ beruht auf einer Neurodegeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra des Mittelhirns mit nachfolgendem Untergang der nigrostriatalen, dopaminergen Bahnen (Fearnley und Lees 1991). Die Ätiologie der Erkrankung ist weitgehend ungeklärt. Diskutiert werden aber Interaktionen von genetischen (Piccini et al. 1999), endogenen (Kaase 2003) und toxischen Ursachen (Pan-Montojo und Reichmann 2014).

In der klinischen Praxis kommen zur symptomatischen Behandlung der Erkrankung verschiedene Therapieansätze zum Einsatz. Als Goldstandard gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2012 gilt bisher jedoch die medikamentöse Therapie. Zum Einsatz kommen L-Dopa in Kombination mit Decarboxylase-Hemmer sowie Dopamin-Agonisten, COMT (Catechol-O-Methyltransferase)- Inhibitoren, MAO-B (Monoaminoxidase B)- Hemmer und NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)- Antagonisten. Für Patienten mit nicht mehr beherrschbaren hypo- oder hyperkinetischen Fluktuationen, medikamentös nicht mehr einstellbarem Tremor und diese mit medikamentös induzierten Impulskontrollstörungen oder Psychosen, welche nicht mehr zufriedenstellend mit Dopaminergika eingestellt werden können, kommen stereotaktische Operationsverfahren wie die THS infrage (Leitlinie Parkinson-Syndrome 2012).

¹⁻³: Siehe Glossar

1.1 Tiefe Hirnstimulation

1.1.1 Geschichte und Entwicklung

Die neurochirurgische Behandlung von Bewegungsstörungen nahm ihren Ursprung in den frühen 1940er Jahren. Basierend auf theoretischen, anatomisch-funktionalen Beobachtungen wurden durch ablativ Verfahren bestimmte Gehirnareale irreversibel läsiert, um deren Funktion beziehungsweise Fehlfunktion zu unterbinden. Meist waren Thalamus und Pallidum das Ziel der Wahl (Winn 2011).

Zu den Pionieren auf diesem Gebiet zählte der amerikanische Chirurg Irving Cooper. Er beschrieb im Jahre 1952 die Beobachtungen, die er während einer seiner Operationen nach einer akzidentellen Verletzung der Arteria choroidea anterior an einem Patienten mit Parkinson-Symptomatik gemacht hatte. Die Verletzung der Arterie zog eine infarktbedingte Schädigung des Pallidums nach sich. Cooper folgerte daraus, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Funktionsverlust des Pallidums und der Verbesserung der extrapyramidal-motorischen Symptomatik geben müsse. In den folgenden Jahren versuchte er verschiedene Verfahren, um die Läsion des Globus pallidus zu optimieren. So verwendete er neurotoxische Substanzen wie Alkohol, in nachfolgenden Versuchen auch Stickstoff (Schmidt 2014; Das et al. 1998).

Ende des zweiten Weltkrieges hielt die Stereotaxie auch in Göttingen Einzug. Dort etablierten der Neurologe Fritz Roeder und der Neuropathologe Hans Orthner die stereotaktisch geleitete Läsionierung des Pallidums mittels eigens entworfenem Hirnatlas (Moll 2015).

Später rückten bei der Suche nach Therapieoptimierung stereotaktischer Läsionen elektrophysiologische Methoden in den Vordergrund. Die Zuhilfenahme der Elektrophysiologie brachte den Nucleus ventralis intermedius (VIM) als optimalen Zielpunkt zur Behandlung von Tremor hervor und machte ihn damit zum Standardzielpunkt der Elektrokoagulation. Dabei spielte es zunächst keine Rolle, ob es sich um einen essentiellen Tremor oder einen Tremor im Rahmen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) handelte (Winn 2011).

Die guten und lang anhaltenden Ergebnisse waren jedoch mit großen Rückschlägen verbunden: War die Läsion zu klein gewählt, hielt der Effekt nicht an und es wurde eine erneute Operation nötig. War sie zu groß gewählt und betraf auch nebenliegende Areale, wie in etwa die Capsula interna, kam es zu irreversiblen Nebenwirkungen meist motorischer Art. Des Weiteren war eine bilaterale Operation, die durch den klinischen

Status der Patienten oft erforderlich war, häufig mit postoperativen Defiziten der Kognition vergesellschaftet (Winn 2011).

Seit dem Report von Ehringer und Hornykiewicz im Jahre 1960 war bekannt, dass Morbus Parkinson auf einem Dopamin-Mangel in den Basalganglien beruhte. Noch im selben Jahr stellte George Constantin Cotzias mit diesem Wissen ein Therapiekonzept basierend auf L-Dopa vor. Die durchschlagenden Erfolge dieser Therapie machten die operative Behandlung obsolet und führten zum vollständigen Verschwinden der Ablation. Die anfängliche Euphorie verflog jedoch schnell, als sich herausstellte, dass die Langzeiteffekte einer L-Dopa-Therapie geprägt von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien waren. So geriet die Neurochirurgie erneut in den Fokus (Ehringer und Hornykiewicz 1960; Winn 2011).

Im Zuge dessen machte man während einer Operation die unerwartete Beobachtung, dass eine hochfrequente Stimulation funktioneller Gebiete den Effekt einer lokalen Destruktion in reversibler Form nachahmte (Benabid et al. 1987). Dies war die Geburtsstunde der Hochfrequenzstimulation (HFS) zur therapeutischen Behandlung des Tremors. Limitiert wurden die klinischen Erfolge jedoch durch die Tatsache, dass eine HFS des VIM nur gegen den Tremor zu wirken schien und keinen Einfluss auf andere parkinsontypische Symptome, wie Rigor und Bradykinese, zeigte (Winn 2011).

In den Frühen 1990er Jahren bewiesen Arbeitsgruppen um Bergman und Aziz an MPTP⁴ (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin)-behandelten Affen, dass neben dem Tremor auch genau diese Symptome durch eine Destruktion des Nucleus subthalamicus (STN) behandelt werden konnten (Bergman et al. 1990; Aziz et al. 1991). Das kleine Volumen des STN und die damit einhergehende Gefahr von Blutungskomplikationen, welche einen irreversiblen Hemiballismus⁵ bedingten, machten jenen Kern in der Realität jedoch zu keinem attraktiven chirurgischen Ziel (Aebischer und Goddard 1991).

Gründend auf dem Gedanken, dass die Effekte einer hochfrequenten Stimulation des Thalamus auch an anderen funktionellen Strukturen Wirkung zeigen könnten, folgten Versuche mit HFS des subthalamischen Kerns an MPTP-behandelten Affen (Benazzouz et al. 1993).

Letztlich konnte der ultimative Nutzen der THS erst bewiesen werden, als sich die ersten Patienten mit Morbus Parkinson einer solchen Operation unterzogen. Die erste THS des STN erfolgte im Jahre 1993 in Grenoble/Frankreich (Pollak et al. 1993).

^{4,5}: Siehe Glossar

Postoperativ präsentierte sich, zusätzlich zur Verbesserung des Tremors, erstmals ein deutlich positiver Effekt auf Rigor und Bradykinese. Andere Quellen berichten, dass durch die THS eine deutliche Reduktion der täglichen L-Dopa-Dosis (*Levodopa Equivalent Daily Dose, LEDD*) ermöglicht werden konnte. Dies brachte einen Rückgang von L-Dopa-induzierten Motorfluktuationen und Dyskinesien mit sich (Limousin et al. 1995; Limousin et al. 1998; Krack et al. 2003). Bis heute wurden weltweit mehr als 100.000 Patienten auf diese Weise operiert. Das erzielte klinische *Outcome* mit einer verbesserten Lebensqualität macht die THS zu einer etablierten Behandlungsmethode in der Behandlung des Morbus Parkinson (Schuepbach et al. 2013).

1.1.2 Zielgebiete, Wirkprinzipien und Nebenwirkungen

Neben dem Einsatz bei Morbus Parkinson findet die THS vor allem Anwendung bei essentiellm Tremor (Zielgebiete: Thalamus und Globus pallidus internus), verschiedenen Dystonieformen (Zielgebiet: Globus pallidus) sowie bei therapieresistenter, fokaler Epilepsie. Eine Anwendung bei psychiatrischen Indikationen ist derzeit in der Prüfphase (Schmidt 2014).

Die THS imitiert in allen diesen *Targets* den Effekt einer ablativen Läsion mit der Besonderheit, dass die Verbesserung nur so lange andauert, wie die Stimulation selbst aktiv ist. Auch 22 Jahre nach ihrer Einführung bleibt der genaue Mechanismus der THS ungeklärt. Gegenwärtig werden zwei Haupttheorien diskutiert: Die eine geht davon aus, dass die Hochfrequenzstimulation die funktionale Ablation durch eine Inhibition des stimulierten Kerngebietes erzielt. Die andere nimmt das Gegenteil, nämlich eine Aktivierung des betroffenen Hirnareals als ursächlich an. Darauf basierend wurden vier Hypothesen entwickelt, die versuchen, den Wirkmechanismus zu erklären (McIntyre et al. 2004):

- Die erste Hypothese besagt, dass es durch die Stimulation zu einer Depolarisation kommt, die zu einer Blockade der spannungsabhängigen Ionenkanäle an den Neuronen führt (funktioneller Block) (Beurrier et al. 2001).
- Dostrovsky et al. nehmen an, dass die Stimulation über die Regulierung des neuronalen *Outputs*, also der Freisetzung des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (*gamma-Aminobutyric acid, GABA*), zu einer neuronalen Inhibition führt (Dostrovsky et al. 2000).

- Eine weitere Theorie stellt dar, dass es durch fortwährende Erregung der Neurone zu einer Erschöpfung der Neurotransmitter mit Ausbleiben der synaptischen Übertragung kommt (Urbano et al. 2002).
- Das letzte und aktuellste Modell sagt aus, dass durch die THS eine abnorme, pathologische Aktivität des betroffenen neuronalen Netzwerkes unterbunden wird (Montgomery und Baker 2000).

Es kann also festgehalten werden, dass mehrere Submechanismen an der Entstehung der funktionalen Läsion beteiligt sind (Benabid et al. 2002; Vitek 2002).

Bewährt haben sich in der klinischen Anwendung in der Regel folgende Parameter: STN, monopolar, kathodisch, Frequenz: 130 Hz, Impulsbreite: 60-90 ms und Amplitude: 1-3,5 V (Schödel 2009). Obwohl Parkinson-Patienten mit einem guten Ergebnis im präoperativen L-Dopa-Test⁶ bezüglich ihrer motorischen Funktionen von einer THS des STN profitieren, sind trotz gelungener Operation einige Nebenwirkungen beschrieben. So kann es vorübergehend etwa zu Dysarthrie⁷ und Hypophonie⁸, Parästhesien⁹, Kopfschmerzen und Ataxie¹⁰ kommen (Raabe und Rohde 2011; Miocinovic et al. 2013; Eckardstein 2015). Dauerhafte Sprechstörungen, die intermittierend zum Ausschalten des Stimulators zwingen können, sind beschrieben, jedoch sehr selten (Thobois et al. 2002; Deuschl et al. 2006a; Fasano et al. 2010). Bei einigen Patienten wurden postoperativ Veränderungen wie posturale Instabilität und Gewichtszunahme beobachtet (Guehl et al. 2006; Sauleau et al. 2014). Auch von Fällen, in denen sich eine psychische Veränderung zeigte, ist die Rede. Verschlechterung der Kognition, unangepasst gehobene Stimmung mit Tendenz zur Manie, abnorme Antriebssteigerung sowie materielles Verschwendungsverhalten sind Beispiele, die hier zu nennen sind (Ulla et al. 2006; York et al. 2008).

⁶: Das Ergebnis des präoperativen L-Dopa-Tests gilt als Prädiktor für die durch die THS maximal zu erreichende motorische Verbesserung.

⁷⁻¹⁰: Siehe Glossar

1.1.3 Subthalamische Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson: Verschiedene Ansätze in der Literatur

Obwohl sich der STN als Idealzielpunkt bei Morbus Parkinson herauskristallisiert hat, steht die moderne Medizin bis heute vor dem Problem, dass der wenige Millimeter kleine Kern mit den gewöhnlichen bildgebenden Verfahren wie CT und MRT schlecht darzustellen ist. So wurden im Laufe der Zeit mehrere Methoden entwickelt, aus denen Rückschlüsse auf die Lage des STN gezogen werden können (Castro et al. 2006).

1.1.3.1 Atlas-basierte Zielpunktbestimmung

Die anatomische, atlasbasierte Zielpunktbestimmung des STN ist die Grundlage der Elektrodenplatzierung, da im T2-gewichteten MRT der STN nicht eindeutig ausgemacht werden kann (Schaltenbrand et al. 1977; Talairach et al. 1988).

Zunächst müssen im T1-gewichteten MRT die anteriore (Commissura anterior) und posteriore (Commissura posterior) Kommissur ausfindig gemacht werden. Anschließend wird eine Gerade durch diese beiden Punkte gezogen. Man erhält eine spezielle Referenzlinie, die sogenannte AC-PC-Linie (AC-PC). Nun wird die Mitte dieser Linie bestimmt und als mittkommisсурaler Punkt (MCP) definiert. Dieser bildet den Ursprung eines kartesischen Koordinatensystems mit der lateralen (x), anteroposterioren (y) und kraniokaudalen (z) Achse. Alle weiteren Schritte werden unter Zuhilfenahme des Stereotaxie-Atlas nach Schaltenbrand und Wahren getätigt. Die genaue Lokalisation des STN wird bei folgenden Koordinaten beschrieben: 4mm anteroposterior (AP), ± 12 mm lateral (LAT) und -4mm vertikal (VERT) (Schaltenbrand et al. 1977; von Eckardstein et al. 2013).

Um die vorgegebenen, anatomisch orientierten Koordinaten von außen einstellen zu können, wird dem Patienten vor der Bildgebung ein stereotaktischer Rahmen am Kopf befestigt. Mittels Stereotaxierahmen schafft man ein äußeres Koordinatensystem für die Zielpunktbestimmung. Auch dient der stereotaktische Rahmen der Zielfindung für Sonden und Elektroden. Hierbei wird der Ring des Rahmens orientierend parallel zur Orbitomeatallinie, die in etwa der AC-PC-Linie entspricht, ausgerichtet. Rahmenbewegungen entlang der x-Achse (rechts-links) und z-Achse (superior-inferior) sollten möglichst gering gehalten werden. Der Planungscomputer glättet diese jedoch schon durch den sogenannten Verkippungsausgleich (Krauss et al. 2004).

1.1.3.2 Zielpunktbestimmung mittels Fusion von MRT und CT

Das kraniale MRT bietet gegenüber dem kranialen CT den Vorteil, dass es Weichkontraste und damit die Darstellung der Kommissuren sowie verschiedener Kerngebiete besser darstellt. Darüber hinaus ist auch die Abbildbarkeit kleinerer Gefäße, die bei der Insertion der Elektroden eine Gefahr darstellen würden, gegenüber dem CT deutlich besser. Der stereotaktische Rahmen ist jedoch nur eingeschränkt MRT-fähig. Auch verlängert die Durchführung eines rahmengestützten MRT in Narkose den Ablauf erheblich, zumal der Patient für die anschließende intraoperative Testung wach sein sollte. Es wird sich daher häufig der Vorzug beider Verfahren zunutze gemacht, indem präoperativ sowohl ein rahmenloses MRT in Narkose zur Verminderung von Bewegungsartefakten, als auch ein CT mit stereotaktischem Rahmen am Operationstag selbst angefertigt wird. Die beiden Datensätze werden dann an einem Planungscomputer fusioniert, um so die Nachteile der einen Methode durch die andere auszugleichen (modifiziert nach Schödel 2009). Der errechnete Zielpunkt wird dann, wie oben erwähnt, auf Koordinaten des stereotaktischen Rahmens übertragen.

1.1.3.3 Zielpunktbestimmung mittels Bildgebung und *Microelectrode Recording*

Neben der Zielpunktbestimmung unter Zuhilfenahme bildgebender Verfahren erfolgt intraoperativ eine weitere Testung, das *MER*. Hierbei werden in das gewählte Kerngebiet fünf parallele Mikroelektroden entlang des zuvor berechneten und mittels Zielvorrichtung des Stereotaxiesystems geführten Trajektes eingebracht. Das zentrale Trajekt soll genau im errechneten Zielpunkt liegen. Jeweils mit 2 mm Abstand liegen ein anteriores, ein posteriores, ein mediales und ein laterales Trajekt. Über die fünf genannten Trajekte werden, während des inkrementellen Vorschiebens der Elektroden, typischerweise beginnend 10 mm vor dem errechneten Zielpunkt, neuronale Entladungsmuster intraoperativ abgeleitet. Kerne wie der STN generieren spezifische Muster, sogenannte neuronale *Bursts*. Unter der Annahme, dass die Neuronendichte und somit auch die abgeleitete elektrische Aktivität in der Mitte eines jeden Kerngebietes am höchsten sind, werden die Trajekte mit dem besten Signal ausgewählt. Die Qualität des Signals zeichnet sich neben der Kernspezifität durch die Länge aus. Idealerweise sollte die Strecke der STN-typischen Ableitung länger als 5 mm sein (Montgomery 2012).

1.1.3.4 Zielpunktbestimmung mittels Bildgebung, *Microelectrode Recording* und Makrostimulation

An das *MER* schließt sich die sogenannte Makrostimulation an. Die Makrostimulation ist eine Teststimulation einzelner Punkte entlang der Trajekte, die im *MER* die besten Signale geliefert haben. Während dieser Stimulation wird der Patient durch einen erfahrenen Neurologen neurologisch evaluiert. Dabei werden die beim Patienten bekannten Symptome wie Rigor, Tremor und Akinese an verschiedenen Gelenken untersucht und mit der *Baseline* verglichen (Besserung um 25 %, 50 %, 75 % oder Symptombefreiheit). Der Fokus liegt auf (a) der individuellen Verbesserung der motorisch bekannten Defizite und (b) auf auftretenden Nebenwirkungen. Die Pyramidenbahn (lateral der Zielregion) und der sensorische Thalamus (posterior der Zielregion) sind Beispiele für bedeutsame Hirnareale, deren dauerhafte Kostimulation vermieden werden sollte, da es sonst zu tetanischen Muskelkontraktionen, Dysarthrie oder unangenehmen Parästhesien kommen kann (Raabe und Rohde 2011).

Nebenwirkungen, die durch andere Zielregionen verursacht werden können, sind Doppelbilder, Blickparesen, Schwindel und Dyskinesien. Das Trajekt, das die größte motorische Verbesserung mit dem geringsten Nebenwirkungspotenzial liefert, wird durch die endgültige Elektrode belegt.

1.2 Der subthalamische Kern

Der paarig angelegte STN wurde im Jahre 1865 von Jules Bernard Luys entdeckt (Winn 2011). Er liegt ventromedial des Globus pallidus und wird als Teil des Subthalamus dem Diencephalon zugeordnet. Der STN verfügt über afferente und efferente Verbindungen zum Globus pallidus. Durch diese Verbindungen erhält er inhibitorische Impulse aus dem Motorik fördernden, lateralen Segment des Globus pallidus (*Pars externa globi pallidi*) und sendet exzitatorische Impulse zu dem Motorik hemmenden, medialen Segment des Globus pallidus (*Pars interna globi pallidi*). Ihm kommt dadurch eine hemmende Funktion der Bewegungsimpulse zu (Trepel 2008). Über den Globus pallidus ist der STN durch den komplexen Regelkreis der Basalganglien an das Striatum (Putamen und Nucleus caudatus), den Thalamus, die Substantia nigra und nicht zuletzt den primären Motorkortex angeschlossen (Parent und Smith 1987; Parent 1990; Parent und Carpenter 1996; Temel et al. 2005). Die Basalganglien steuern so „Ausmaß, Richtung, Kraft und Geschwindigkeit einer Bewegung“ (Trepel 2008, S. 228). Für die Entstehung eines Parkinsonismus wird ein

Ausfall der inhibitorischen, nigrostriatalen Projektionen verantwortlich gemacht, aus denen eine sekundäre Überfunktion des Striatums resultiert (Trepel 2008).

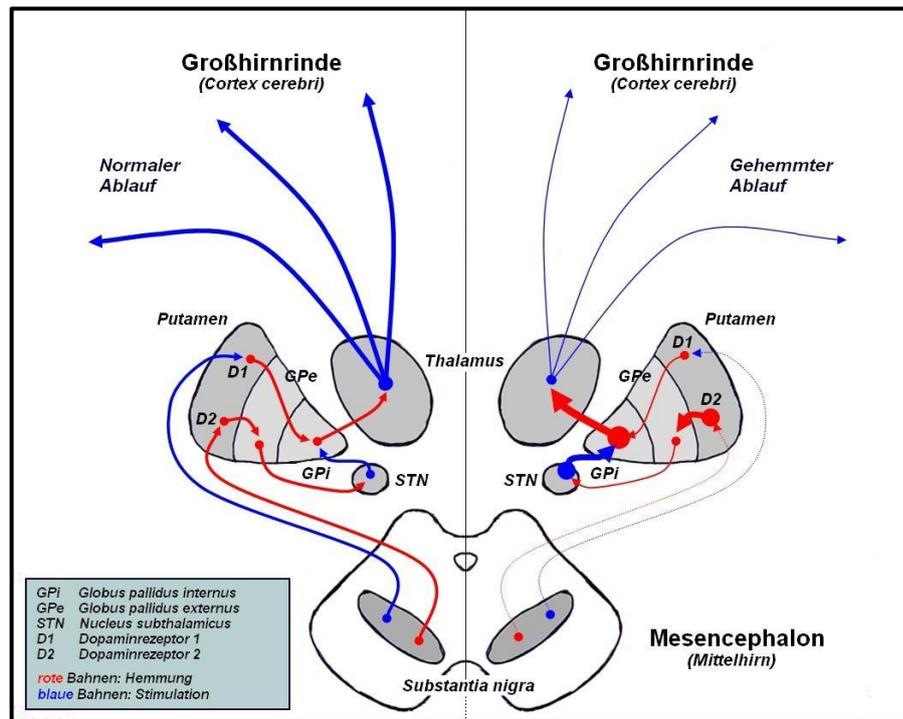


Abbildung 1: Dopaminerge Projektion beim Gesunden (links) und beim Morbus Parkinson-Patienten (rechts) (modifiziert nach Lutz 2007)

1.3 Aktueller Wissensstand

Seit Einführung der THS im Jahre 1993 wird weiterhin an einer Optimierung des Verfahrens geforscht. Festzuhalten ist, dass die THS nach korrekter Indikationsstellung einen großen kurz- und langfristigen Nutzen für den einzelnen Patienten darstellt. So haben verschiedene Studien ergeben, dass durch die THS typisch motorische Symptome wie Rigor, Tremor und Akinesie reduziert werden und dadurch die Lebensqualität des Patienten verbessert wird (Deuschl et al. 2006b; Krack et al. 2003; Volkmann et al. 2009).

Da nicht jeder Patient mit Morbus Parkinson für eine THS geeignet ist, sollte die Entscheidung für oder gegen eine Operation gründlich und in spezialisierten Zentren erfolgen.

So ist neben den individuellen, patientenbezogenen Kriterien wie Alter, Krankheitsdauer und Komorbidität auch der neuropsychiatrische Status des Patienten von großer Relevanz. Aktuelle Medikation mit Wirkungen und Nebenwirkungen, zurückliegende Operationen und Ausprägung der Erkrankung müssen ebenfalls berücksichtigt werden. Orientierend an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten für eine THS daher die in Tabelle 1 genannten Voraussetzungen erfüllt sein.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die THS laut Deutscher Gesellschaft für Neurologie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Dopamin-sensitive Zielsymptomatik (mittels L-Dopa-Test nachgewiesen)	Nicht idiopathischer Morbus Parkinson (MSA, PSP etc.)
Schwere, objektivierbare Beeinträchtigung	Ausgeprägte Demenz oder Depression
Durch Dopaminergika verursachte Psychosen ohne Demenz	Neurochirurgische Kontraindikationen (ausgeprägte Hirnatrophie, Blutungsneigung etc.)
Alter < 70 Jahre	Alter > 70 Jahre

Besondere Indikationen sind gegeben bei Patienten, die unter medikamentös nicht mehr beherrschbaren Wirkfluktuationen oder Tremor leiden. Neuesten Erkenntnissen zufolge ist die THS auch eine Option für Patienten, bei denen die motorische Symptomatik wegen medikamentös induzierter Nebenwirkungen wie beispielsweise Psychosen oder Impulskontrollstörungen nicht zufriedenstellend eingestellt werden kann (Leitlinie Parkinson-Syndrome 2012).

Neben der Verbesserung der Motorik wird durch die THS auch eine Reduktion der täglichen Medikamentendosis (L-Dopa und L-Dopa-Äquivalente) sowie L-Dopa-induzierter Nebenwirkungen erreicht (Kleiner-Fisman et al. 2006; Schuepbach et al. 2013). Obwohl einige Studien beschreiben, dass es durch die THS zu einer Verschlechterung der Kognition kommen kann (York et al. 2008), wird durch etliche andere Studien belegt, dass die Gefahr einer Kognitionsverschlechterung sehr gering ist, wenn die Patienten in entsprechenden Zentren strengen Indikationsprüfungen unterzogen wurden (Parsons et al. 2006).

Circa 6% der Parkinson Patienten entwickeln im Laufe der Erkrankung eine Impulskontrollstörung wie beispielsweise Hypersexualität, Kauf- und Spielsucht (Weintraub et al. 2010). In den meisten Veröffentlichungen wird dargelegt, dass durch die THS vorbestehende Impulskontrollstörungen stark verbessert oder gar geheilt werden konnten (Lim et al. 2009). Andere, wenige Studien zeigen jedoch Gegenteiliges auf: Sie berichten von einer Zunahme impulsgeleiteter Verhaltensweisen durch die THS. Zu erwähnen ist hier, neben den oben genannten, auch zwanghaftes Essverhalten (Zahodne et al. 2011).

Postoperative Stimmungsschwankungen wie Depressionen oder manisches Verhalten können nach einer THS in seltenen Fällen als vorübergehendes oder chronisches Ereignis vorkommen (Voon et al. 2008; Temel et al. 2009).

Bisher kam die THS erst bei therapieresistentem, längerem Krankheitsverlauf (mindestens zehn Jahre) zum Einsatz. Die *EARLYSTIM*-Studie konnte nun aber beweisen, dass auch jüngere Patienten in einem früheren Stadium des Krankheitsverlaufes von einer THS profitieren. Ein beachtlicher Zuwachs zeigte sich bei der Lebensqualität, die eines der Hauptkriterien der Studie darstellt. Auch bei anderen Merkmalen, wie beispielsweise Aktivitäten des täglichen Lebens, Mobilität im schlechtesten Zustand oder Medikamentenverbrauch, schnitten die Patienten der THS-Gruppe deutlich besser ab als die medikamentös behandelte Vergleichsgruppe. In puncto Kognition und Apathie konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied ausgemacht werden (Leitlinie Parkinson-Syndrome 2012; Schuepbach et al. 2013).

In diese randomisierte Studie konnten allerdings nur Patienten eingeschlossen werden, die einer THS-Operation prinzipiell zugestimmt hatten. Eine Aussage kann dadurch nur über eine selektierte, meist männliche Patientenpopulation getroffen werden.

2. Fragestellung und Zielsetzung

2.1 Klinisches Ergebnis in Bezug auf die Makrostimulation - Ist eine intraoperative Makrostimulation notwendig?

Derzeitige Reihenfolge bei der Durchführung der THS ist die anatomische Zielpunktbestimmung mittels Bildmaterial, daran angeschlossen das intraoperative *MER* und zuletzt die intraoperative Makrostimulation. Obwohl größte Bemühungen unternommen werden, die Operation für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten, stellen folgende Faktoren eine große Belastung für den Patienten und somit beständig eine Schwierigkeit für den Operateur dar: die mehrstündige Dauer, das bewusste Erleben von Geräuschen wie der unangenehmen Knochenleitung beim Setzen der Bohrlöcher, die Persistenz von Tremor, Dystonie, Rigor und Akinese bei pausierter, dopaminerger Medikation, stundenlanges Verharren in einer Position sowie die psychische Anspannung. Weitere erschwerende Faktoren einer Kraniotomie ohne Vollnarkose sind das schwierige *Airway Management* und die mögliche Gefahr von Krampfanfällen während des Eingriffs. Es ist keine Seltenheit, dass die Makrostimulation aufgrund von Erschöpfung oder mangelnder *Compliance* des Patienten unterbrochen oder gar beendet werden muss. Viele Studien haben sich bisher der Frage nach der Notwendigkeit eines *MER* gewidmet (beispielsweise Montgomery 2012; Alterman und Weisz 2012). Die Frage, ob eine Makrostimulation überhaupt notwendig ist, bleibt bislang jedoch unbeantwortet. So ist es das Hauptziel der vorliegenden Arbeit, diese Lücke zu schließen und zu untersuchen, ob es vorstellbar ist, dass in Zukunft auf eine intraoperative Makrostimulation verzichtet werden kann oder ob es nur durch Einsatz aller derzeit beteiligten Verfahren möglich ist, den bestmöglichen Zielpunkt zu detektieren. Hierzu werden motorische und nichtmotorische *Features* untersucht und das klinische *Outcome* verschiedener Gruppen, in Bezug auf die Makrostimulation, miteinander verglichen.

2.2 Rückfusionierung: Wo platziert sich die Elektrode endgültig im stereotaktischen System?

Ein Nebenaspekt dieser Arbeit ist die Rückfusionierung: Bei der Rückfusionierung werden das präoperative Planungs-MRT und das stereotaktische Rahmen-CT mit dem postoperativen CT, auf dem die implantierten Elektroden zu sehen sind, übereinander gelagert. Die Fragestellung der Rückfusionierung besteht darin, nachzuvollziehen, ob die

implantierte Elektrode tatsächlich im angenommenen Trajekt (zentral, medial, lateral, anterior oder posterior) liegt. Sie dient somit als Validierungsverfahren für den chirurgischen Eingriff.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Alle Patienten unterzogen sich zwischen April 2008 und August 2013 an der Universitätsmedizin Göttingen einer tiefen Hirnstimulation des STN. Da die Daten retrospektiv betrachtet werden, war das letztlich berücksichtigte Patientenkollektiv abhängig von der Vollständigkeit folgender Datensätze:

- Dokumentation der präoperativen Eignungstestung (Paracelsus-Elena-Klinik Kassel)
- Planungs-MRT, Planungs-CT und postoperatives CT (Neurochirurgische Klinik der Universitätsmedizin Göttingen)
- Operationsbericht und intraoperative Protokolle für *MER* und Makrostimulation; (Neurochirurgische Klinik der Universitätsmedizin Göttingen)
- Dokumentation der Untersuchungen zum postoperativen *Outcome* (Paracelsus-Elena-Klinik Kassel)

Von 68 operierten Patienten liegen 56 vollständige, neurochirurgische Datensätze vor. Neben den 9 Patienten, die wegen nicht einheitlicher Datenlage ausgeschlossen wurden, führte bei 3 Patienten ein individuell begründbares, geändertes Vorgehen in der Zielpunktbestimmung zum Ausschluss: (1) Eine CT-gestützte Operation aufgrund eines nicht-MRT-fähigen Herzschrittmachers, (2) eine Operation in Vollnarkose mit Propofol und Ultiva aufgrund eines Grand-Mal-Anfalls während des Planungs-MRT und (3) ein Abbruch wegen eines intraoperativen Grand-Mal-Anfalls.

Von den 56 Patienten mit komplettem, neurochirurgischem Datensatz sind für 47 Patienten *Follow-up*-Daten verfügbar. Bei 2 Patienten erfolgte der *Follow-up*-Kontrolltermin in einer anderen Klinik, 7 weitere sind als *lost to Follow-up* anzusehen, da alle Kontaktversuche erfolglos verliefen. Anamnestisch fallen bei diesen Patienten gehäuft intra- und postoperative Komplikationen auf: Eine zerebrale Blutung, ein intraoperativer Grand-Mal-Anfall und in einem Fall komplizierte Familienverhältnisse mit fehlendem, sozialem Rückhalt. Bei 4 Patienten ist die Ursache für das Nichtwahrnehmen des *Follow-up*-Termins unbekannt. In die Untersuchungen dieser Arbeit fließen die 47 Patienten mit vollständigem, neurochirurgischem Datensatz und *Follow-up* ein (Abb. 2).

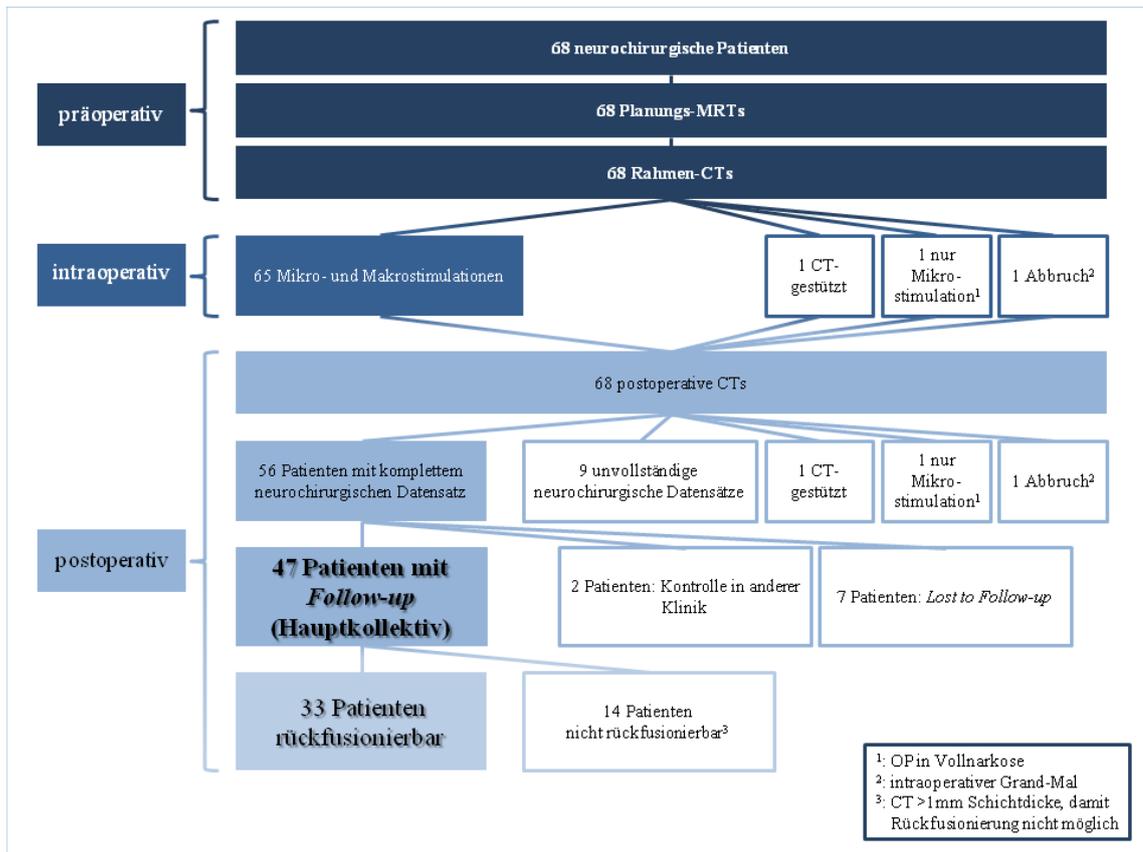


Abbildung 2: Patienten

Das Hauptkollektiv der Patienten unterteilt sich in 20 Frauen (42,6%) und 27 Männer (57,4%). Sie wurden zwischen März 2009 und August 2013 operiert. Die Altersverteilung lag zum Zeitpunkt der Operation zwischen 44 und 71 Jahren, mit einem Altersmittel von $60 \pm 7,2$ Jahren.

Die in dieser Arbeit betrachteten Daten wurden somit an einer anfallenden Stichprobe erhoben. Zunächst wurde die gesamte Stichprobe (Hauptkollektiv) daraufhin untersucht, wie häufig es intraoperativ zu Abweichungen zwischen *MER* und Makrostimulation gekommen ist. Für die daran anschließende Betrachtung des *Outcome* wurde eine Einteilung der Gesamtkohorte in drei Gruppen vorgenommen: Gruppe I wurden die Patienten zugeteilt, bei denen die intraoperative Makrostimulation auf beiden Seiten beziehungsweise in beiden STN das zuvor abgeleitete *MER* belegte (*MER*=Makrostimulation beidseits, 2 Übereinstimmungen). Gruppe II umfasst die Patienten, bei denen durch die Makrostimulation das *MER* einer Seite bestätigt, auf der anderen Seite jedoch verworfen wurde (*MER*=Makrostimulation einseitig, 1 Übereinstimmung). Gruppe III definiert sich über die Patienten, bei denen die Makrostimulation auf beiden Seiten ein anderes Ergebnis als das *MER* lieferte (*MER*≠Makrostimulation beidseits, 0 Übereinstimmungen). Die genannten Gruppen

wurden sowohl für sich gesehen in ihren Ergebnissen betrachtet als auch untereinander verglichen.

Tabelle 2: Eigenschaften der verschiedenen Untergruppen

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Übereinstimmung von MER und Makrostimulation	2 (in beiden STN)	1 (in einem STN)	0 (in keinem STN)
Gruppengröße	21	14	12
Frauen	9	5	6
Männer	12	9	6
Altersmittel zum Zeitpunkt der Operation	60,3 ± 6,4 Jahre	61,6 ± 6,5 Jahre	59,8 ± 9,6 Jahre
Krankheitsdauer	9,7 ± 3,6 Jahre	12 ± 4,5 Jahre	11,8 ± 4,5 Jahre
Familienanamnese positiv	5	1	2
Hoehn & Yahr präoperativ	3,6 ± 1	3,8 ± 1,3	3,8 ± 0,8
Hoehn & Yahr postoperativ	3,9 ± 1,2	3,8 ± 1,3	4,3 ± 0,7

Die Rückfusionierung wurde an einer Teilkohorte der Gesamtstichprobe (Teilkohorte RF) durchgeführt, da nicht für jeden Patienten der notwendige neurochirurgische Datensatz bestehend aus Planungs-MRT, Rahmen-CT und postoperativem CT verfügbar war.

3.1.1 Präoperative Eignungs-Testung

Alle eingeschlossenen Patienten hatten einen gesicherten Morbus Parkinson (UK Brain Bank Criteria, Hughes et al. 1992) und erfüllten die Einschlusskriterien zur THS laut Leitlinie (2012) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Präoperativ wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Bestimmung von Kognition (I), Qualität des täglichen Lebens (II), Motorik (III) und Häufigkeit von Dyskinesien und Fluktuationen (IV) mit der *United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*, Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (Stadium 1-5) sowie Befragung anhand des *Nonmotor Symptoms Questionnaire (NMSQuest)* und des *Parkinson's Disease Questionnaire-39 Item Version (PDQ-39)*. Jeder der Patienten litt unter einer schweren objektivierbaren Beeinträchtigung des täglichen Lebens. Die Kognition wurde unter Zuhilfenahme des *Mini-Mental-Status-Test (MMST)* und einer ausführlichen neuropsychiatrischen Testung mit Schwerpunkt auf Demenzentwicklung (Score von ≤ 130 , *Mattis Dementia Rating Scale*, (Mattis 1976) und Depression mit suizidalen Gedanken (Score von > 25 , *Beck Depression Inventory*) getestet. Die zu behandelnden Symptome wurden mittels standardisiertem L-Dopa-Test als Dopa-sensitiv nachgewiesen (Vergleich Medikamenten *ON* zu Medikamenten *OFF*). Dazu

wurde den Patienten, nach Vorbehandlung mit 3 x 20mg Domperidon zur Vorbeugung von Übelkeit, die anderthalbfache Morgendosis L-Dopa/DDCI (Dopa-Decarboxylase-Inhibitor) verabreicht. Vor der Medikamentengabe, eine halbe und eine Stunde danach wurde dann die *UPDRS III* herangezogen, um die motorische Verbesserung zur *Baseline* (vor Medikamentengabe, *OFF*) quantifizieren zu können. Das Ergebnis des L-Dopa-Tests wird in Prozent festgehalten und entspricht in etwa dem zu erwartenden Stimulationseffekt der THS, da diese nur die L-Dopa-responsiven Symptome zu bessern vermag. Damit kann die THS ausschließlich motorische Symptome direkt verbessern.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Neurochirurgische Kontraindikationen wie beispielsweise unbeherrschbarer Hypertonus, Hirnatrophie, Blutungs- und Infektneigung sowie ein reduzierter Allgemeinzustand führten zum Ausschluss.

3.2 Operation¹¹

3.2.1 Präoperativ

Zur Beurteilung des Stimulationseffektes muss der Patient intraoperativ in einem medikamentenfreien Zustand (*MED OFF*) sein. L-Dopa wurde bis zwölf Stunden vor der Operation eingenommen und anschließend bis nach der Operation abgesetzt.

3.2.1.1 Bildgebung und Patientenvorbereitung

Für optimale Planungsbilder wurde zwei Tage vor der Operation von allen Patienten ein kraniales Planungs-MRT in Narkose angefertigt. Der angewandte Kernspintomograph, hergestellt von der Firma Siemens (Siemens Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland), verfügt über eine magnetische Flussdichte von 1,5 Tesla. Die ersten aufgenommenen Schichten waren T1-gewichtet (Voxel Größe 1 mm, TR 11,4ms, TE 4,4ms, 1 Acquisition, Matrix 256 x 256(100%), FOV 250mm) mit Kontrastmittel (Doppelt-Gadolinium). Im Anschluss erfolgte die doppelte Aufnahme einer T2WI-Spin-Echo-MRT-Sequenz (Schichtdicke 3mm, axial und coronar, TR 3000ms, TS 80ms, 2 Acquisitions, kein Distanz-Faktor, Matrix 256 x 256(100%), TA 25:40min, 60 Schichten) (Modifiziert nach Schödel 2009).

¹¹: Im Folgenden wird der chronologische Ablauf der THS beschrieben. Da der STN paarig angelegt ist, muss neben der Planung des operativen Zugangs auch der neurochirurgische Teil jeweils für die rechte und die linke Hemisphäre separat durchgeführt werden.

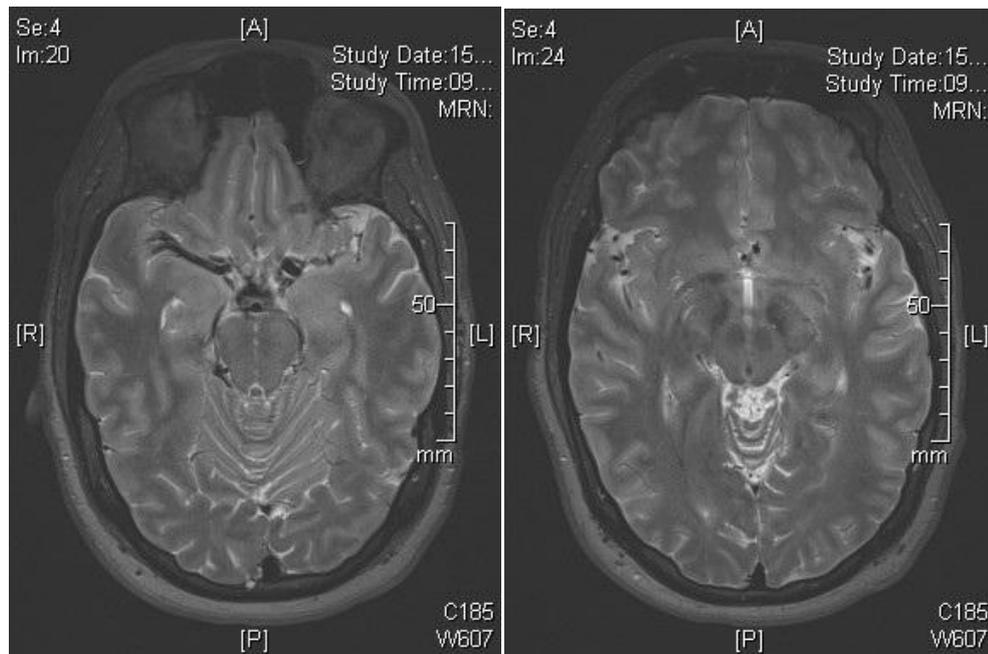


Abbildung 3: Präoperatives MRT in Vollnarkose

(Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Kajetan Frhr. von Eckardstein, Neurochirurgische Klinik der Universitätsmedizin Göttingen)

Am Tag der Operation selbst erfolgte nach Kopfrasur und unter lokaler Betäubung das Einspannen in das stereotaktische Ringsystem der Firma Elekta (Leksell G-frame, Leksell Stereotactic System®, Elekta, Schweden) und die Anfertigung eines stereotaktischen Rahmen-CT mit Kontrastmittel (SOMATOM Definition AS, Siemens, Erlangen, Deutschland).

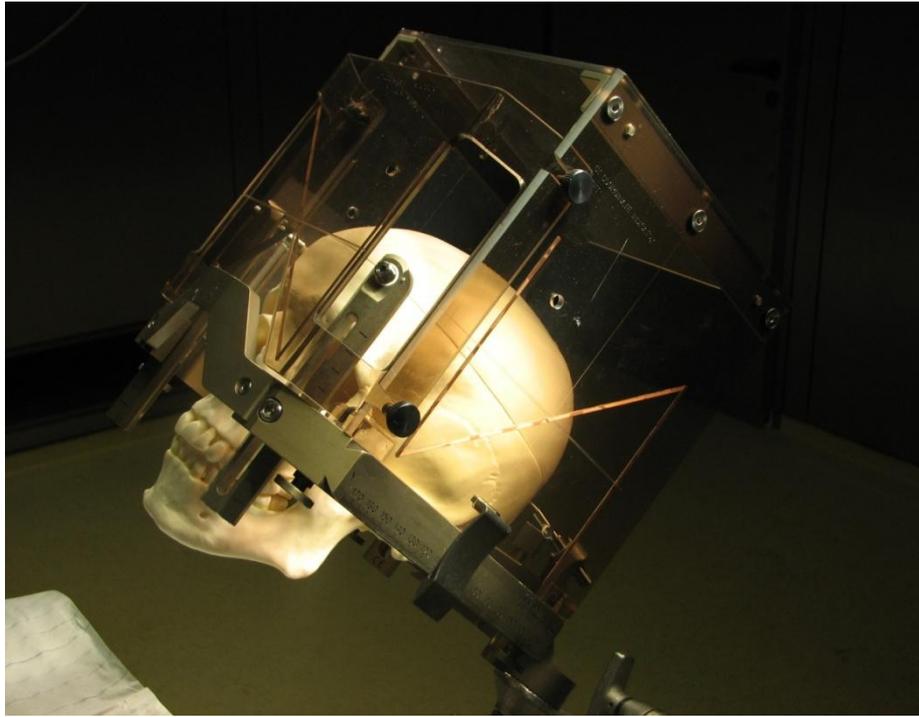


Abbildung 4: Stereotaktischer Rahmen

(Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Kajetan Frhr. von Eckardstein, Neurochirurgische Klinik der Universitätsmedizin Göttingen)

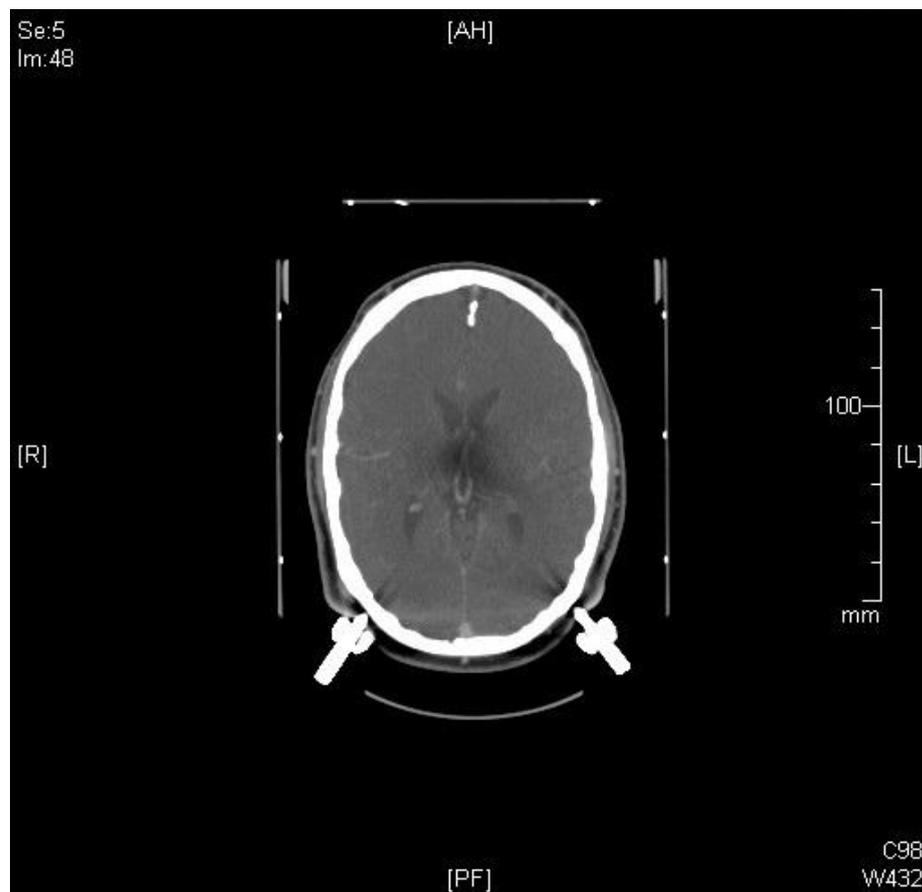


Abbildung 5: Präoperatives Rahmen-CT

(Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Kajetan Frhr. von Eckardstein, Neurochirurgische Klinik der Universitätsmedizin Göttingen)

3.2.1.2 Planung des operativen Zugangs

Die Planung des operativen Zugangs wurde unter Zuhilfenahme einer spezialisierten Planungssoftware (FrameLink™, Medtronic, Minneapolis, MN, USA), durchgeführt. Nachdem das präoperative Bildmaterial (Planungs-MRT und stereotaktisches Rahmen-CT) auf den Planungscomputer übertragen und fusioniert worden war, konstruierte die Software den Zugangsweg zum gewünschten Zielpunkt, dem STN, unter Generierung der am Stereotaxierahmen einzustellenden Koordinaten. Abschließend wurde durch Neurologe und Neurochirurg kontrolliert, dass bei dem Vorschub in das Gehirn keine kortikalen oder tief in den Sulci gelegenen Gefäße (Vermeidung von Blutungskomplikationen), Ventrikel oder der Nucleus caudatus tangiert werden konnten. War dies der Fall, musste der Eintrittswinkel modifiziert werden.

3.2.2 Intraoperativ

3.2.2.1 Anästhesie

Testungen und Elektrodenimplantation wurden in örtlicher Betäubung (meist mit Lidocain) und unter Standardmonitoring durchgeführt, um die Mitarbeit des Patienten während der intraoperativen Makrostimulation zu gewährleisten. Medikamente, die die Parkinson-Symptomatik beeinflussen, wurden vermieden. Die antibiotische Prophylaxe erfolgte mit Cefuroxim (2g i.v.) (modifiziert nach Schödel 2009). Die abschließende Verbindung der implantierten Elektroden mit dem subklavikulär gelegenen Impulsgeber erfolgte in Vollnarkose.

3.2.2.2 Neurochirurgie

Nach Bestimmung der Koordinaten schloss sich deren Übertragung auf den OP-Situs an. Dazu wurde auf den stereotaktischen Basisring eine Zielvorrichtung aufgesetzt (Leksell Stereotactic System®, Elekta, Schweden), an welcher die Koordinaten eingestellt und der berechnete Zielpunkt erreicht werden konnte. Bei der Lagerung des Patienten galt es darauf zu achten, den Kopf so am OP-Tisch zu fixieren, dass für den Patienten eine möglichst bequeme Position erreicht werden konnte, und die Atmung sowie der Schluckakt durch eine zu große Anteflexion nicht behindert wurden. Gesicht und Extremitäten wurden nicht mit sterilen Tüchern abgedeckt, um den ständigen Blickkontakt und die intraoperative Makrostimulation aller vier Extremitäten zu gewährleisten. Mit Hautschnitt und Bohrlochtrepanation (circa 13mm Durchmesser) begann der chirurgische Eingriff (modifiziert nach Schödel 2009).

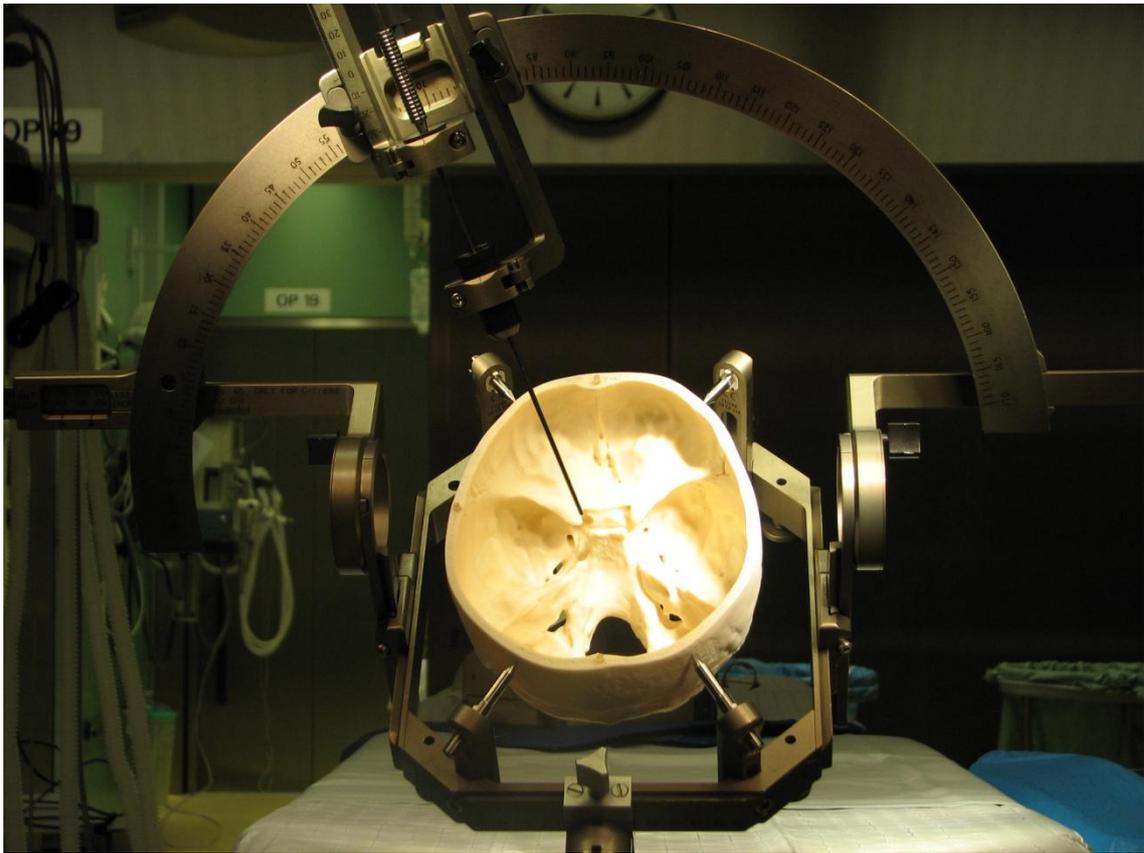


Abbildung 6: Stereotaktischer Rahmen mit Zielvorrichtung

(Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Kajetan Frhr. von Eckardstein, Neurochirurgische Klinik der Universitätsmedizin Göttingen)

3.2.2.3 *Microelectrode Recording*

Über das Bohrloch einer Seite wurden, soweit möglich, fünf Mikroelektroden (zentral, anterior, posterior, medial und lateral, ISIS IOM Neuromonitoring System, Inomed, Emmendingen, Deutschland) von 2 μm Größe in das Gehirn eingeführt. Der Abstand zwischen den einzelnen Elektroden betrug stets 2 mm, was unter anderem dadurch garantiert wurde, dass sie in der Führungskonstruktion verankert waren und parallel vorgeschoben wurden. Es wurde mit der Ableitung 10 mm oberhalb des errechneten Ziels gestartet. Anschließend wurde der Elektrodensatz mittels Mikrometerschraube in 0,5 mm-Schritten vorgeschoben, um so durch die Ableitung neuronaler Aktivitätsmuster eine möglichst genaue Lage-, Ausdehnungs- und Orientierungsvorstellung des STN zu erhalten (modifiziert nach Moll et al. 2005).

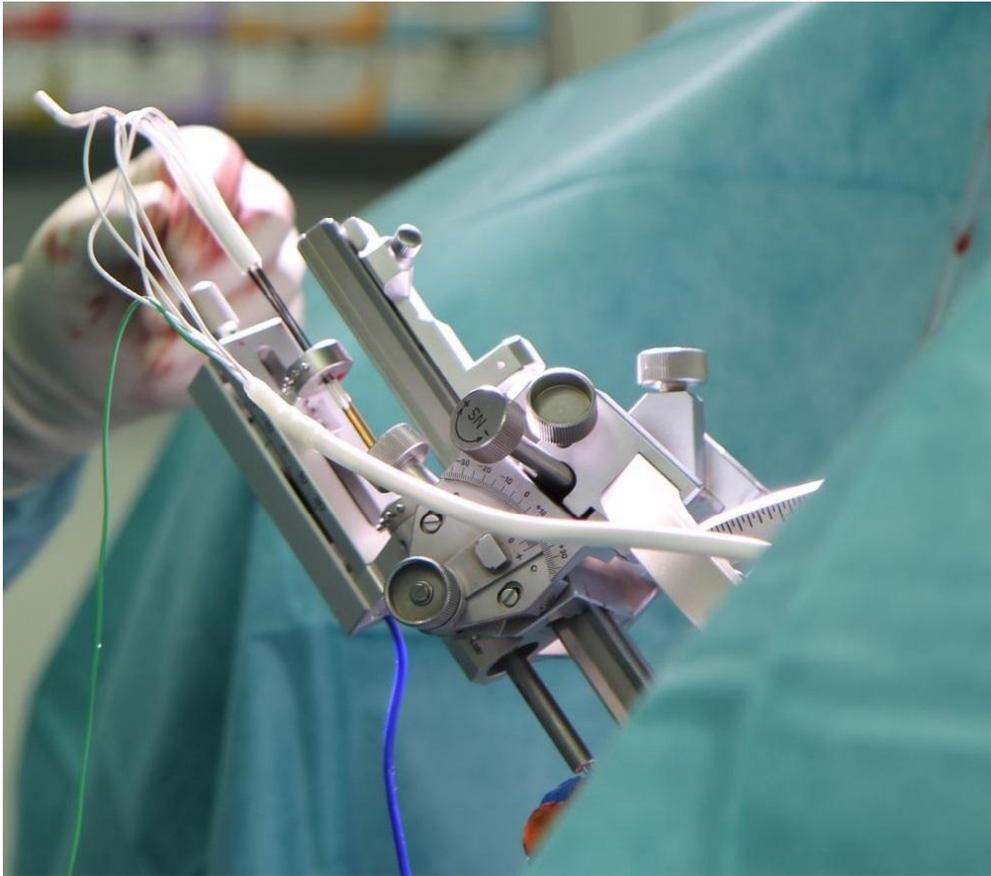


Abbildung 7: Führungskonstruktion der Mikroelektroden für das *MER*
(Mit freundlicher Genehmigung von Inomed Medizintechnik GmbH)



Abbildung 8: Fünfteiliger *MER*-Satz in Vergrößerung
(Mit freundlicher Genehmigung von Inomed Medizintechnik GmbH)

3.2.2.4 Auswertung *Microelectrode Recording* und Auswahl der Teststimulationselektrode

Die Aktivitätsprofile der stimulierten Hirnareale wurden über die Mikroelektroden auf einen Monitor übertragen und von einem erfahrenen Neurologen intraoperativ ausgewertet. Da jedes Kerngebiet der Basalganglien spezifische Aktivitäten generiert, konnte unter Beurteilung von Frequenz, Spontanaktivität, zeitlicher Auflösung und Niveau des Hintergrundrauschens (proportional zur Zelldichte) genau festgelegt werden, mit welcher Elektrode man dem gewünschten Zielpunkt am nächsten lag. Der STN zeichnet sich durch eine reguläre Feuerrate von 20 bis 50Hz aus. Zur Teststimulation wurden aus den *MERs* die Trajekte ausgewählt, die den längsten, STN-typischen Ausschlag zeigten (modifiziert nach Moll et al. 2005).

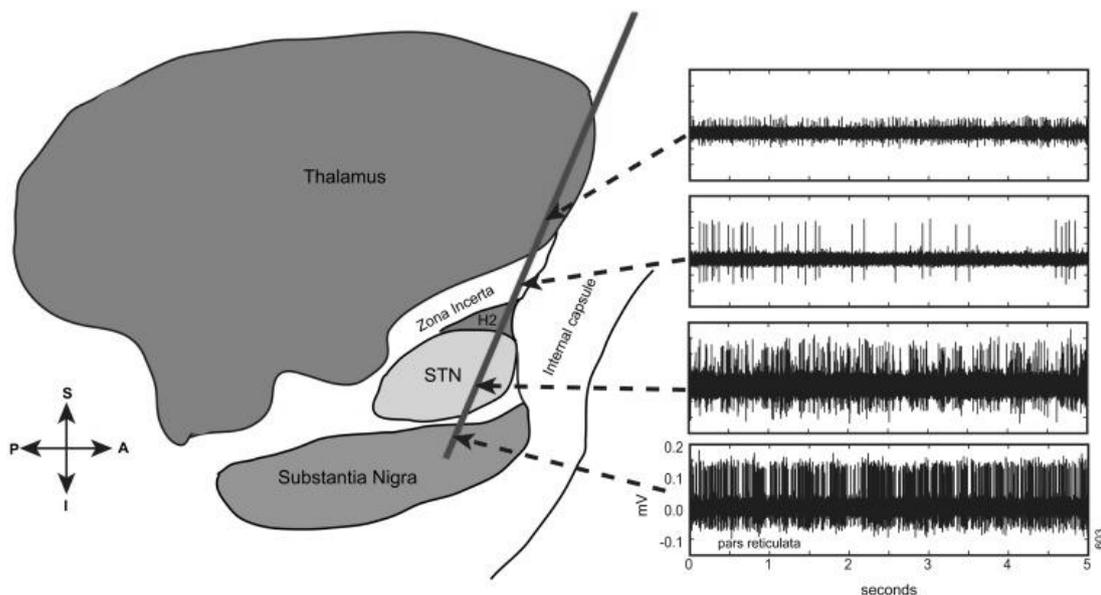


Abbildung 9: Typische *MER*-Signale verschiedener Hirnregionen (Camalier et al. 2014)

3.2.2.5 Makrostimulation und Neurologische Evaluation

Im Anschluss an das *MER* folgte der für die Beantwortung der Fragestellung wichtigste Teil der Operation: die Makrostimulation. Ziel dieser Untersuchung war es, die Elektrode mit der größten Effektivität ausfindig zu machen. Darunter versteht man die Elektrodenposition, die zum einen die beste Wirkung auf die Zielsymptomatik und zum anderen das geringste Nebenwirkungsspektrum zeigt. Die Effektivität beschreibt somit ein Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis. Jedes der ausgewählten Trajekte wurde nacheinander an verschiedenen Punkten mit unterschiedlichen Amplituden im

Milliampere-Bereich stimuliert. Unter ständiger Rücksprache mit Operateur und Patient erhoben wir an verschiedenen Gelenken den Status von Rigor, Tremor und Akinese. Wir hielten den Patienten außerdem dazu an, spezielle Bewegungen zur Untersuchung der Feinmotorik durchzuführen („Glühbirne eindrehen¹²“, „Klavierspielen¹³“, *Fingertapping*¹⁴). Die erhaltenen *Scores* (0=*Baseline*, +=25 % Verbesserung, ++=50 % Verbesserung, +++=75 % Verbesserung und ++++=Symptomfreiheit) dokumentierten wir auf einem Makrostimulationsprotokoll. Neben den Effekten auf die Zielsymptome wurde auf dem Protokoll außerdem festgehalten, welche Nebenwirkungen bei welchen Stimulationsamplituden zu beobachten waren. Da man nach bisherigem Erkenntnisstand davon ausgeht, dass die Makrostimulation das postoperative Resultat am genauesten voraussagen vermag, orientierten wir uns bei der finalen Implantation am Ergebnis der Makrostimulation und vernachlässigten ein gegebenenfalls besseres *MER*.

¹²: Diadochokinese (siehe Glossar)

^{13, 14}: Siehe Glossar

3.2.2.6 Implantation der endgültigen Elektrode

Die Testelektrode mit der größten Effektivität wurde als endgültige Elektrode zur permanenten Stimulation gewählt. Diese Beurteilung erfolgte für jede Seite. Implantiert wurde jeweils das 1,27 mm umfassende, vierpolige Modell 3389 der Firma Medtronic (Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

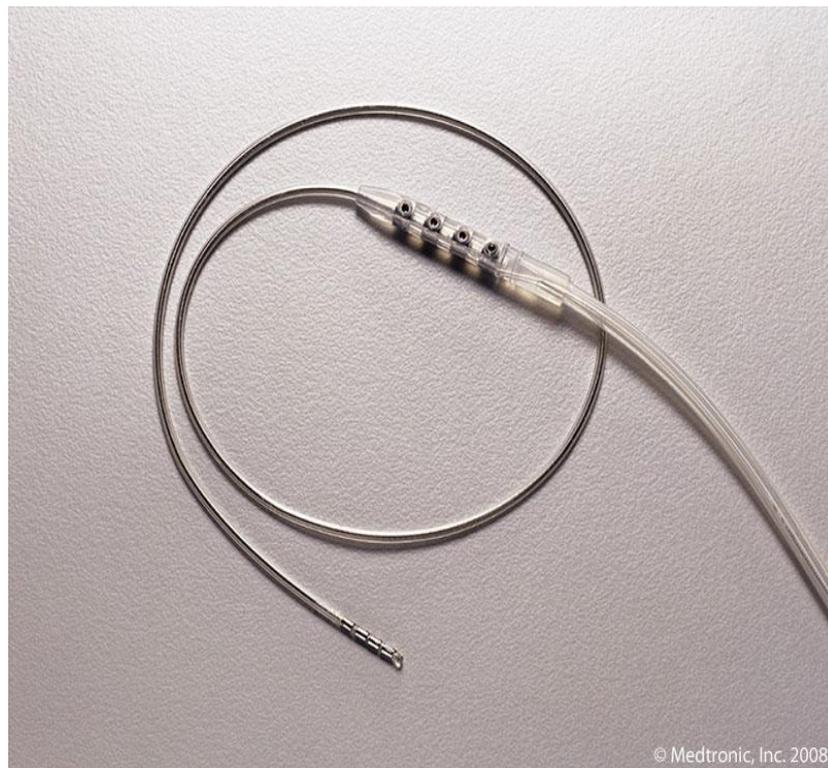


Abbildung 10: Vierpolige Stimulationselektrode Modell 3389
(Mit freundlicher Genehmigung von Medtronic GmbH)

3.2.2.7 Implantation des Stimulators

Im letzten Schritt wurde unter Allgemeinanästhesie die Elektrode durch ein subkutan verlaufendes Kabel mit dem subklavikulär gelegenen Impulsgeber verbunden. Zur beidseitigen Stimulation wurde das Modell Kinetra® von Medtronic (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) verwendet.

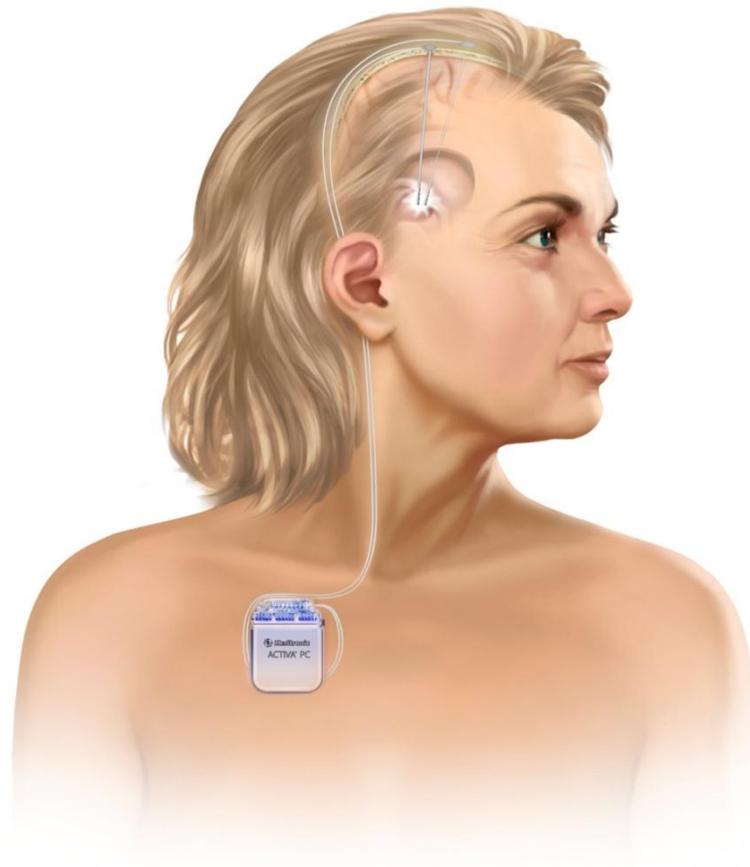


Abbildung 11: Kabelverlauf und Schrittmacherplatzierung bei der THS
(Mit freundlicher Genehmigung von Medtronic GmbH)

3.2.3 Postoperativ

3.2.3.1. Bildgebung

Am Abend des Operationstages wurde von allen Patienten ein postoperatives CT angefertigt. Das postoperative CT verfügte über die gleichen technischen Daten wie das präoperative Rahmen-CT.

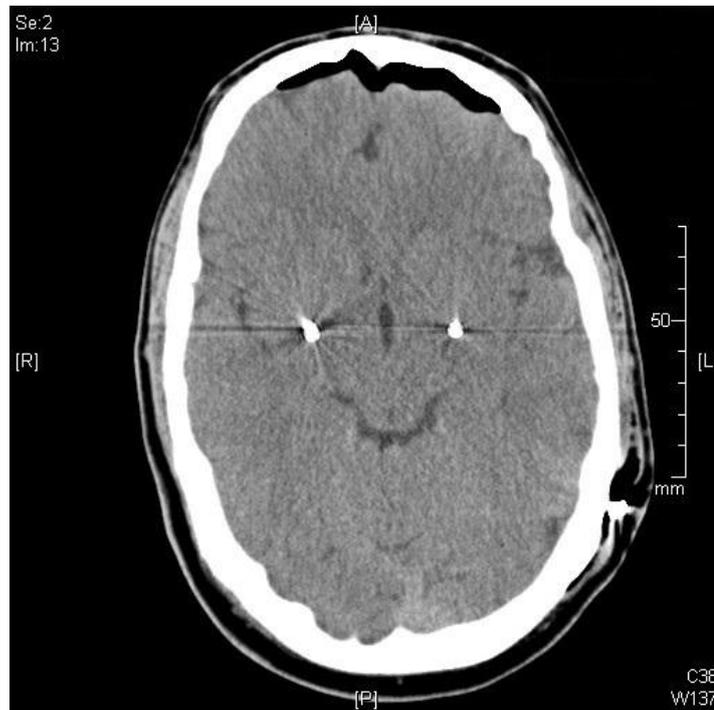


Abbildung 12: Postoperatives CT mit Stimulationselektroden

(Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Kajetan Frhr. von Eckardstein, Neurochirurgische Klinik der Universitätsmedizin Göttingen)

3.2.3.2. Einstellen des Stimulators

Die Weiterbehandlung erfolgte ab dem fünften postoperativem Tag in der Paracelsus-Elena Klinik Kassel, einem auf die THS spezialisierten neurologischen Zentrum. Unter Berücksichtigung des Setzeffektes¹⁵ wurde der Stimulator nach einer Woche erstmals weiter ausgetestet. Die Ansteuerung und Einstellung des Stimulators erfolgte mit dem Arztsteuergerät *N'Vision*, Modell 8840 (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Um die optimale Polung individuell zu ermitteln, wurden nacheinander alle vier Pole auf Wirkung und Nebenwirkung durchgetestet. Ziel war es, die Polung zu finden, die mit dem Zusammenspiel aus Medikation und Stimulation das bestmögliche, klinische Ergebnis lieferte.

¹⁵: Siehe Glossar

3.2.3.3. Follow-up

6 bis 12 Monate nach der Operation unterzogen sich die Patienten einer *Follow-up*-Untersuchung. Im Rahmen des *Follow-up* wurde erneut eine motorische und nichtmotorische Quantifizierung (*UPDRS III*, *Hoehn & Yahr*, *MMST*, gegebenenfalls psychiatrisches Konsil) durchgeführt und, wenn nötig, eine Optimierung der Einstellungen vorgenommen. Mithilfe der *UPDRS III* und der Medikation (*LEDD*) konnte der präoperative Zustand mit dem postoperativen Zustand verglichen werden. Mittels *UPDRS III*-Wert wurde im (1) Zustand ohne Medikamente, mit Stimulation (*MED OFF/STIM ON*) und im (2) Zustand ohne Medikamente, ohne Stimulation (*MED OFF/STIM OFF*) die Stimulationswirkung in Prozent definiert. Aus dem Ergebnis des präoperativen L-Dopa-Tests (in Prozent) und der postoperativen Stimulationswirkung (in Prozent) wurde durch Quotientenbildung (präoperativer L-Dopa-Test/postoperative Stimulationswirkung) der OP-Index (dimensionslos) bestimmt. Dieser sollte idealerweise ≤ 1 sein.

3.3 Komplikationen

Bei den Komplikationen werden medikamentenbetreffende Komplikationen sowie Software- und Hardwarekomplikationen unterschieden. Limitiert durch das Studiendesign einer retrospektiven Studie wurden diese Daten rein anamnestisch erhoben.

3.4 Gruppenspezifisches Outcome

In der vorliegenden Arbeit werden im Gruppenvergleich motorische und nichtmotorische *Features* untersucht. Zu den motorischen zählen Rigor, Tremor und Akinese (*UPDRS III*) sowie der dimensionslose OP-Index (präoperativer L-Dopa-Test/postoperative Stimulationswirkung). Den nichtmotorischen *Features* werden die Medikamentendosis als *LEDD* (in Milligramm mit standardisiertem Umrechnungsfaktor) und der Einsatz von Dopamin-Agonisten (Vergleich präoperativ zu postoperativ) zugeordnet. Des Weiteren zählen zu den nichtmotorischen *Features* die medikamenten- und schrittmacherbezogenen Nebenwirkungen, die Häufigkeit der stationären Nächte sowie der stationären Nacheinstellungen in der *Follow-up*-Periode.

3.5 Rückfusionierung

Für die Patienten mit vollständigem Datensatz konnte eine Rückfusionierung (Teilkohorte RF: n=33 von 47 Patienten) durchgeführt werden. Die Teilkohorte RF teilt sich in 20 Männer und 13 Frauen auf. Der Altersdurchschnitt liegt bei 60,5 Jahren \pm 7,4 Jahre mit einer Verteilung von 44 bis 71 Jahren.

Die Rückfusionierung wurde, wie die präoperative Zugangsplanung, mit der Software FrameLink™ (FrameLink™, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) durchgeführt. Rückfusioniert wurden die Planungs-MRTs, die Rahmen-CTs und die postoperativen CTs. Bis auf die manuelle Markierung von anteriorer und posteriorer Kommissur, Mittellinie und dem V. Ventrikel erfolgte die Rückfusion weitestgehend automatisiert. Bei nicht deckungsgleichem Automerger¹⁶ musste ein manueller Pointmerge¹⁷ durchgeführt werden. Hierbei wurden markante Punkte wie beispielsweise die rechte und linke Linse oder Gefäßbifurkationen in MRT und CT markiert und dem Computer als Referenzpunkte für ein erneutes *Merging* vorgegeben. Nach erfolgreicher Rückfusionierung wurden von jedem Patienten zehn *Screenshots* (fünf für den linken und fünf für den rechten STN) mit verschiedenen Perspektiven angefertigt, aus denen abgelesen wurde, ob die Elektrode postoperativ im angenommenen Zielpunkt lag.

¹⁶⁻¹⁸: Siehe Glossar

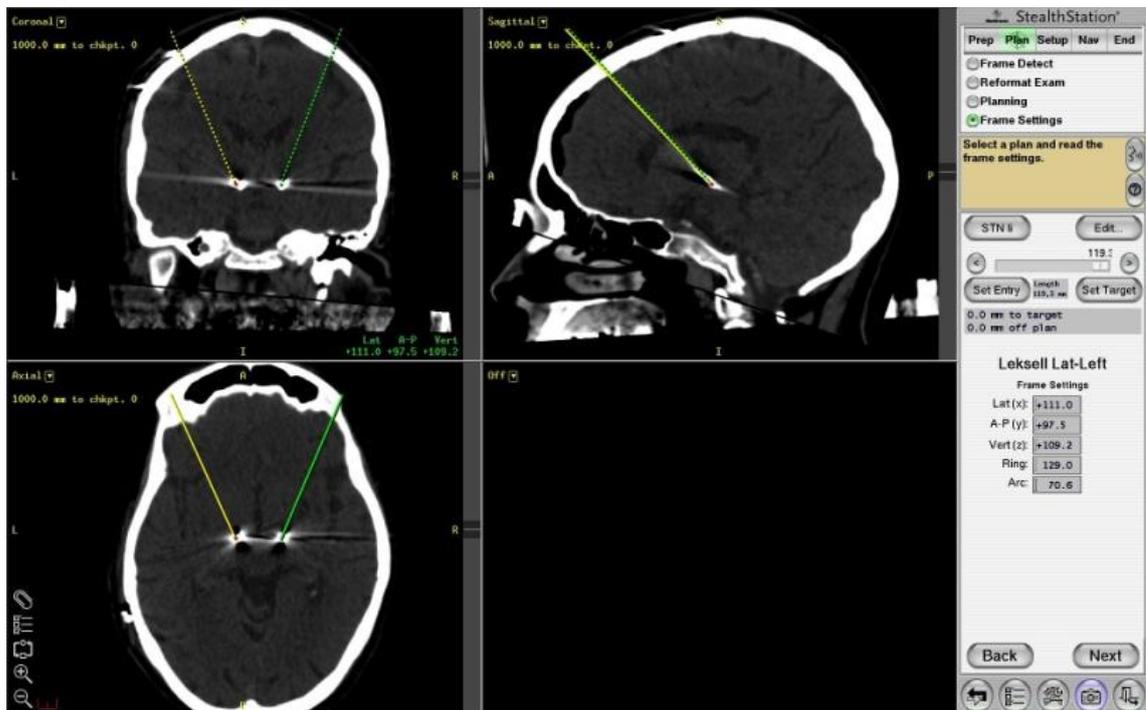


Abbildung 13: Linker STN auf Zielpunktebene im Coronar-, Sagittal- und Axialschnitt (CT)

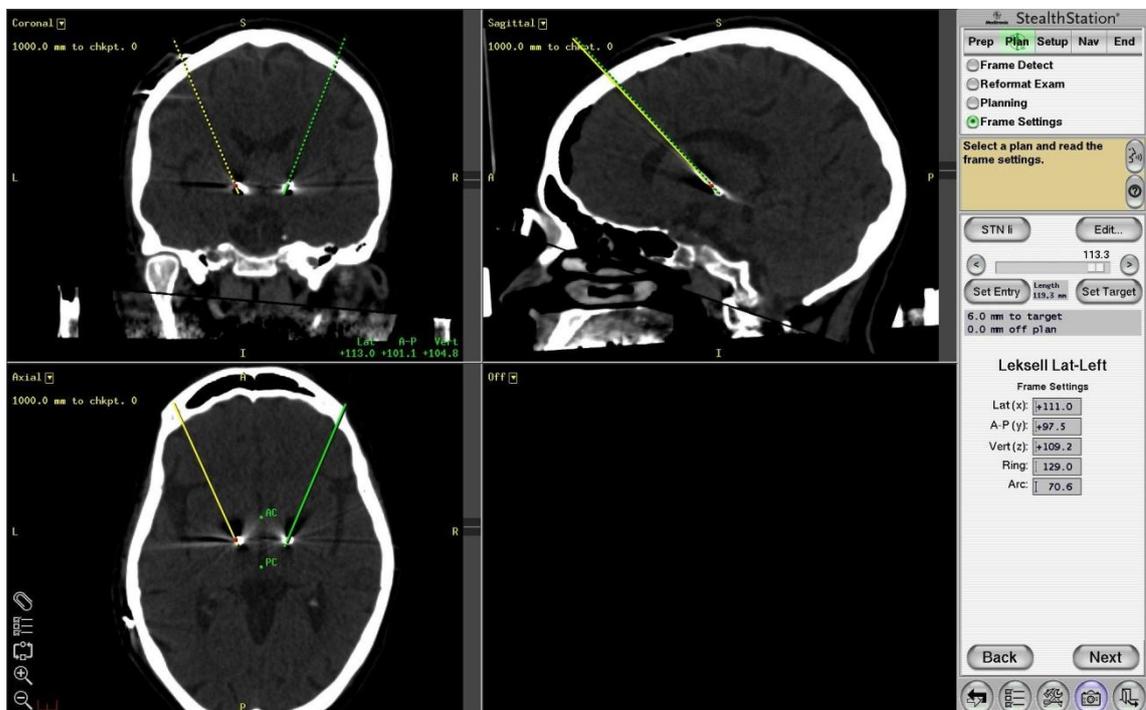


Abbildung 14: Linker STN 6 mm vor Zielpunktebene im Coronar-, Sagittal- und Axialschnitt (CT)

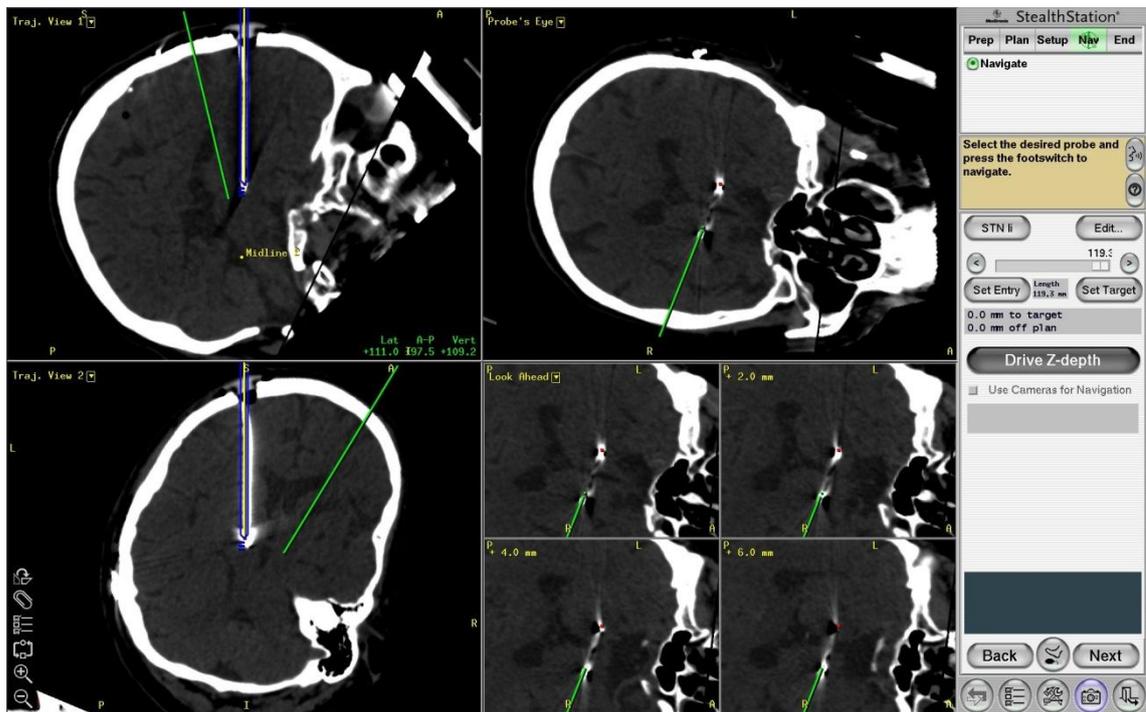


Abbildung 15: Linker STN auf Zielpunktebene in Trajektorien-Ansicht (CT)

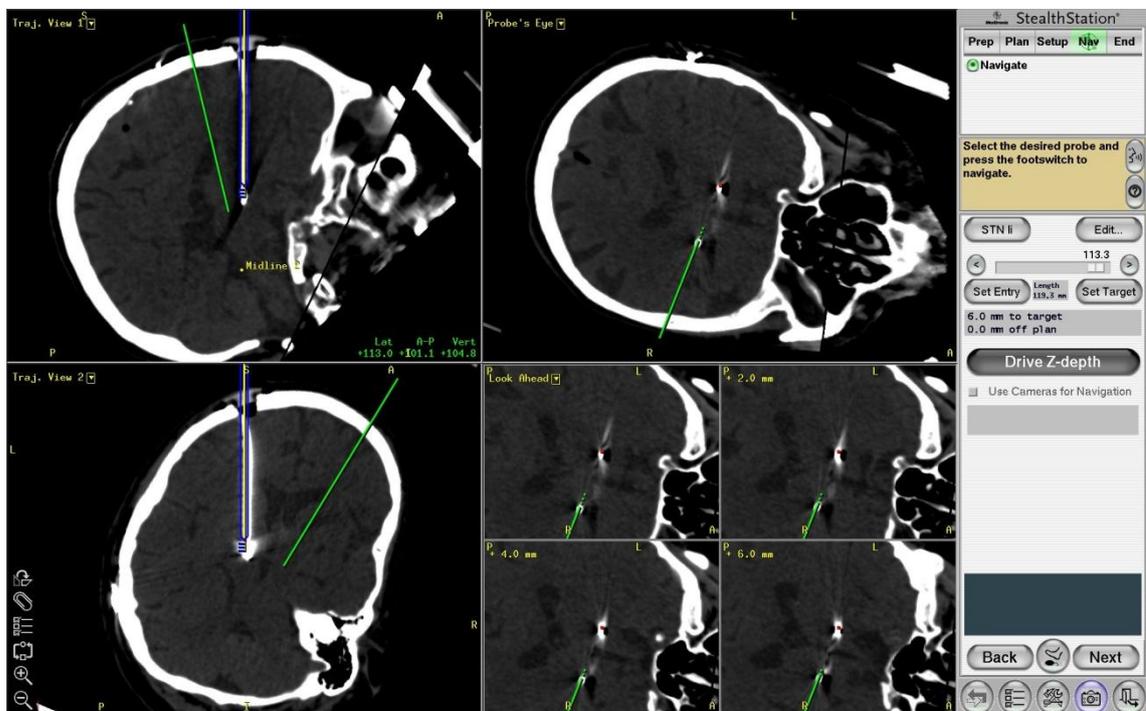


Abbildung 16: Linker STN 6 mm vor Zielpunktebene in Trajektorien-Ansicht (CT)

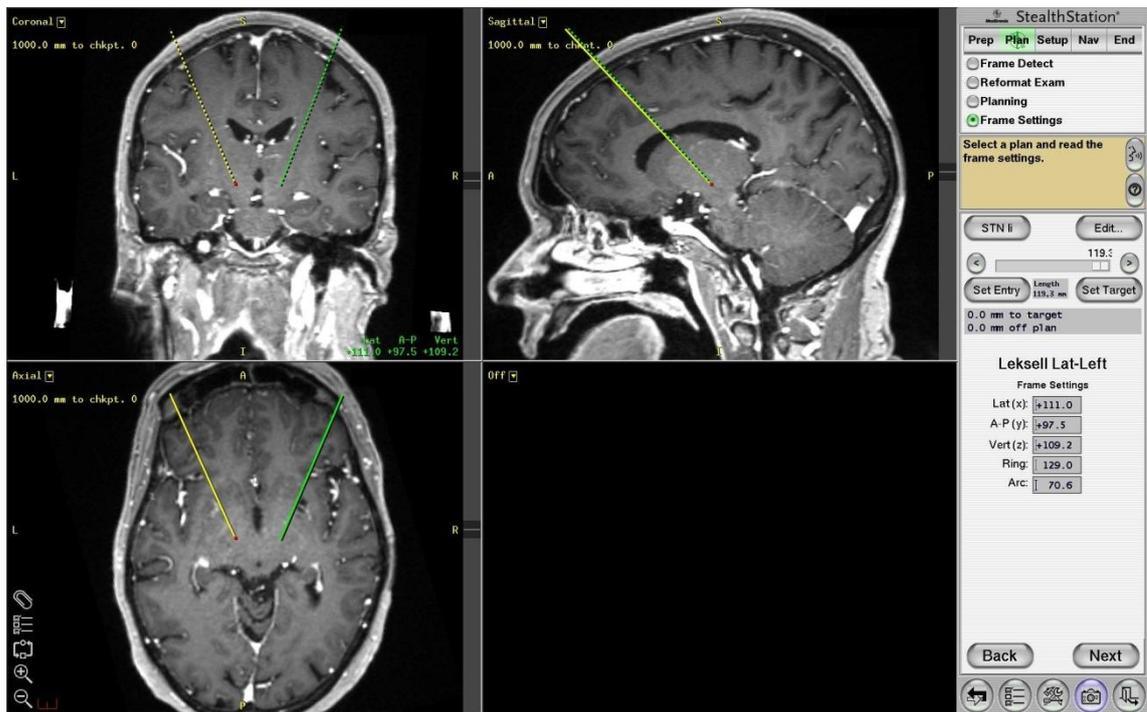


Abbildung 17: Linker STN auf Zielpunktebene im Coronar-, Sagittal- und Axialschnitt (MRT)

3.6 Statistik

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Unterstützung der medizinischen Statistik der Georg-August Universität Göttingen unter Verwendung der Software *STATISTICA* (StatSoft (Europe) GmbH, Hamburg, Deutschland). Die Ergebnisse werden größtenteils deskriptiv beschrieben. Für den Gruppenvergleich von Gruppe I bis III wurden die normale Varianzanalyse/*Analysis of Variance (ANOVA)* und der Shapiro-Wilk-Test für metrische Daten eingesetzt. Nicht-metrische Daten wurden mithilfe des *Fisher Exact-Tests* verglichen. Die statistischen Signifikanzprüfungen erfolgten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p < 0,05$).

4. Ergebnisse

Die Anatomie einiger Patienten ließ es trotz Modifikation des Eintrittswinkels (beispielsweise wegen kreuzender Ventrikel oder Gefäße) nicht zu, den vollständigen fünfteiligen *MER*-Trajektsatz in das Gehirn vorzuschieben. Bei 94 geplanten STN konnten nach der Planung 14 Kerne mit einem Trajekt (*Zentrale*), 3 Kerne mit zwei Trajekten, 7 Kerne mit drei Trajekten und 18 Kerne mit vier Trajekten erreicht werden (Abb. 18). Der Vorschub mit dem vollständigen fünfteiligen Trajektsatz erfolgte in 52 STN. Die Aufschlüsselung nach einzelnen Trajekten für das *MER* ergibt 94 zentrale Trajekte, 73 anteriore Trajekte, 66 posteriore Trajekte, 69 mediale Trajekte und 71 laterale Trajekte (Abb. 19).

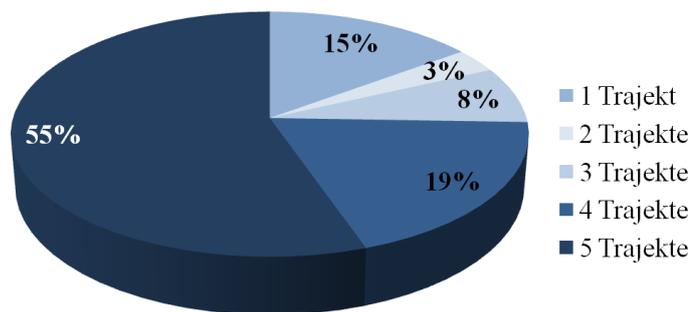


Abbildung 18: Anzahl der Trajekte bei Vorschub

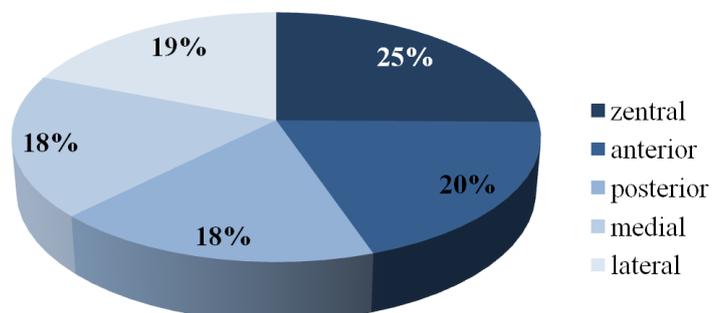


Abbildung 19: Verteilung der Trajekte

Microelectrode Recording:

Über die Trajekte wurden intraoperativ bei 47 Patienten an 94 STN 372 *MER*-Signale abgeleitet. Von den im *MER* abgeleiteten STN-Signalen zeigten die zentralen Trajekte mit einer Länge von insgesamt 420,5 mm die längsten STN-typischen *MER*-Ausschläge, nachfolgend in abnehmender Reihenfolge die anterioren Trajekte (263,5 mm), die lateralen Trajekte (219 mm), die medialen Trajekte (148,5 mm) und die posterioren Trajekte (146 mm) (Abb.20).

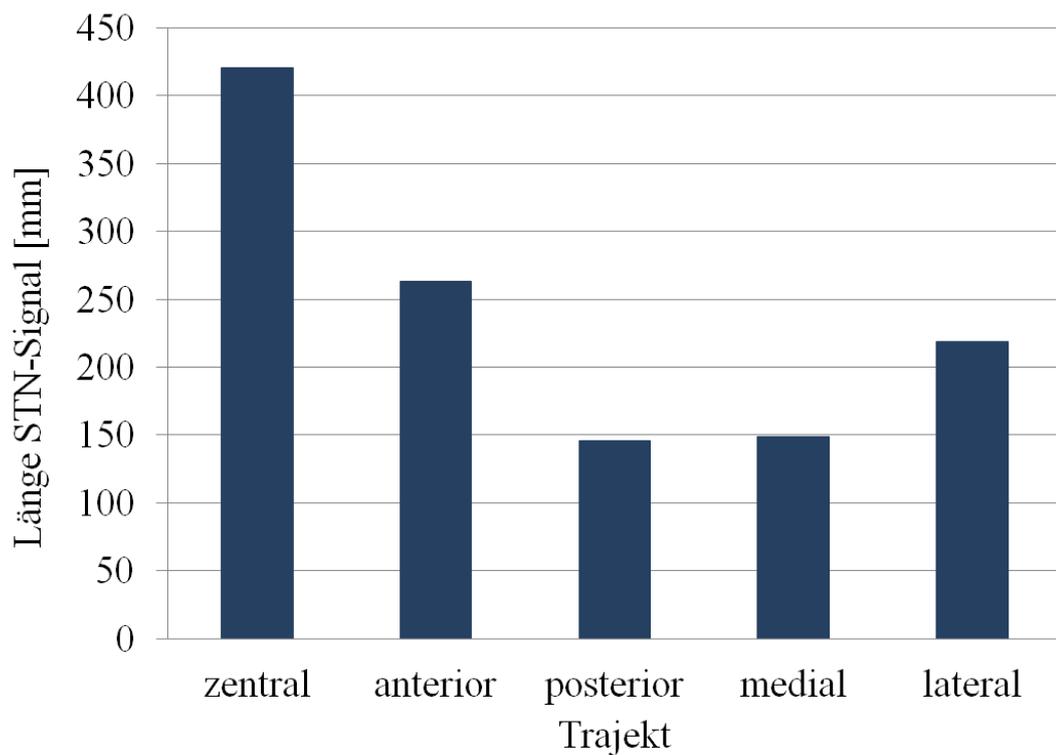


Abbildung 20: Gesamtlänge der abgeleiteten STN-Signale in den verschiedenen Trajekten

Makrostimulation:

Die abgeleiteten *MERs* führten zu 47 Makrostimulationen. Dabei kam es zu einer intraoperativen Neuberechnung (Zielpunktversetzung um 2 mm weiter nach medial, und erneute Makrostimulation mit neu berechnetem zentralem Trajekt). Im Rahmen der Makrostimulation wurden insgesamt Untersuchungen an 299 verschiedenen Punkten der zentralen Trajekte, 42 der anterioren Trajekte, 16 der posterioren Trajekte, 22 der medialen Trajekte und 30 der lateralen Trajekte durchgeführt (Abb. 21).

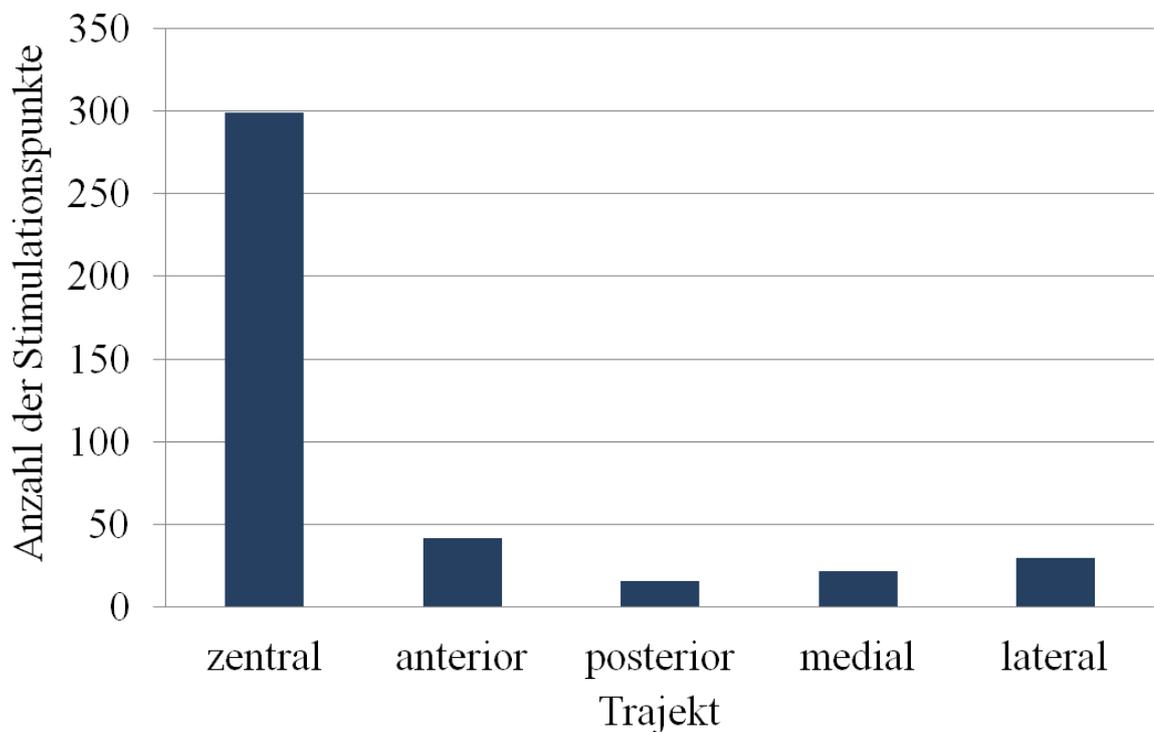


Abbildung 21: Menge der Stimulationspunkte entlang der Trajekte bei Makrostimulation

4.1 Diskrepanz zwischen *Microelectrode Recording* und Makrostimulation

Es wurde untersucht, ob die endgültige Elektrodenlage nach der Makrostimulation eine andere war, als vom *MER* vorhergesagt. Dazu wurde zum einen Bezug auf das zentrale Trajekt und zum anderen auf das STN-Signal genommen. Insgesamt kam es in 36 von 94 STN (38,3%) zu einer Diskrepanz zwischen *MER* und Makrostimulation. Das Ergebnis des *MER* stimmte in diesen Fällen also nicht mit der nachfolgenden Makrostimulation überein (Abb. 22). Im Folgenden werden diese Ergebnisse genauer aufgeschlüsselt.

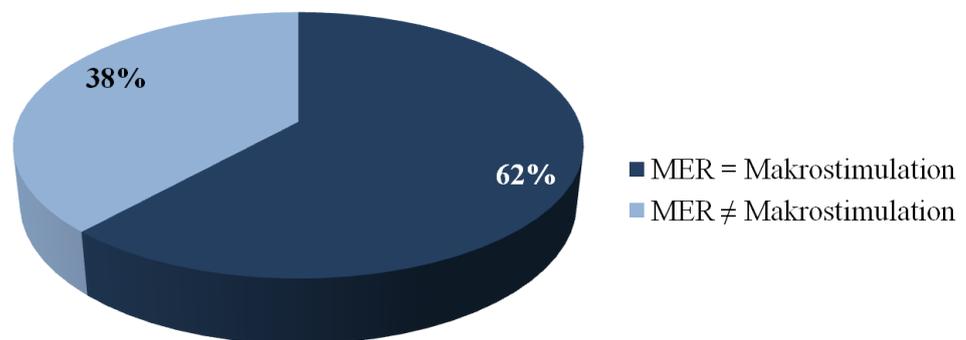


Abbildung 22: Konvergenz von *MER* und Makrostimulation

4.1.1 Bezugnahme auf das zentrale Trajekt / die anatomische Planung

Die anatomische Zielpunktbestimmung nimmt das zentrale Trajekt als optimale Elektrodenposition an. Folglich sollte das zentrale Trajekt im *MER*, verglichen mit den übrigen abgeleiteten Trajekten, das längste STN-typische Signal liefern (Abb. 23). Es wurde untersucht, ob das zentrale Trajekt auch das des längsten STN-Signals war und ob dies mit den Ergebnissen der Makrostimulation übereinstimmte.

In 39 Testungen (41,5%) wurde die anatomische Zielpunktbestimmung durch das *MER* bestätigt, indem die zentrale Elektrode auch das längste STN-Signal lieferte (anatomische Planung=*MER*) (Abb. 24).

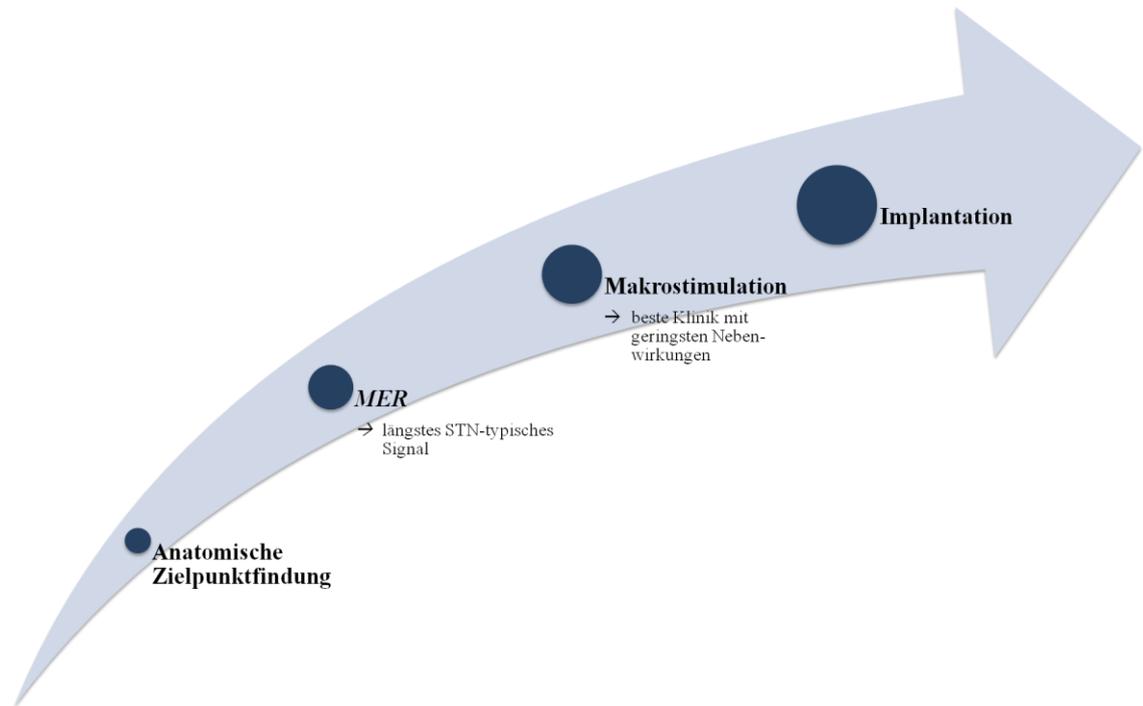


Abbildung 23: Reihenfolge in der Zielpunktfindung

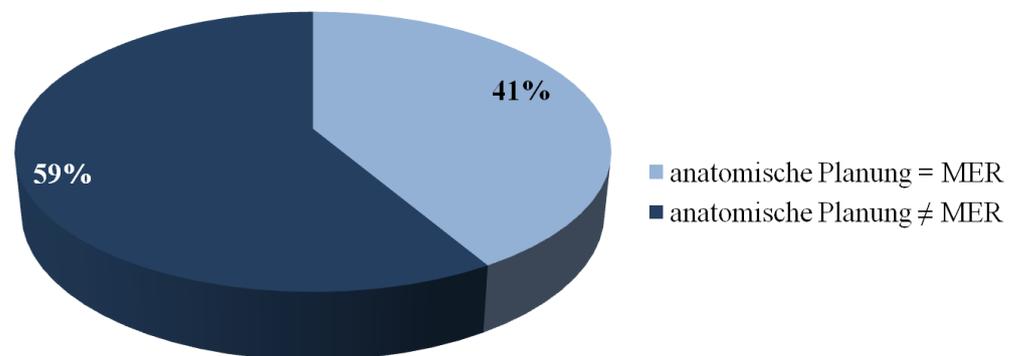


Abbildung 24: Konvergenz von anatomischer Planung und *MER*

Trotzdem wurde die endgültige Elektrodenlage in 5 dieser 39 Testungen (12,8%) nach der Makrostimulation verändert, weil diese das zentrale Trajekt nicht als klinisch Effektivstes bestätigen konnte (anatomische Planung=*MER*, dennoch ≠Makrostimulation). Die Wahl des Implantationsortes fiel hierbei in zwei Fällen auf das anteriore und in drei Fällen auf das mediale Trajekt, obwohl diese im Vergleich zum zentralen Trajekt ein kleineres oder gleich großes STN-Signal aufwiesen.

4.1.2 Bezugnahme auf das STN-Signal

Das *MER* nimmt das Trajekt, welches das längste STN-Signal liefert, als beste Position für die zu implantierende Elektrode an. Es stellte sich durch die auf das *MER* folgende Makrostimulation somit in 38,8% der 94 STN nicht das Trajekt mit dem längsten STN-Signal als klinisch effektivstes Trajekt heraus. In 11 STN (11,7%) fiel durch die Makrostimulation sogar die Wahl auf ein Trajekt, das ein STN-Signal ≤ 3 mm Länge aufwies (Abb. 25).

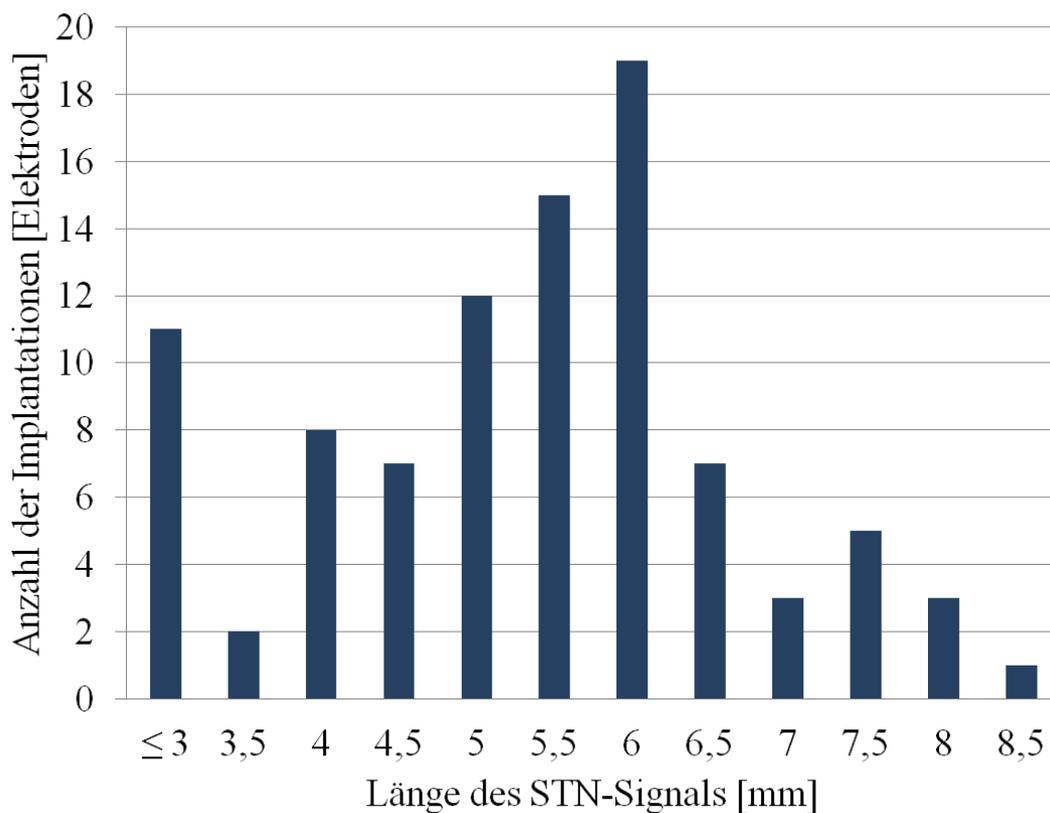


Abbildung 25: Implantationen in Abhängigkeit der Signallänge

4.2 Klinische Verbesserung

Nachdem im vorangegangenen Teil dargelegt wurde, wie oft die Makrostimulation in den STN der Gesamtkohorte eine Änderung in der Zielpunktfindung erbrachte und wie sich die Makrostimulation zu anatomischer Planung und *MER* verhielt, wird im Folgenden die klinische Verbesserung betrachtet. Dazu wird das Gesamtkollektiv wie eingangs erwähnt in drei Untergruppen eingeteilt: (1) Gruppe I umfasst die Patienten, bei denen die Ergebnisse von *MER* und Makrostimulation in beiden STN übereinstimmten (*MER*=Makrostimulation beidseits), (2) Gruppe II werden die Patienten zugeteilt, bei denen es in einem von zwei STN eine Übereinstimmung von *MER* und Makrostimulation

gab (MER =Makrostimulation einseitig). (3) Gruppe III beinhaltet die Patienten, bei denen die Ergebnisse von MER und Makrostimulation in keinem der beiden STN übereinstimmten ($MER \neq$ Makrostimulation beidseits).

Gruppenvergleich:

Die Betrachtung von Altersverteilung und Krankheitsdauer in den verschiedenen Gruppen liefert eine einheitliche Verteilung ohne signifikante Unterschiede ($ANOVA$ für Alter in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit: $p=0,8$. $ANOVA$ für Krankheitsdauer in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit: $p=0,19$). Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter/Krankheitsdauer und Gruppenzugehörigkeit (Abb. 26 und 27).

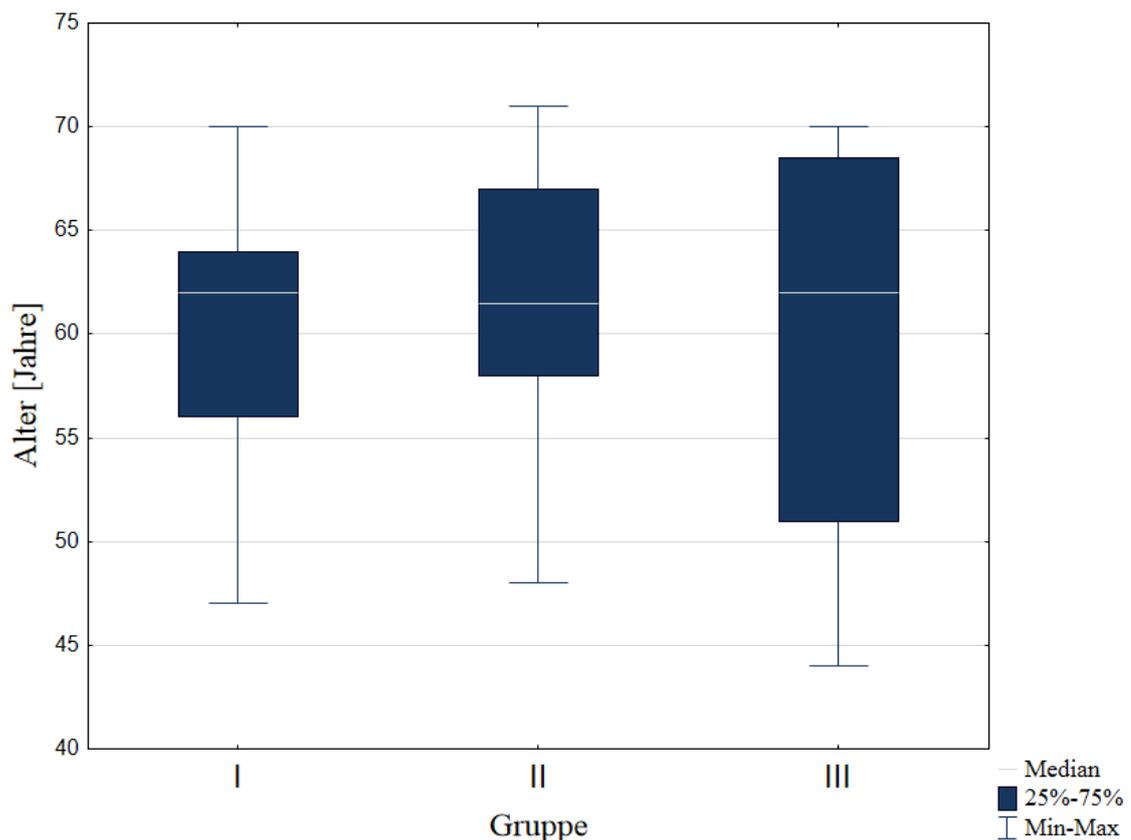


Abbildung 26: Alter im Gruppenvergleich

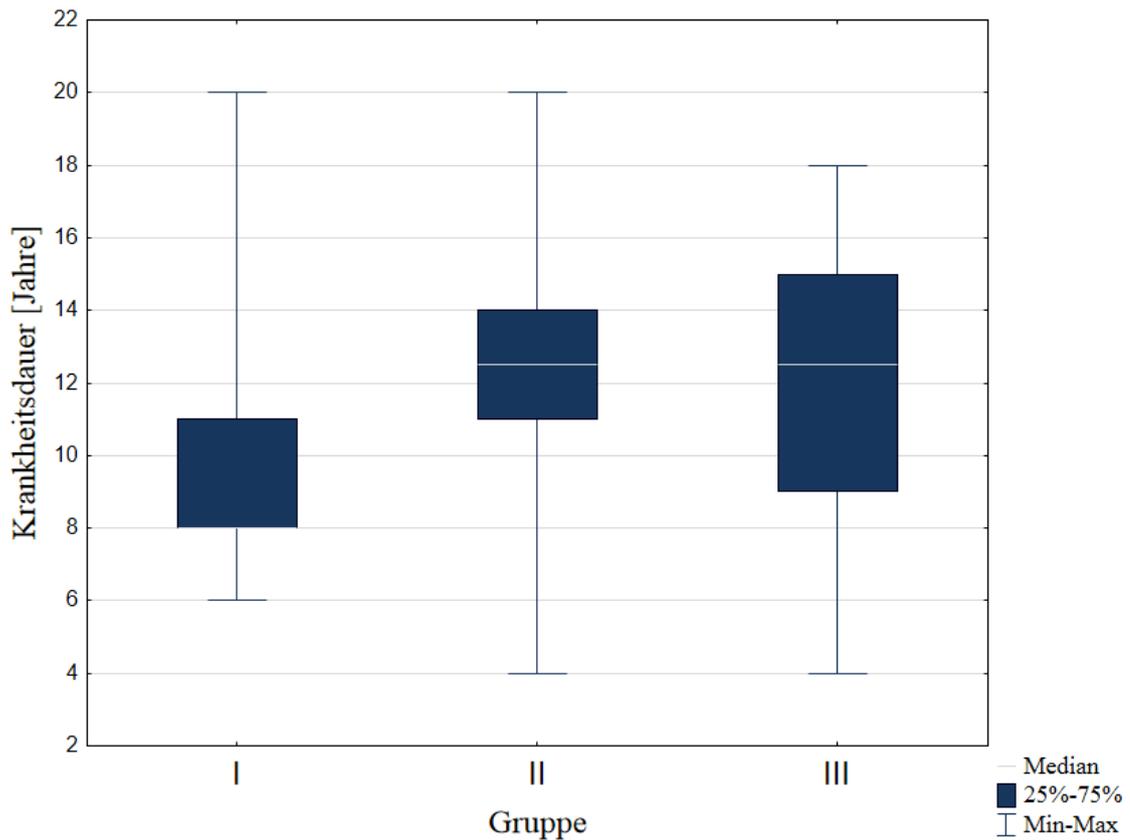


Abbildung 27: Krankheitsdauer im Gruppenvergleich

Im Gruppenvergleich des prä- und postoperativen *Hoehn & Yahr-Scores* sticht Gruppe II heraus, da sich ihr *Score* postoperativ im Vergleich zu präoperativ unverändert präsentiert. In Gruppe I und III verschlechterten sich die *Scores* bis zum *Follow-up* von präoperativen Mittelwerten von 3,4 (Gruppe I) und 3,8 (Gruppe III) auf 3,9 (Gruppe I) und 4,3 (Gruppe III). Dennoch gibt es unter den Gruppen in Bezug auf ihren prä- und postoperativen *Hoehn & Yahr-Score* keinen signifikanten Unterschied (Shapiro-Wilk für *Hoehn & Yahr*-Änderung in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit: $p=0,4$, Abb. 28).

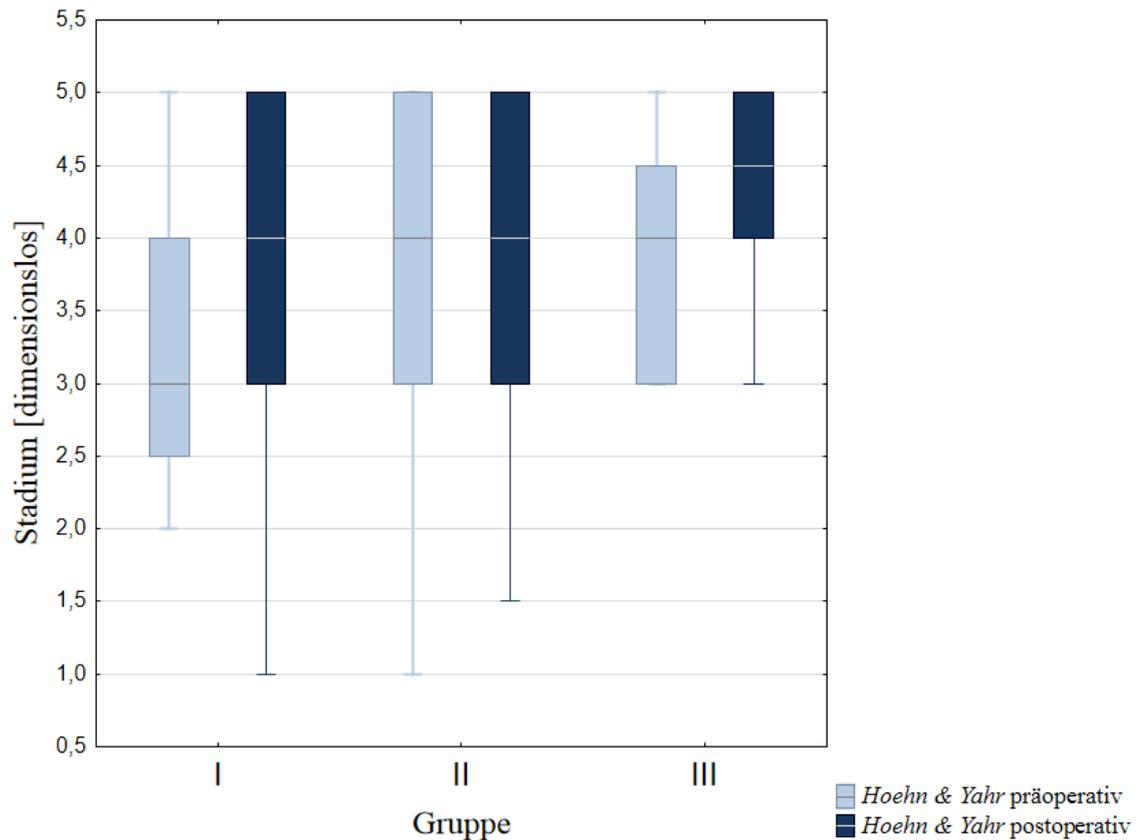


Abbildung 28: Hoehn & Yahr präoperativ zu postoperativ im Gruppenvergleich

4.2.1 Motorisches Outcome

Gruppe I (*MER* = Makrostimulation beidseits):

In Gruppe I zeigte sich präoperativ durch den L-Dopa-Test eine motorische Verbesserung der *UPDRS III* von $33,6 \pm 11,3$ (präoperativ *OFF*) auf $9,2 \pm 8,7$ (präoperativ *ON*) (Abb. 29). Dies entsprach einer L-Dopa-Wirkung von $76 \% \pm 0,1 \%$. Im Rahmen des postoperativen *Follow-up*-Aufenthaltes wurde unter Stimulation eine *UPDRS III* von $11,6 \pm 8,5$ (postoperativ *ON*) erhoben. Nach Ausschalten des Stimulators verschlechterte sich die *UPDRS III* auf $39 \pm 11,6$ (postoperativ *OFF*) (Abb. 30). Damit präsentiert sich mit einer Verbesserung um $71,4 \% \pm 0,2 \%$ eine postoperative Stimulationswirkung, die nahezu dem Ergebnis des L-Dopa-Tests entspricht (Abb. 31). Der OP-Index erbringt für Gruppe I eine *Range* von 0,5 bis 1,36 mit einem Ausreißer (Patient 5: OP-Index 3,17). Bei diesem Patienten war die optimale Einstellung des Stimulators durch eine gleichzeitig hervorgerufene apraktische Störung limitiert. Neuropathologisches Korrelat ist eine im CT ersichtliche Läsion, die auf das Vorliegen einer Ischämie oder postoperativen Einblutung schließen lässt (Abb. 32).

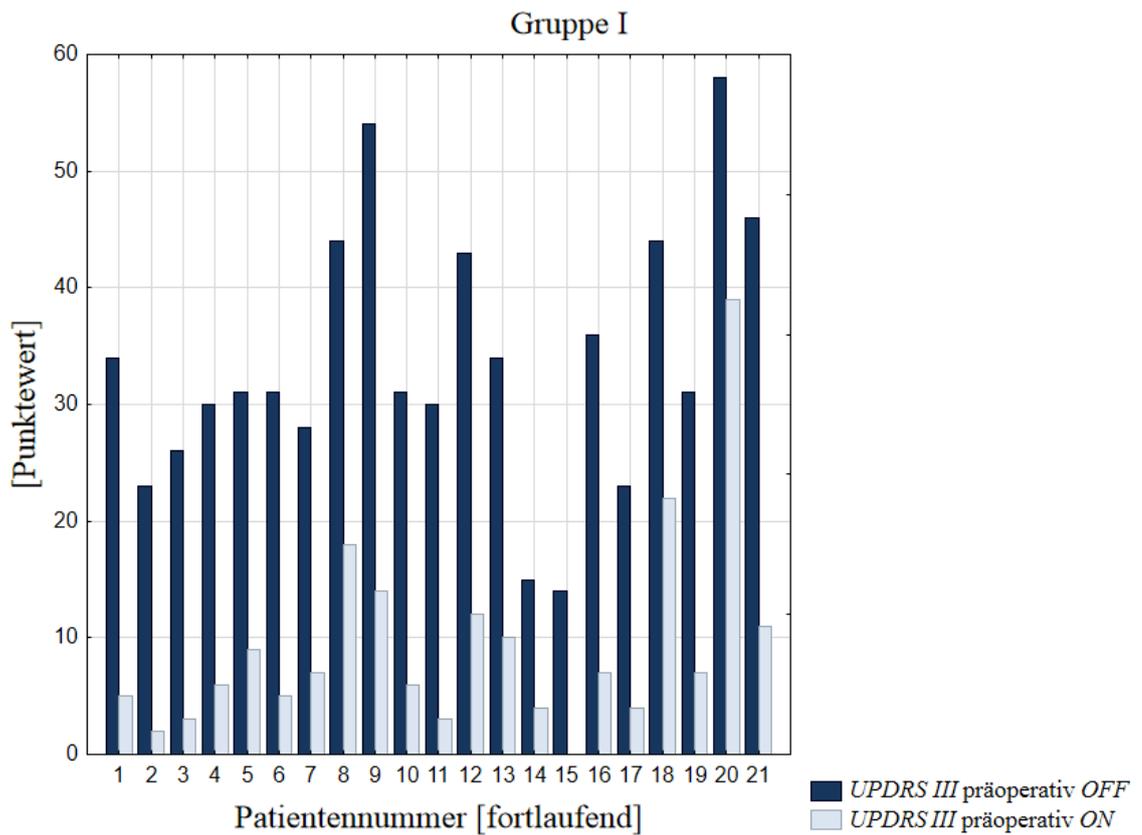


Abbildung 29: Vergleich von UPDRS III präoperativ OFF und ON in Gruppe I

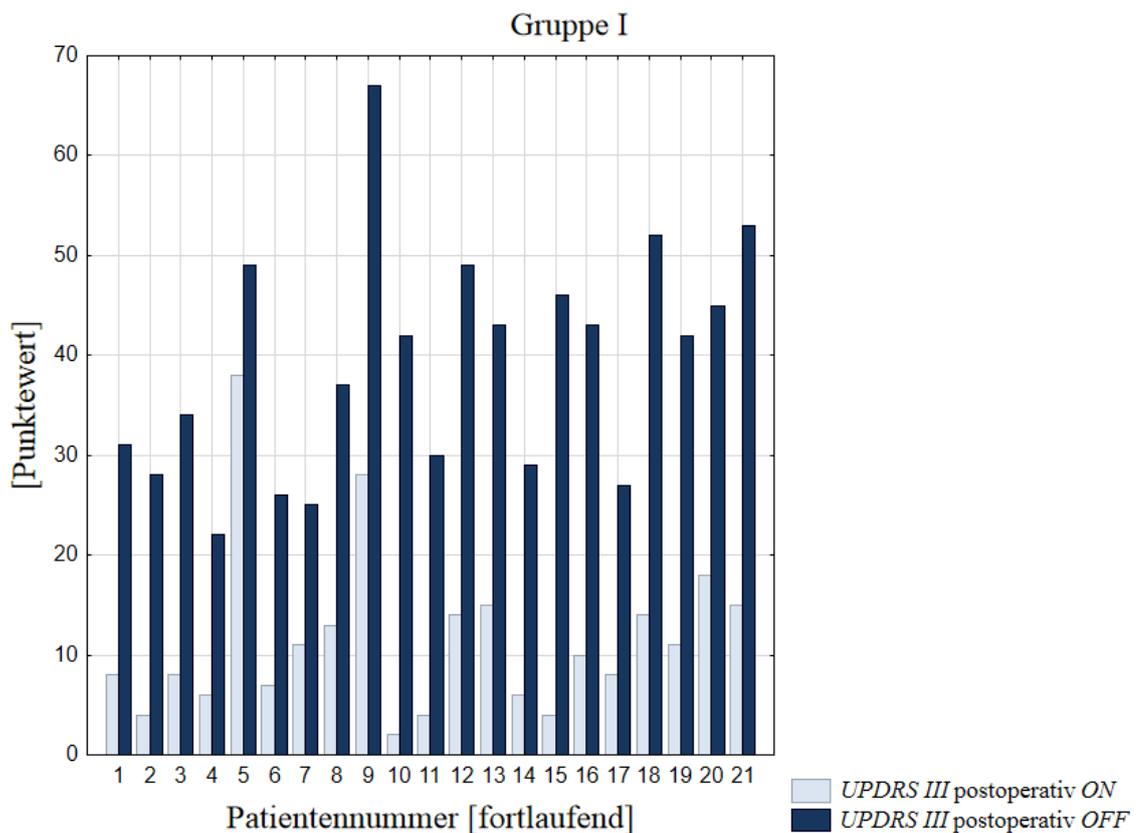


Abbildung 30: Vergleich von UPDRS III postoperativ ON und OFF in Gruppe I

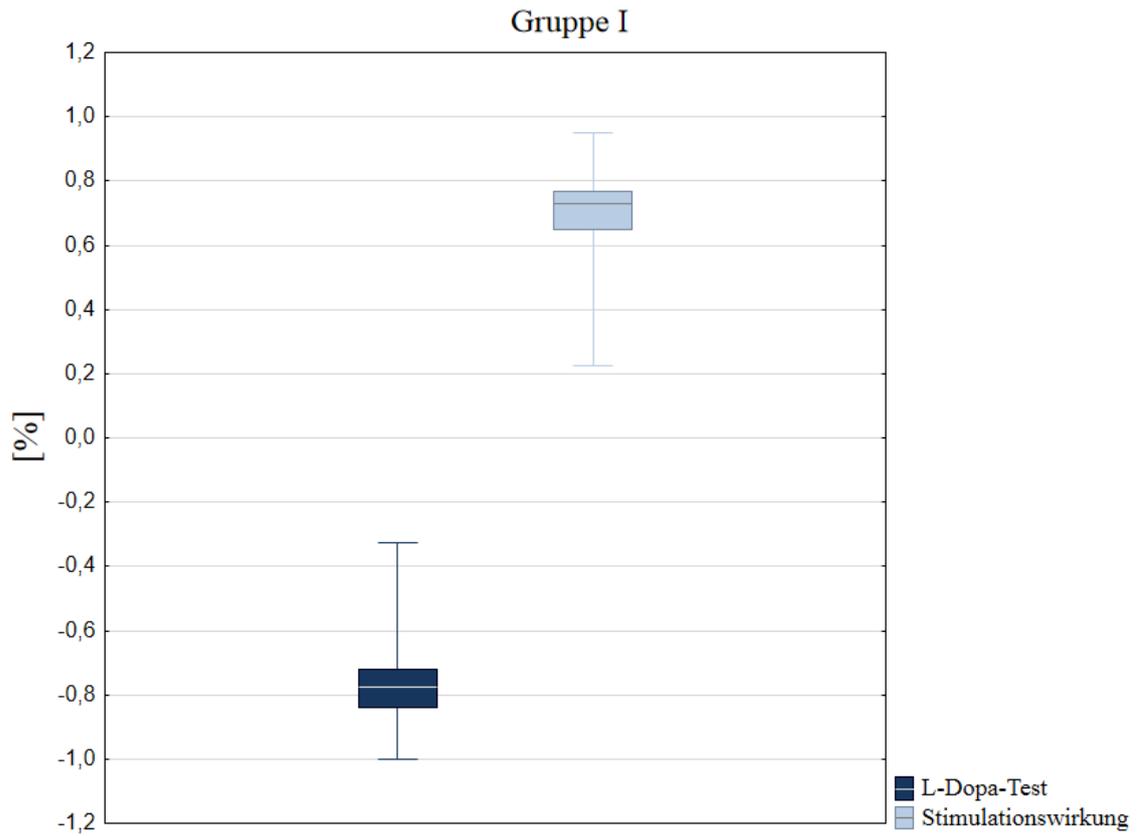


Abbildung 31: Vergleich von L-Dopa-Test und Stimulationseffekt in Gruppe I

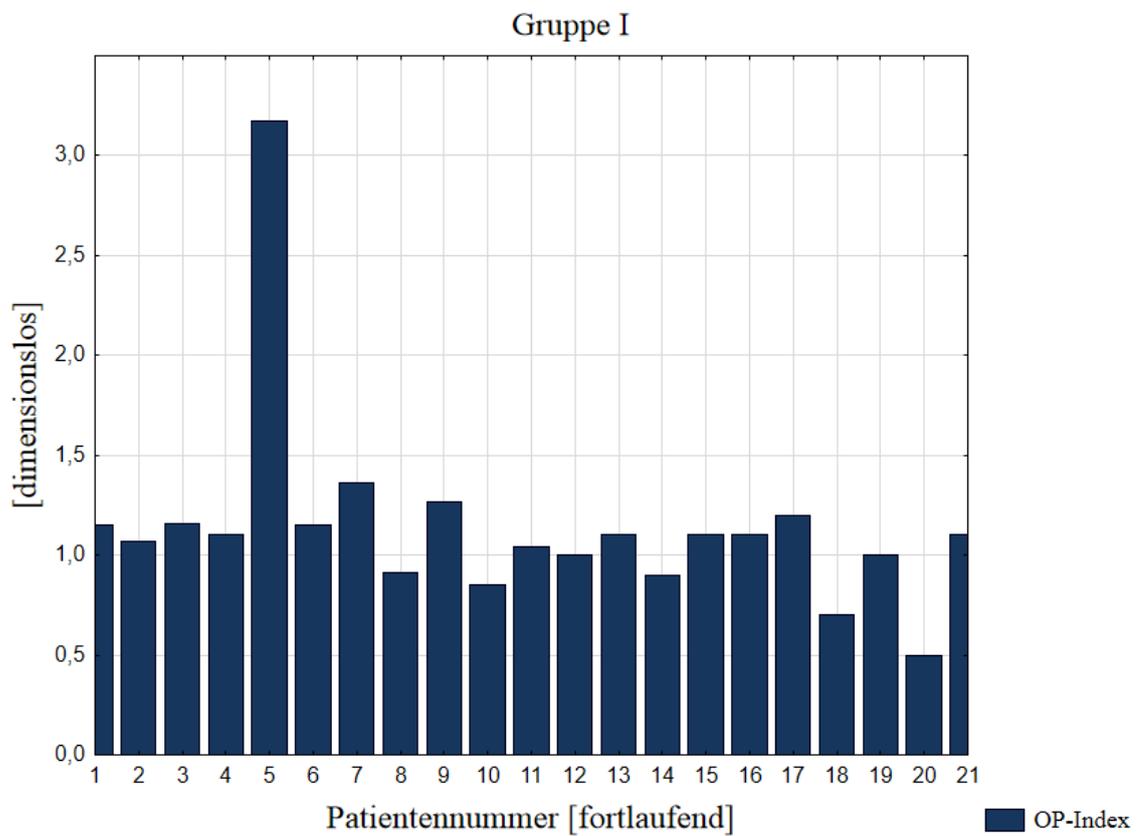


Abbildung 32: OP-Index für Gruppe I

Gruppe II (MER = Makrostimulation einseitig):

In Gruppe II zeigte sich präoperativ durch den L-Dopa-Test eine motorische Verbesserung der *UPDRS III* von $37 \pm 9,3$ (präoperativ *OFF*) auf $15,1 \pm 9,1$ (präoperativ *ON*) (Abb. 33). Dies entsprach einer L-Dopa-Wirkung von $47 \% \pm 0,4 \%$. Im Rahmen des postoperativen *Follow-up*-Aufenthaltes wurde unter Stimulation eine *UPDRS III* von $14,6 \pm 11$ (postoperativ *ON*) erhoben. Nach Ausschalten des Stimulators verschlechterte sich die *UPDRS III* auf $40 \pm 11,1$ (postoperativ *OFF*) (Abb. 34). Damit zeigte sich eine Stimulationswirkung von $66 \% \pm 0,2 \%$ (Abb. 35). Der OP-Index in Gruppe II weist eine Range von 0,54 bis 1,84 auf (Abb. 36).

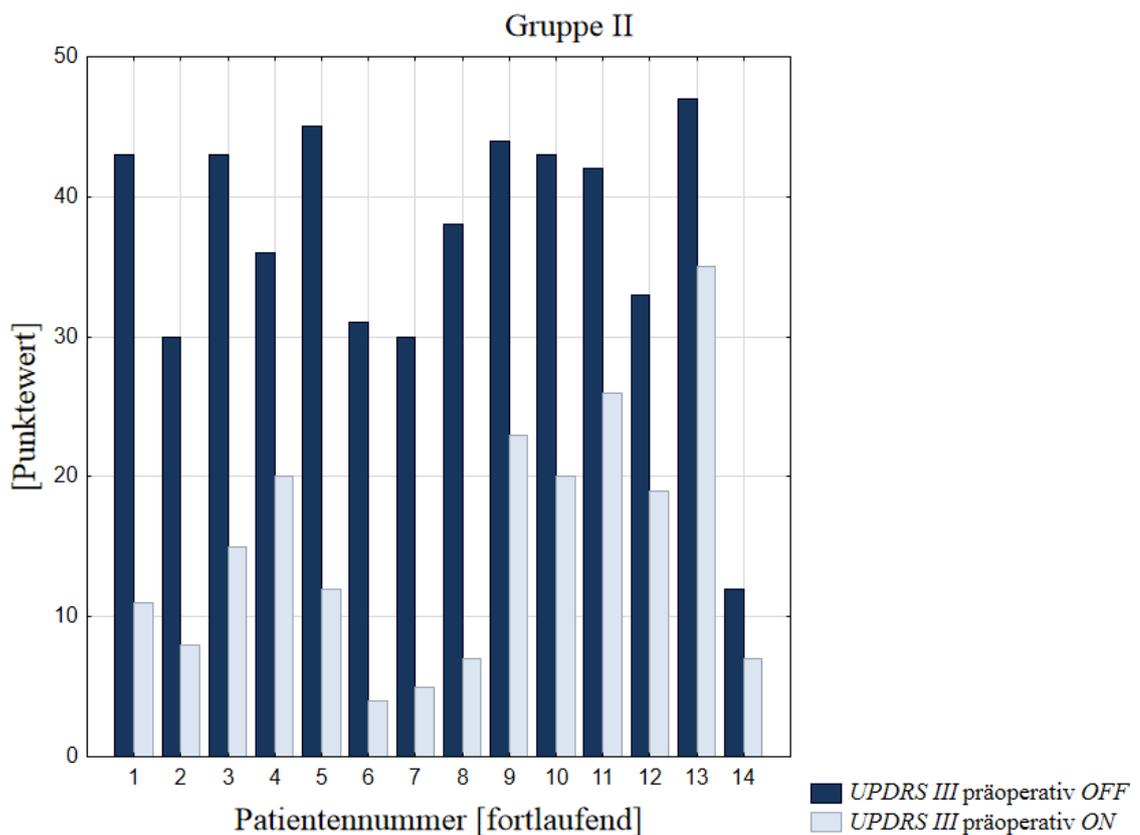


Abbildung 33: Vergleich *UPDRS III* präoperativ *OFF* mit *ON* für Gruppe II

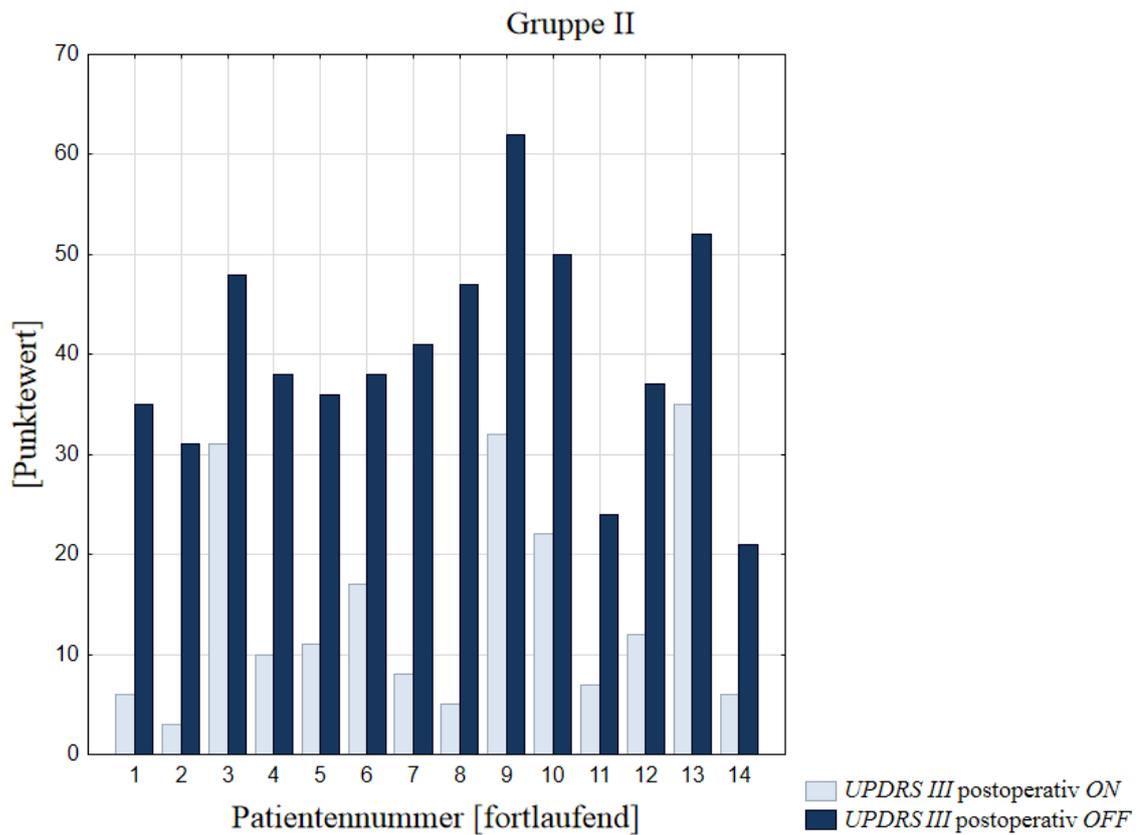


Abbildung 34: Vergleich UPDRS III postoperativ ON mit OFF für Gruppe II

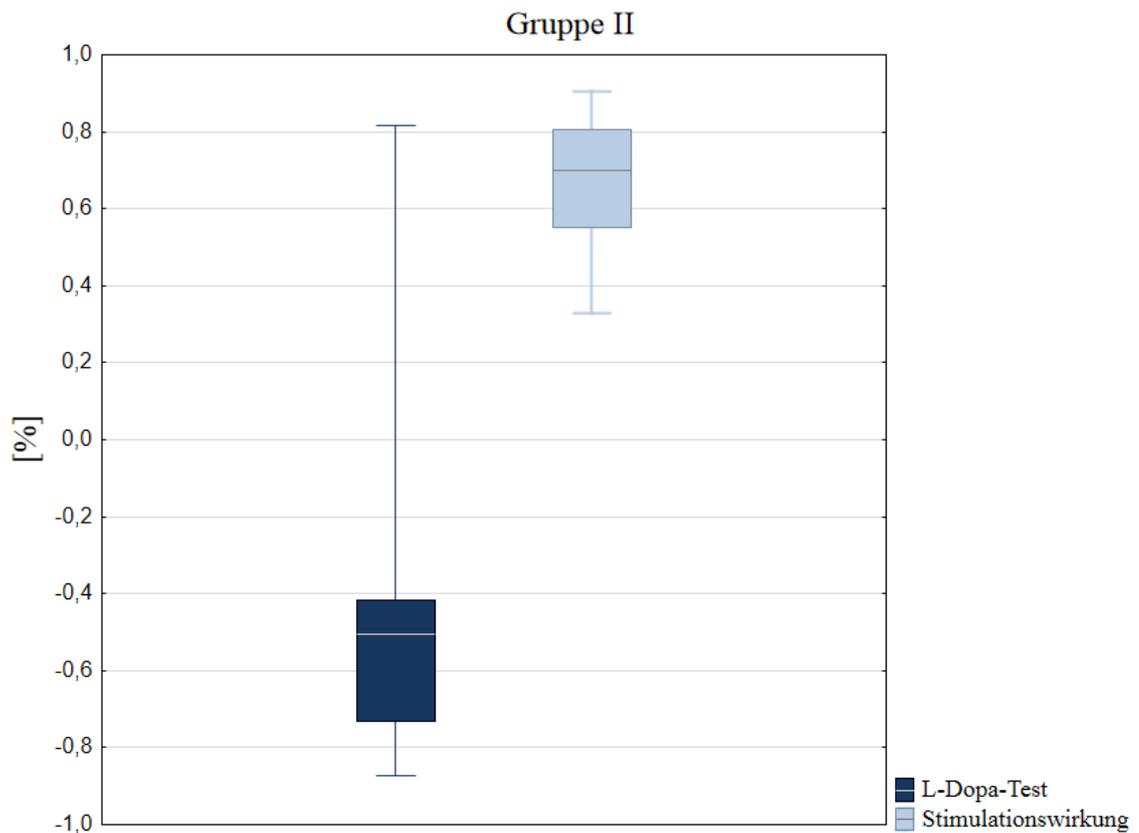


Abbildung 35: Vergleich L-Dopa-Test mit Stimulationswirkung für Gruppe II

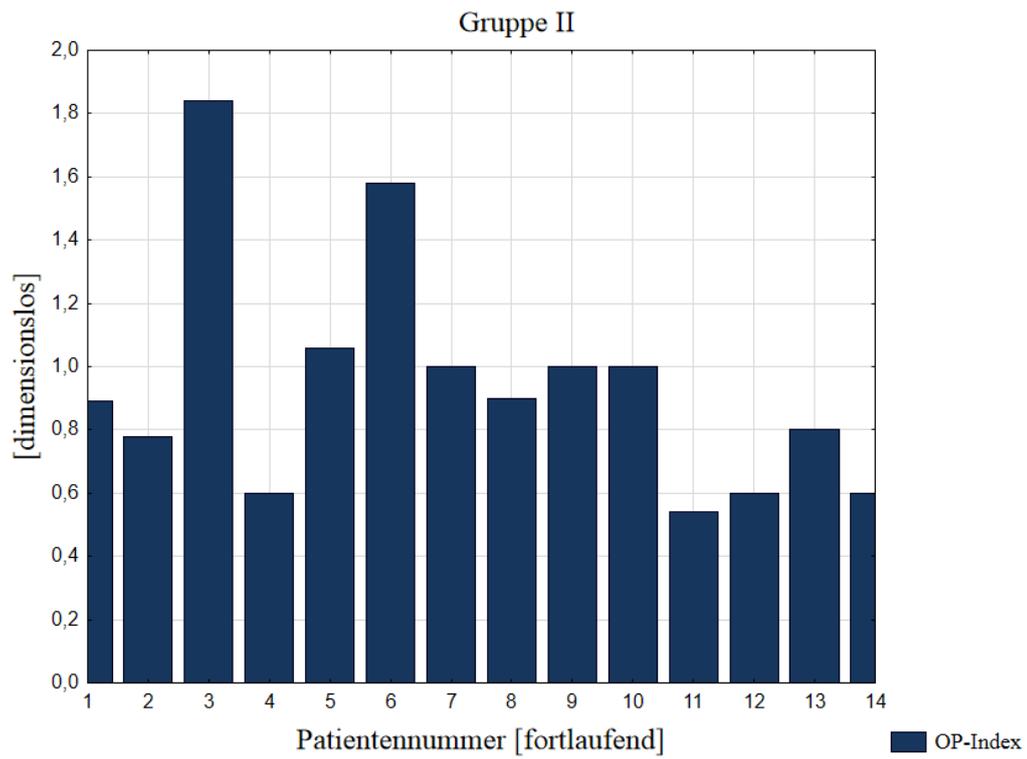


Abbildung 36: Op-Index für Gruppe II

Gruppe III (*MER* ≠ Makrostimulation beidseits):

In Gruppe III zeigte sich präoperativ durch den L-Dopa-Test eine motorische Verbesserung der *UPDRS III* von $36,5 \pm 12,7$ (präoperativ *OFF*) auf $13,4 \pm 8,5$ (präoperativ *ON*) (Abb. 37). Dies entsprach einer L-Dopa-Wirkung von $65 \% \pm 0,1 \%$. Während des *Follow-up*-Aufenthaltes wurde unter Stimulation eine *UPDRS III* von $15,6 \pm 6,5$ (postoperativ *ON*) erhoben. Nach Ausschalten des Stimulators verschlechterte sich die *UPDRS III* auf $45,8 \pm 12,9$ (postoperativ *OFF*) (Abb.38). Damit zeigte sich eine Stimulationswirkung von $66,1 \% \pm 0,1 \%$ (Abb. 39). Der OP-Index in Gruppe III weist eine Range von 0,67 bis 1,2 auf (Abb. 40).

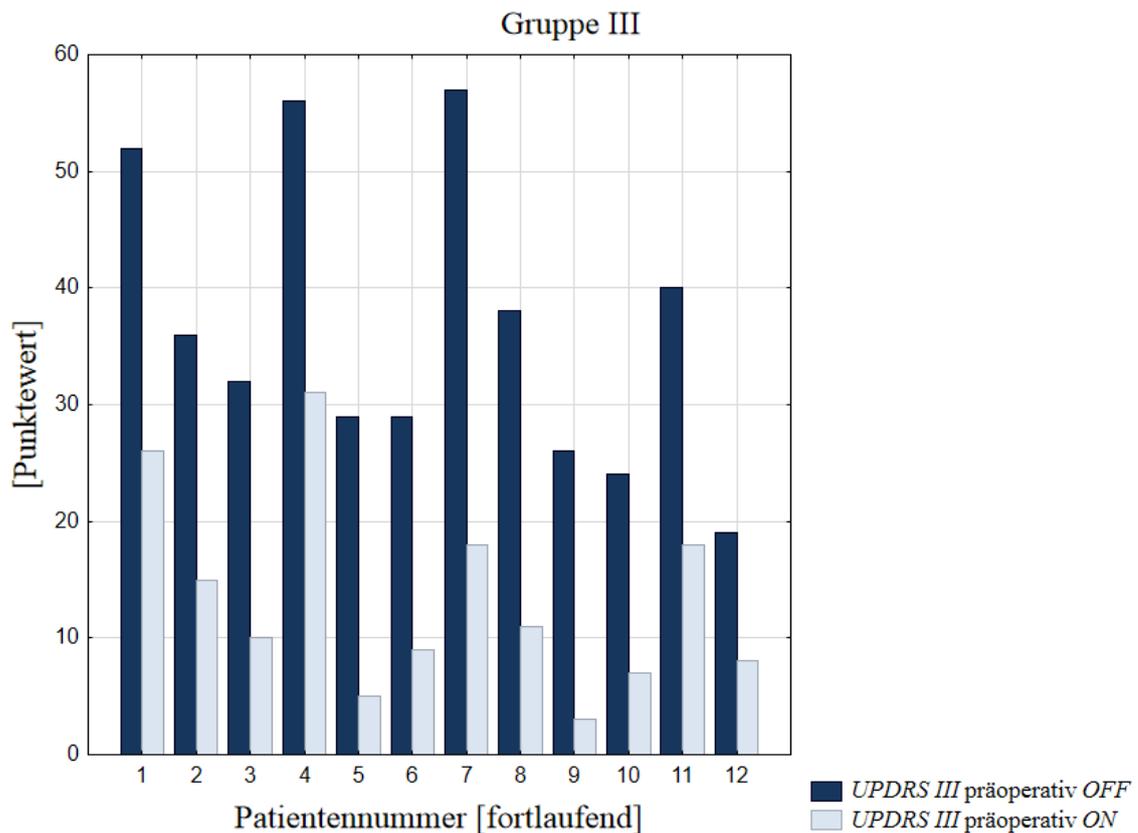


Abbildung 37: Vergleich *UPDRS III* präoperativ *ON* mit *OFF* für Gruppe III

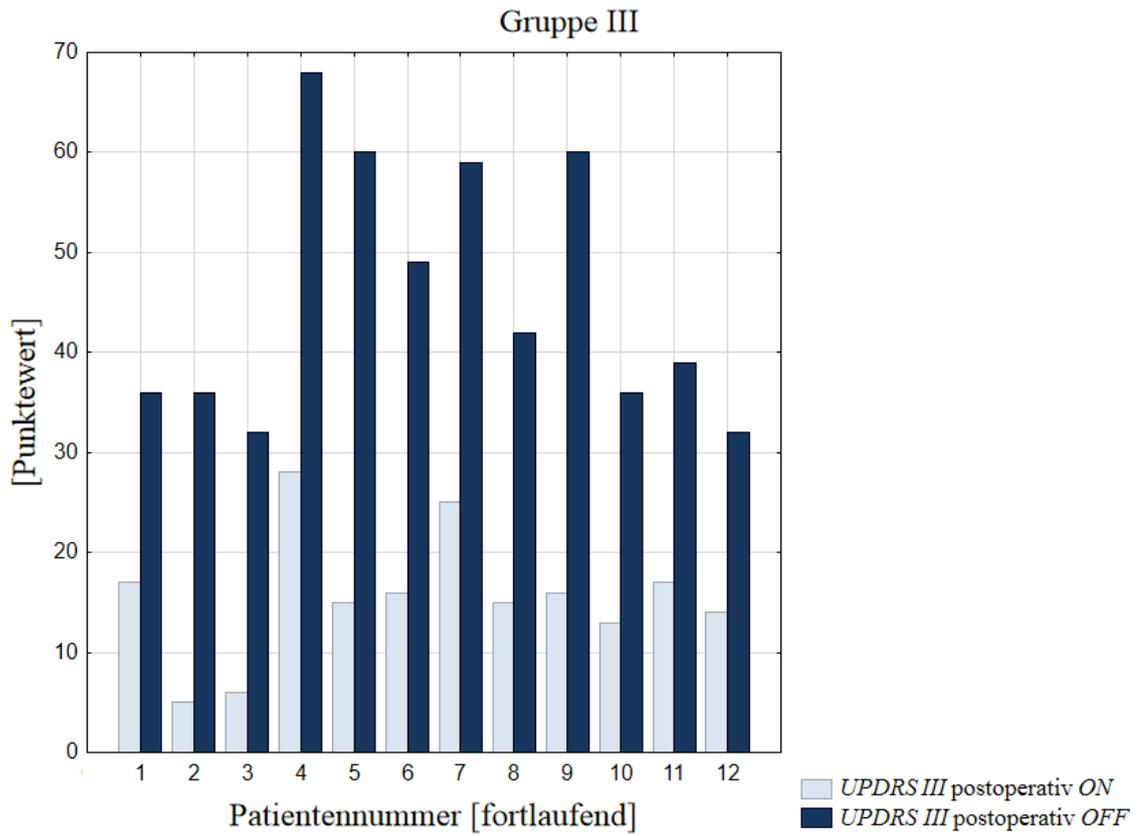


Abbildung 38: Vergleich von UPDRS III postoperativ ON mit OFF für Gruppe III

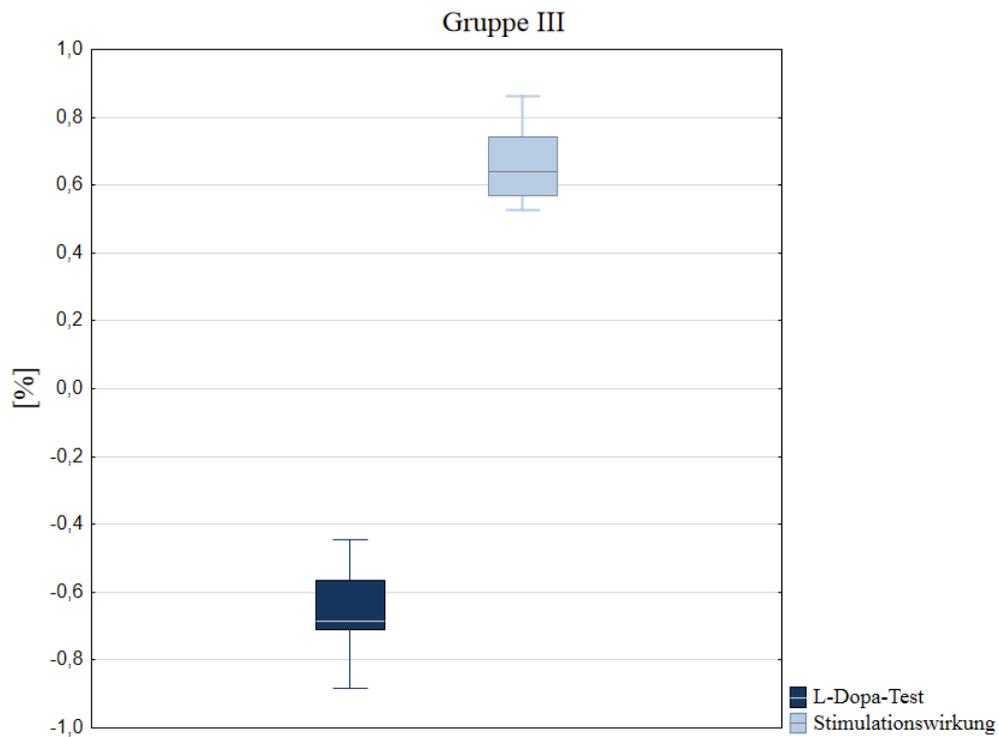


Abbildung 39: Vergleich L-Dopa-Test mit Stimulation für Gruppe III

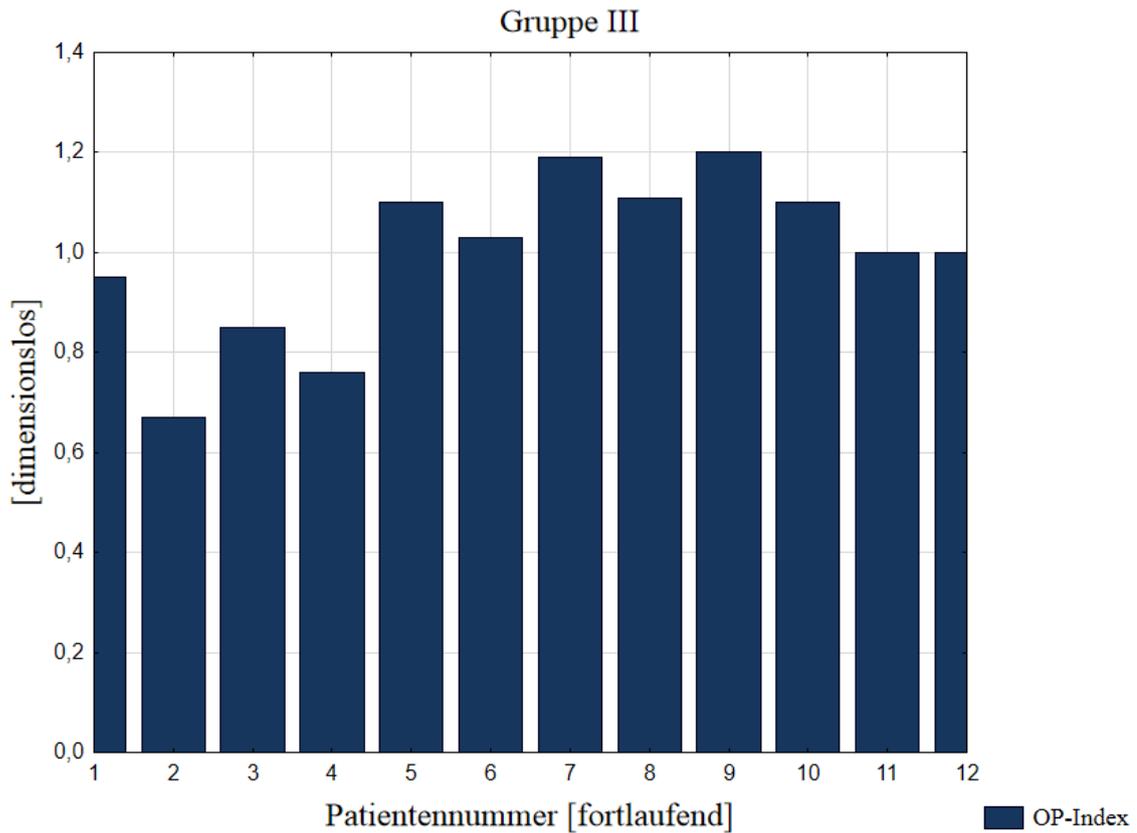


Abbildung 40: OP-Index für Gruppe III

Gruppenvergleich:

Die *UPDRS III* stellt sich in den verschiedenen Gruppen ähnlich dar. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppenzugehörigkeit und präoperativer beziehungsweise postoperativer *UPDRS III* ausmachen (*ANOVA* für präoperative *UPDRS III OFF* in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit: $p=0,63$. *ANOVA* für präoperative *UPDRS III ON* in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit: $p=0,13$. *ANOVA* für postoperative *UPDRS III ON* in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit: $p=0,40$. *ANOVA* für postoperative *UPDRS III OFF* in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit: $p=0,27$) (Abb. 41 und 42).

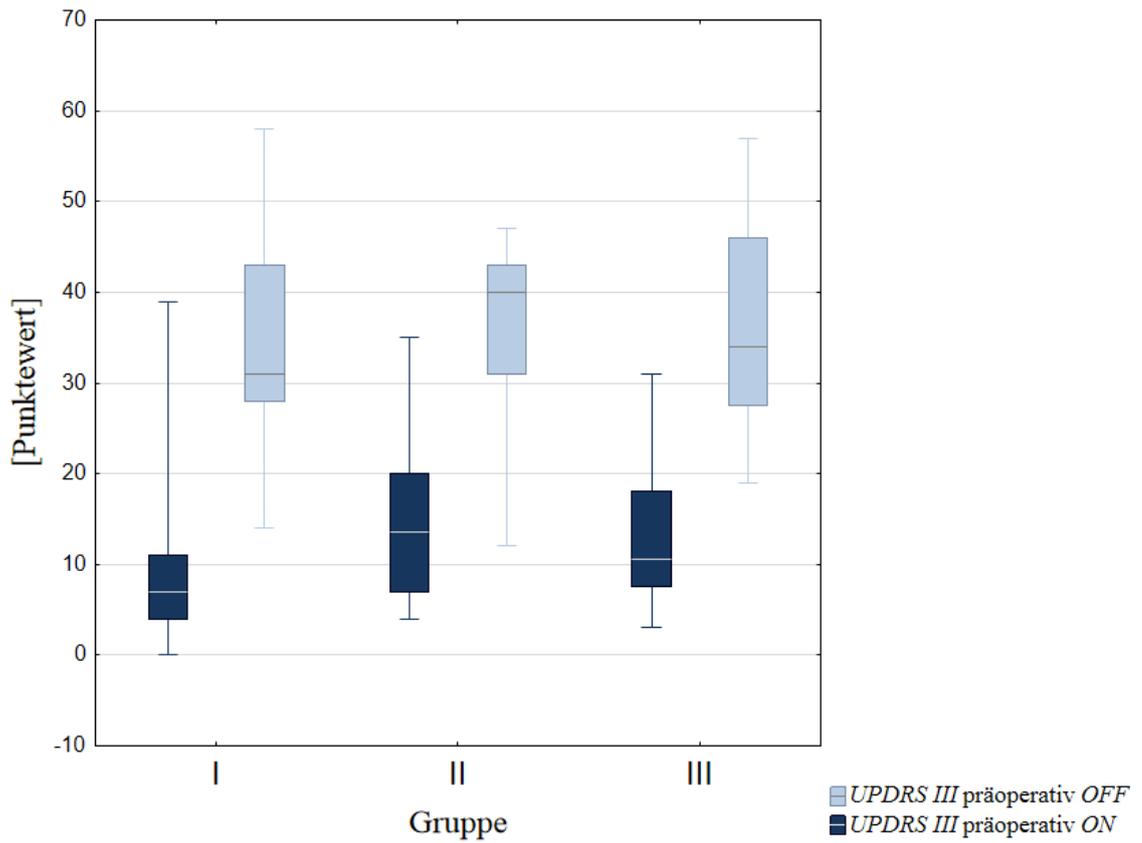


Abbildung 41: UPDRS III präoperativ OFF mit ON im Gruppenvergleich

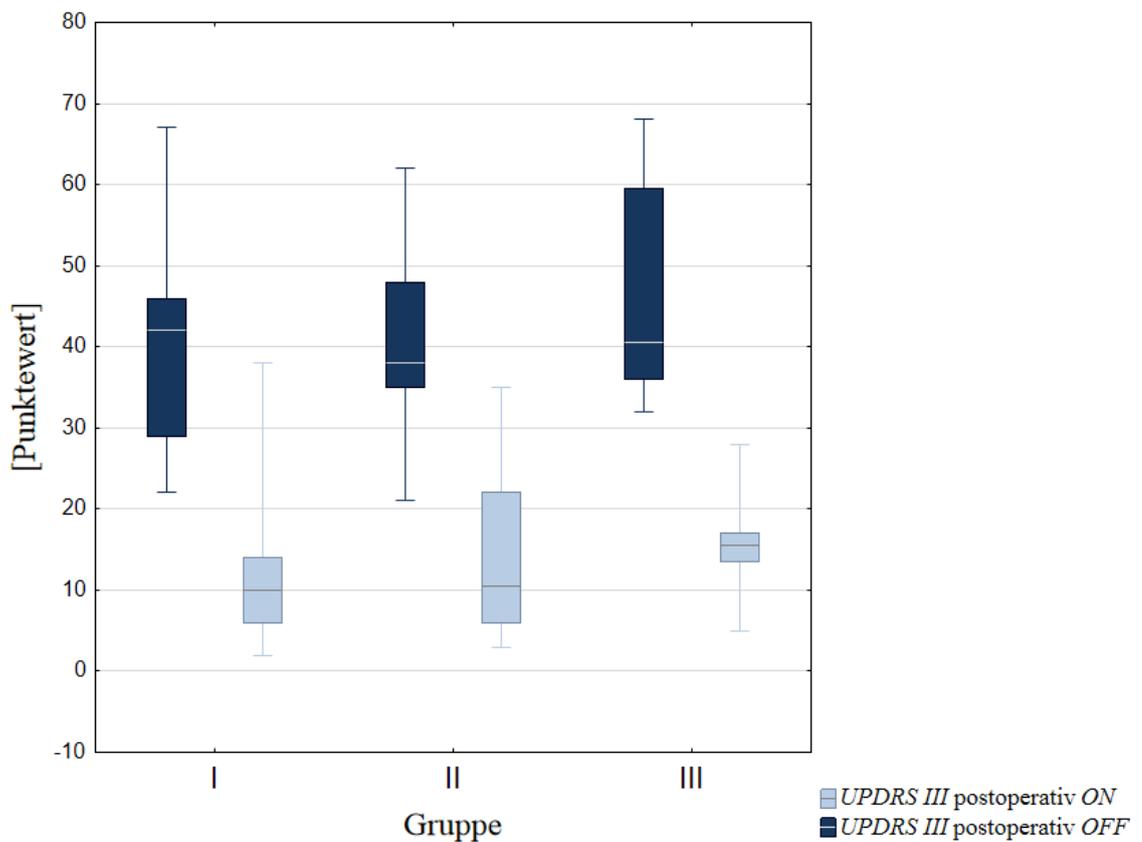


Abbildung 42: UPDRS III postoperativ ON mit OFF im Gruppenvergleich

Betrachtet man die Ergebnisse des präoperativen L-Dopa-Tests, so liefern Gruppe I mit -76% und Gruppe III mit -65,4% gute Ergebnisse. Gruppe II liegt mit einem Ergebnis von -47,4% mit Abstand dahinter zurück (Abb. 43).

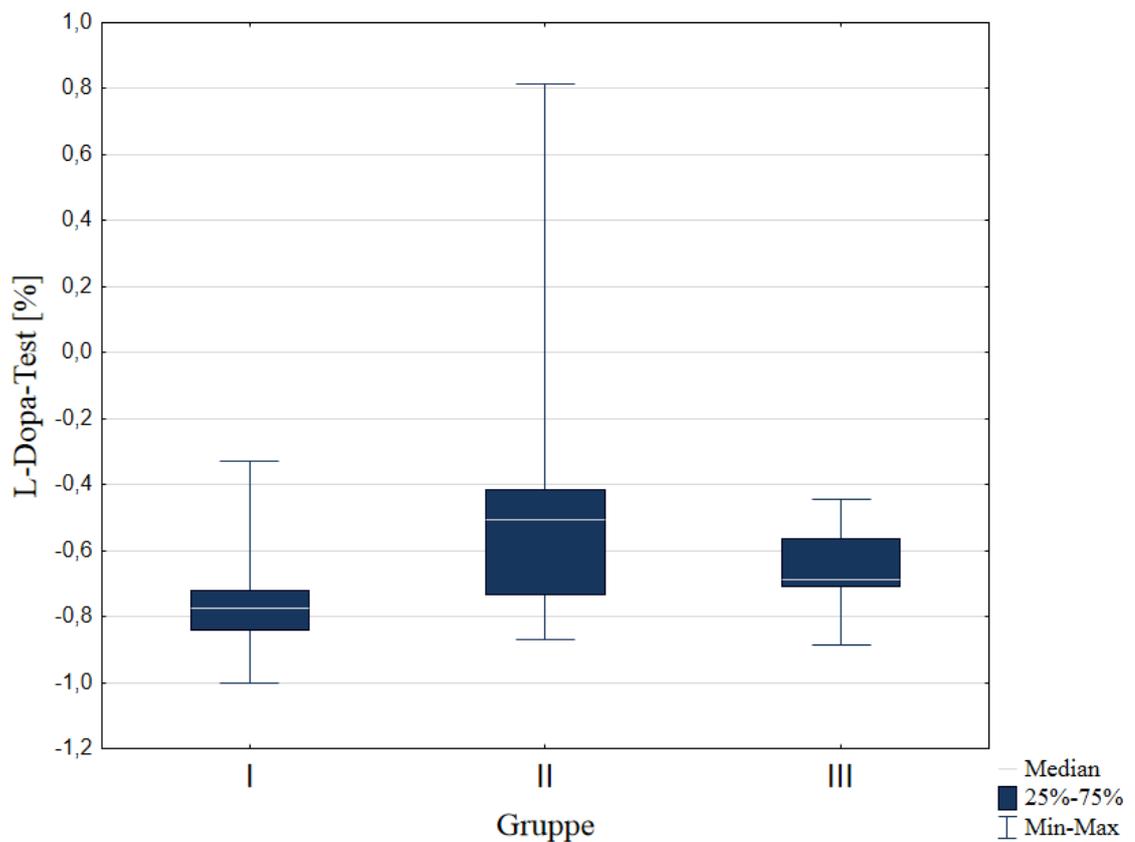


Abbildung 43: L-Dopa-Test im Gruppenvergleich

Für den Stimulationstest ergibt sich im Gruppenvergleich eine gruppenspezifische Verbesserung von 71,3 % für Gruppe I, 66 % für Gruppe II und 66,1 % für Gruppe III. Die Stimulationswirkung ist damit in den verschiedenen Gruppen annähernd gleich und in Gruppe II deutlich besser, als durch den L-Dopa-Test vorhergesagt (Abb. 44).

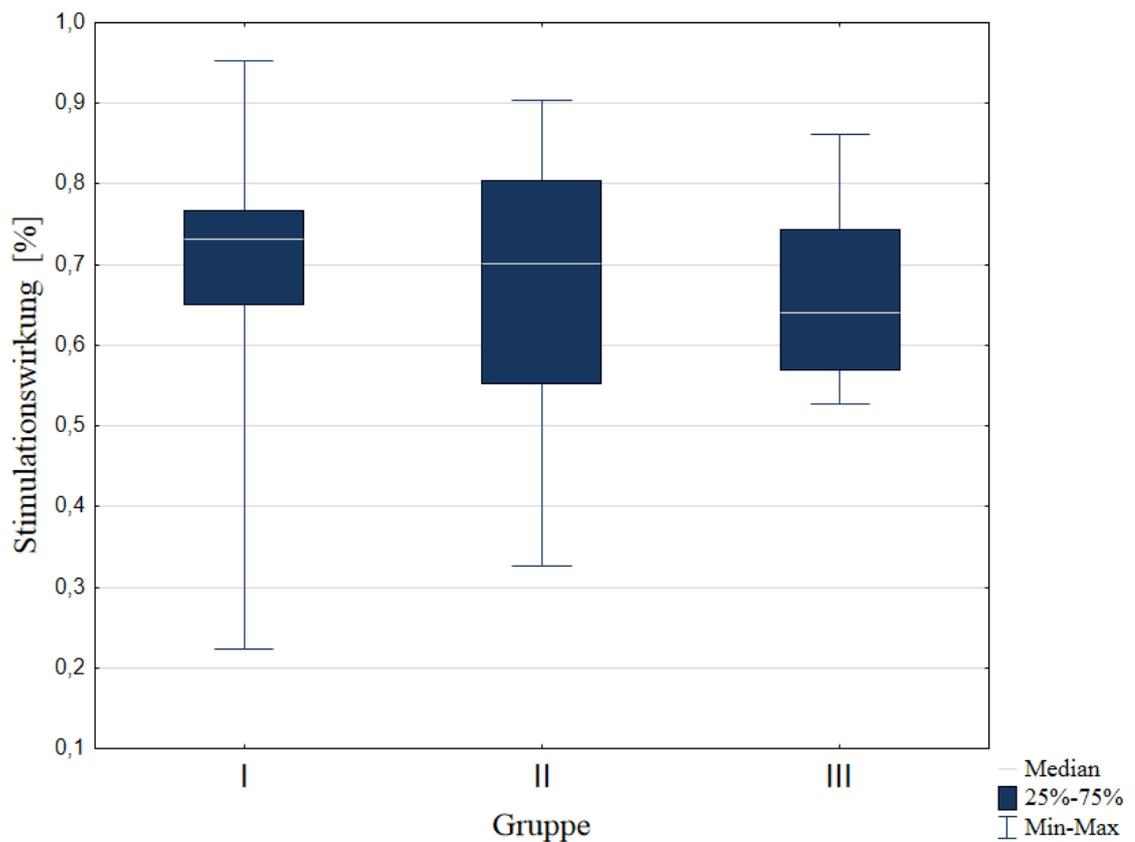


Abbildung 44: Stimulationswirkung im Gruppenvergleich

Bei Betrachtung des OP-Index schneidet Gruppe II mit ihrem Ergebnis im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen zwar am besten ab, es liegt hierbei jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor (ANOVA für OP-Index in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit: $p=0,33$) (Abb. 45).

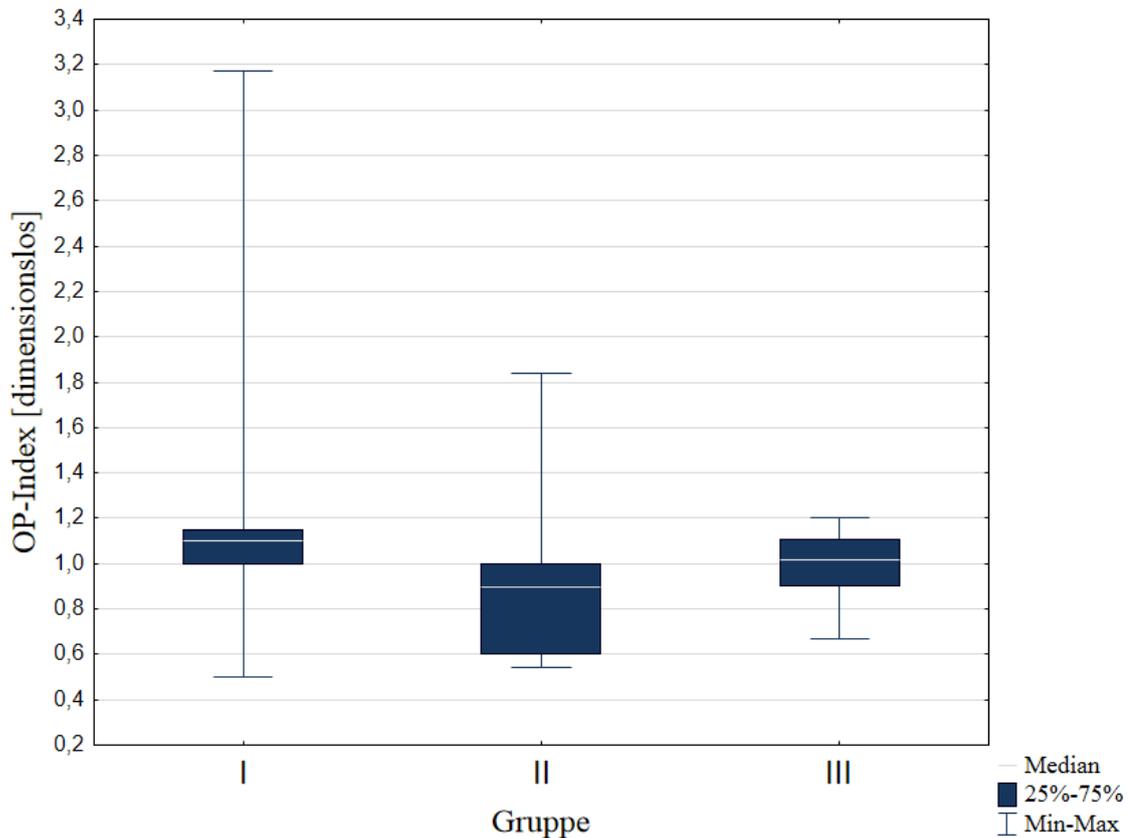


Abbildung 45: OP-Index im Gruppenvergleich

4.2.2 Nichtmotorisches Outcomes

Gruppe I (*MER* = Makrostimulation beidseits):

Für Gruppe I ergibt die Betrachtung der prä- und postoperativen Medikation eine Reduktion der *LEDD* von $1108,9\text{mg} \pm 324,7\text{mg}$ auf $610,2\text{mg} \pm 301,1\text{mg}$ (Abb. 46). Der Einsatz von Medikamenten aus der Gruppe der Dopamin-Agonisten reduzierte sich durch die THS ebenfalls: Während präoperativ 11 von 21 Patienten einen Dopamin-Agonisten erhielten, waren es nach der Operation noch 5 (Abb. 47). Durch die THS wurde somit ein prozentualer *Change* der Medikation von 45 % erzielt. Psychiatrische Komplikationen innerhalb des ersten postoperativen Jahres wurden bei 8 der 21 Patienten (38,1 %) beschrieben. Zu nennen sind hier vor allem Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis ($n=8$). Bei einem Patienten wurde zusätzlich eine erhöhte Bereitschaft zu

aggressivem Verhalten beobachtet (Abb. 48). Anamnestisch wurde bei 17 von 21 Patienten (81,0%) über medikamenteninduzierte Nebenwirkungen berichtet (Abb. 48). Bei 6 von 21 Patienten (28,6%) kam es zu Komplikationen, die den Schrittmacher oder die Operation betrafen (Abb. 49). Eine detaillierte Aufschlüsselung ist den nachfolgenden Abbildungen zu entnehmen.

In der Konsolidierungsphase¹⁸ begaben sich die Patienten der Gruppe I mit einer Durchschnittsdauer von 27,4 Nächten \pm 16,5 Nächte in stationäre Behandlung (Abb. 50). Eine Übersicht stationärer Nacheinstellungen des Stimulators ist Tabelle 3 zu entnehmen.

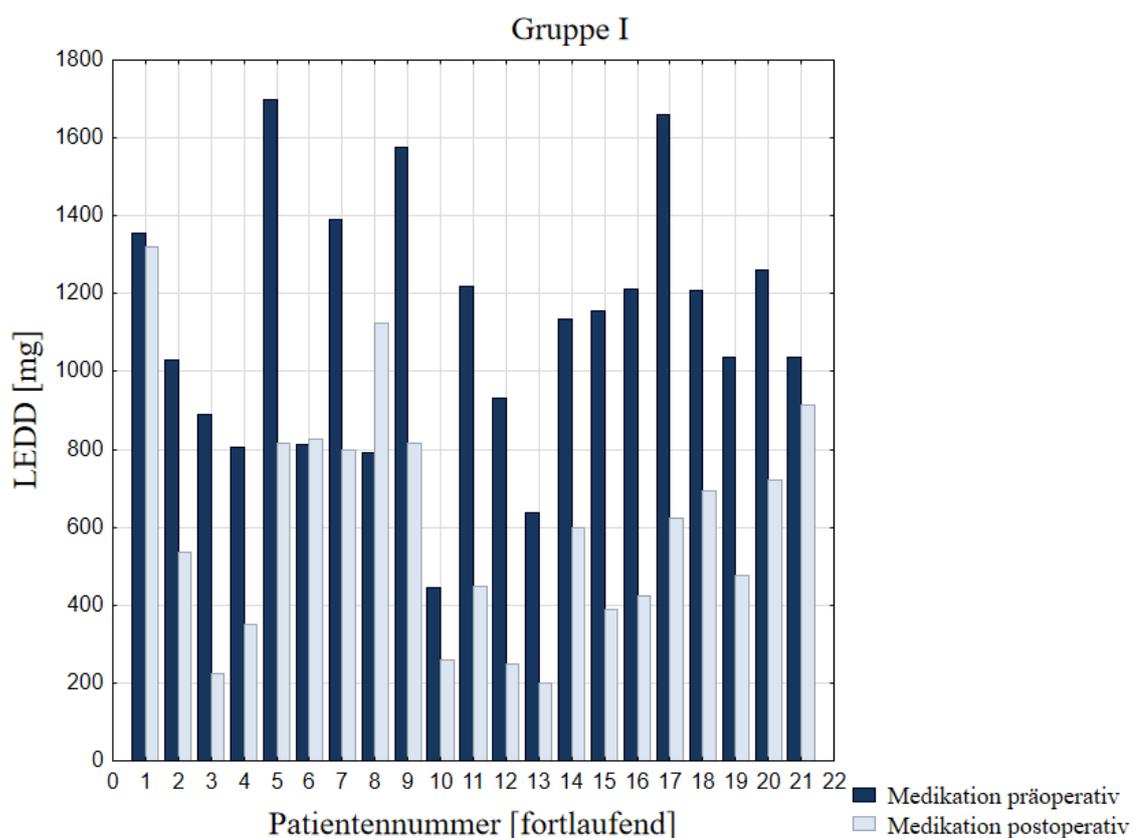


Abbildung 46: Vergleich Medikation präoperativ zu postoperativ in Gruppe I

¹⁸ Siehe Glossar

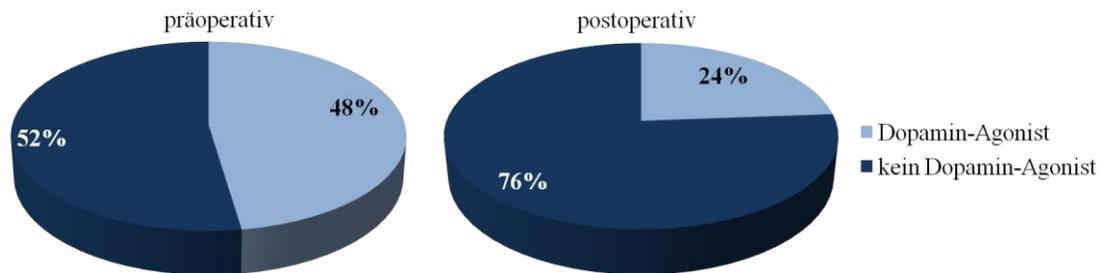


Abbildung 47: Einsatz von Dopamin-Agonisten präoperativ und postoperativ in Gruppe I

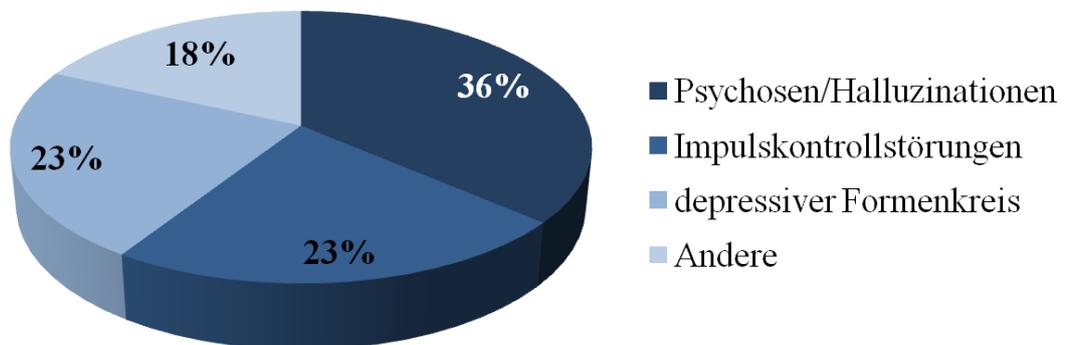


Abbildung 48: Medikamenteninduzierte Nebenwirkungen in Gruppe I

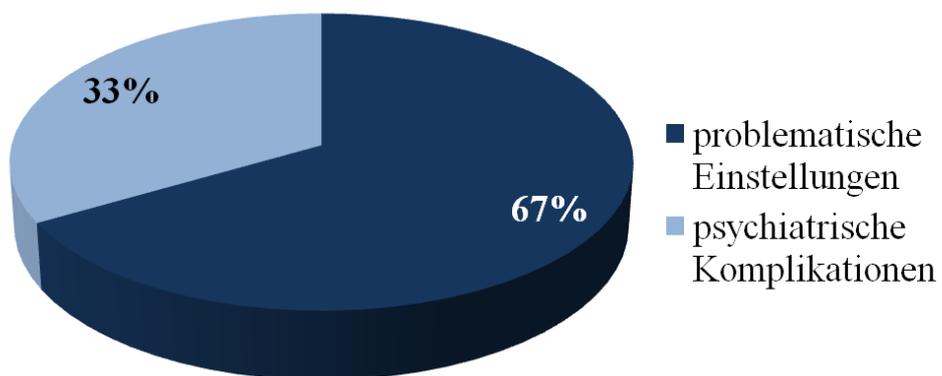


Abbildung 49: Nebenwirkungen OP und Schrittmacher betreffend in Gruppe I

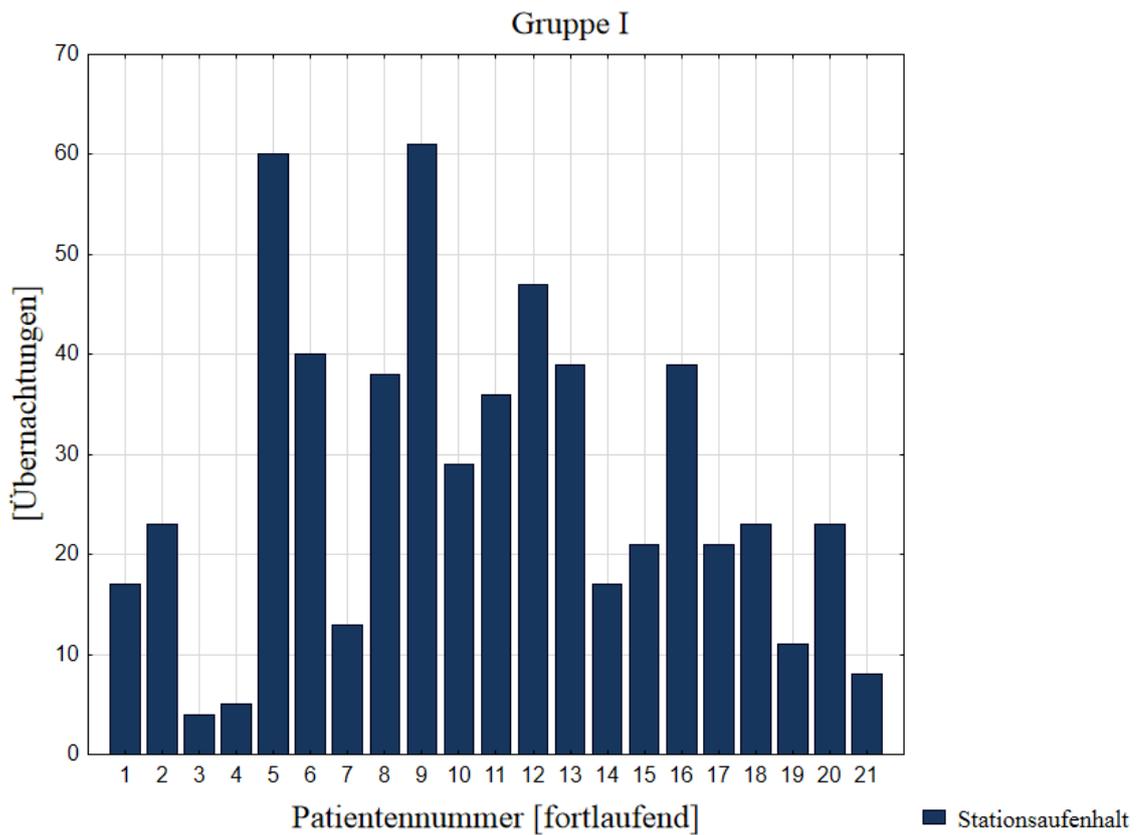


Abbildung 50: Häufigkeit stationärer Übernachtungen in Gruppe I

Tabelle 3: Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen in Gruppe I

Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen	Anzahl der Patienten
0	2
1	13
2	4
3	2

Gruppe II (MER = Makrostimulation einseitig):

In Gruppe II verminderte sich die *LEDD* von $1101,8\text{mg} \pm 710,0\text{mg}$ (präoperativ) auf $625,9\text{mg} \pm 434,1\text{mg}$ (postoperativ) (Abb. 51). Der Einsatz von Dopamin-Agonisten verminderte sich ebenso: Wurden präoperativ 8 von 14 Patienten mit einem Dopamin-Agonisten behandelt, waren es nach der Operation noch 2 Patienten (Abb. 52). Die THS bedingte demnach einen prozentualen *Change* der täglichen *LEDD* von 43,2%. Psychiatrische Komplikationen waren bei 5 der 14 (35,7%) Patienten im ersten Jahr nach der Operation zu eruieren. Bei 4 der 5 Patienten waren die Komplikationen dem depressiven Formenkreis zuzuordnen. Ein weiterer Patient wies eine deutliche Antriebssteigerung auf, welche sich unter anderem mit Unruhe und gereiztem Affektverhalten präsentierte. Anamnestisch konnten in Gruppe II bei 11 Patienten (78,6%) medikamentenbezogene Nebenwirkungen erhoben werden (Abb. 53). Bei 4 Patienten (28,6%) kam es im ersten postoperativen Jahr zu Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit der Operation oder dem Schrittmacher gesehen werden konnten (Abb. 54). Auch hier ist die genaue Aufschlüsselung der nachfolgenden Abbildungen zu entnehmen.

In der Konsolidierungsphase verbrachten die Patienten der Gruppe II im Schnitt $28,4\text{Nächte} \pm 15,3\text{Nächte}$ stationär in einer Klinik (Abb. 55). Die Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen ist in Tabelle 4 dargestellt.

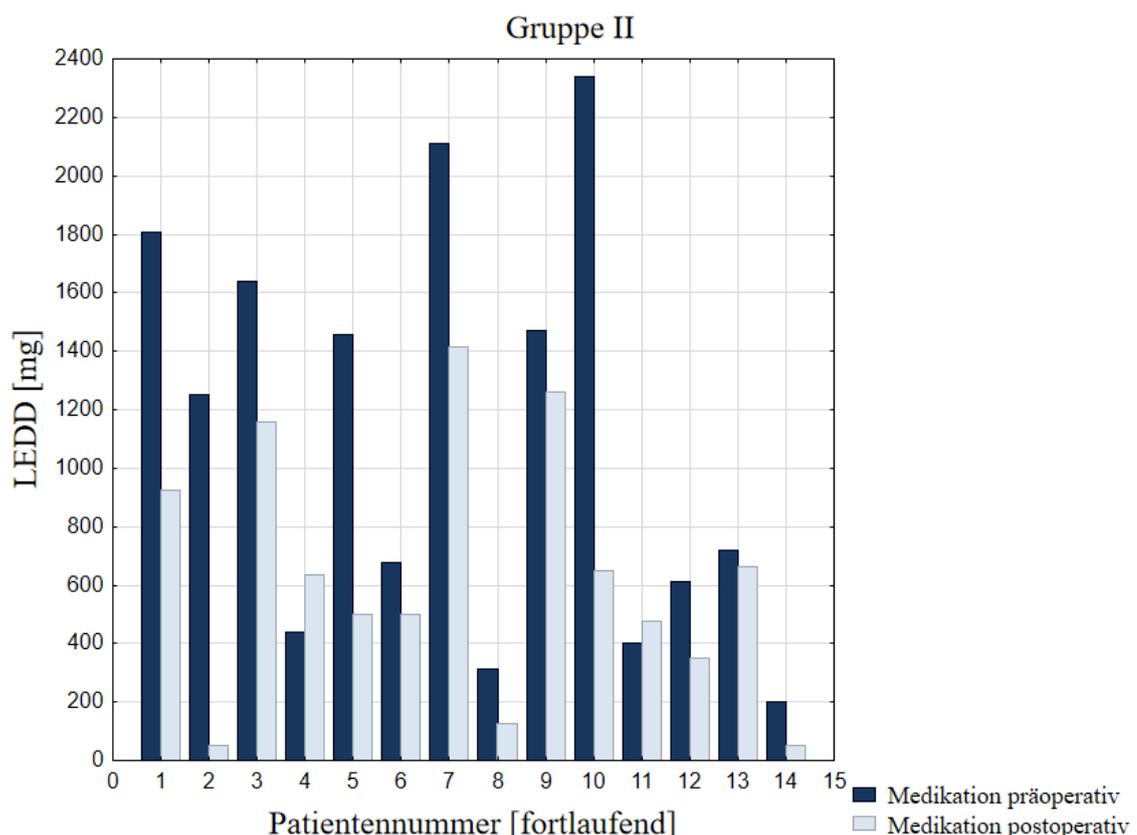


Abbildung 51: Medikation präoperativ und postoperativ in Gruppe II

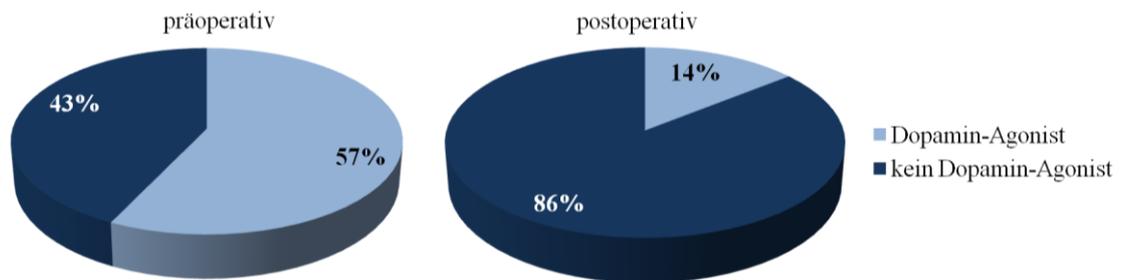


Abbildung 52: Einsatz von Dopamin-Agonisten präoperativ und postoperativ in Gruppe II

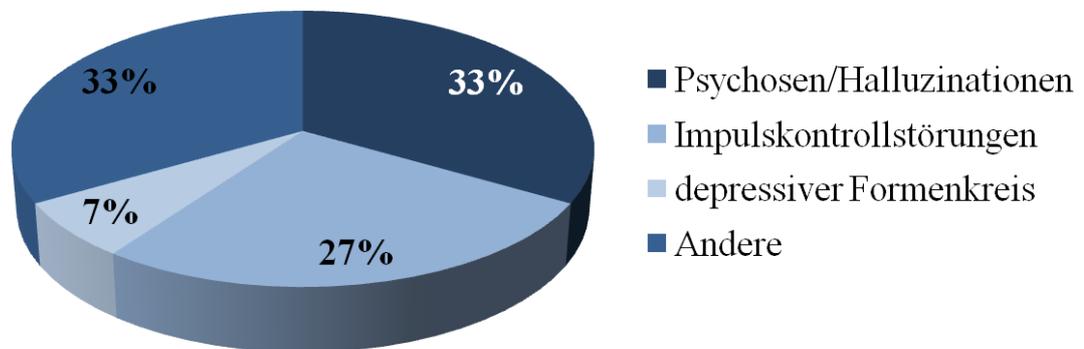


Abbildung 53: Medikamenteninduzierte Nebenwirkungen in Gruppe II

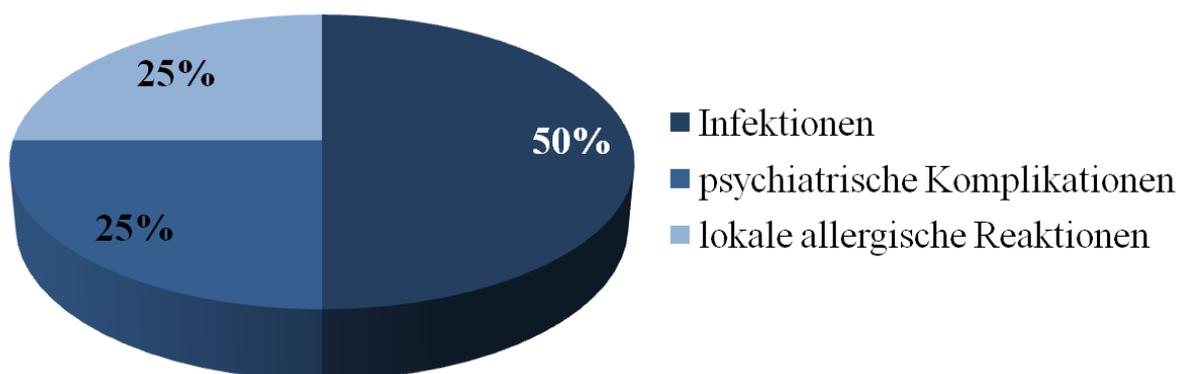


Abbildung 54: Nebenwirkungen OP und Schrittmacher betreffend in Gruppe II

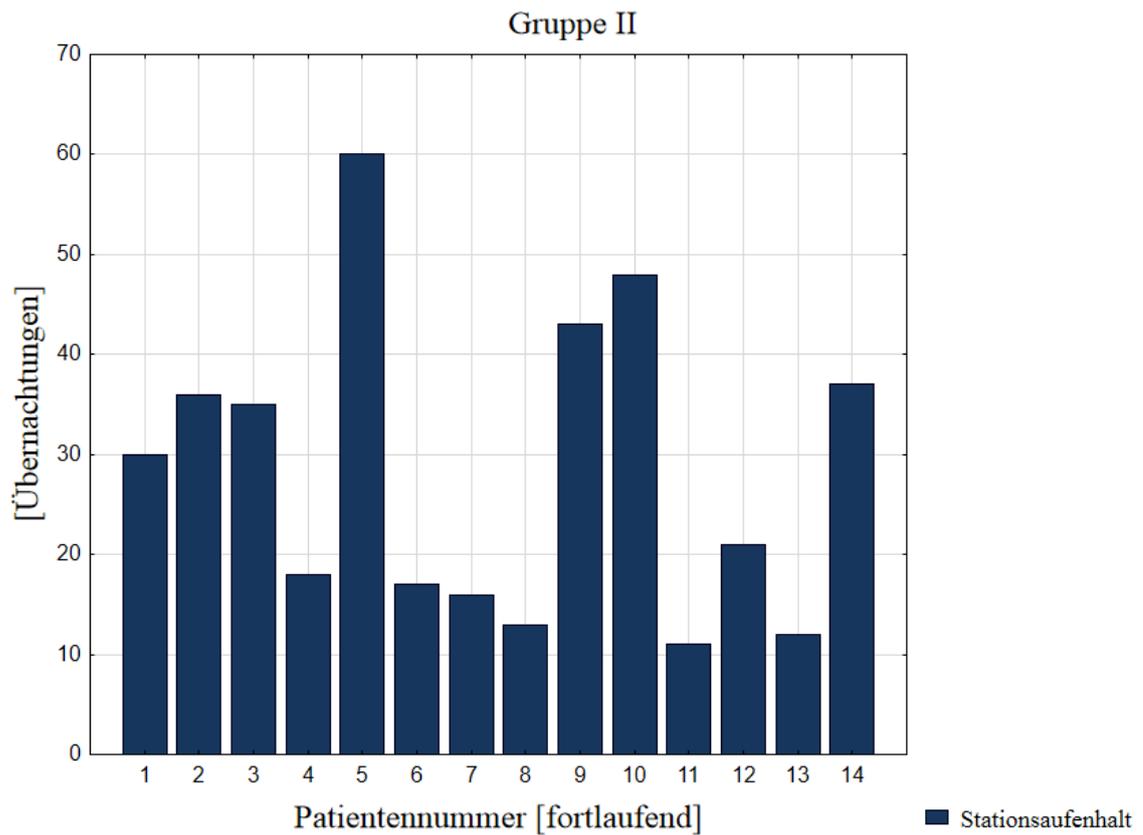


Abbildung 55: Häufigkeit stationärer Übernachtungen in Gruppe II

Tabelle 4: Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen in Gruppe II

Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen	Anzahl der Patienten
0	4
1	4
2	5
3	1

Gruppe III (*MER* ≠ Makrostimulation beidseits):

In Gruppe III verminderte sich die *LEDD* von präoperativ $1077,7\text{ mg} \pm 485,0\text{ mg}$ auf postoperativ $669,8\text{ mg} \pm 435,6\text{ mg}$ (Abb. 56). Dopamin-Agonisten kamen vor der Operation bei 6 der 12 Patienten zum Einsatz. Nach der Operation wurden 7 der 12 Patienten mit einem Dopamin-Agonisten behandelt (Abb. 57). Der prozentuale *Change* der Medikation betrug nach der THS 37,8% bei einer leichten Zunahme des Agonisten-Einsatzes (+8,3%). Psychiatrische Komplikationen, alle aus dem depressiven Formenkreis, konnten bei 4 der 12 Patienten (33,3%) beobachtet werden. Ein Patient zeigte neben der depressiven Symptomatik zusätzlich Halluzinationen und psychotisches Erleben. Bei 5 Patienten (41,6%) wurden medikamentenbezogene Nebenwirkungen beobachtet. Schrittmacher- und OP-bezogene Nebenwirkungen zeigten sich bei 6 von 12 Patienten (50%). Zur Betrachtung der genauen Aufschlüsselung wird auf Tabellen 58 und 59 verwiesen.

Die Patienten der Gruppe III verbrachten im Laufe der Konsolidierungsphase $35,3\text{ Tage} \pm 22,7\text{ Tage}$ stationär in einer Klinik (Abb. 60). Die Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen zeigt Tabelle 5.

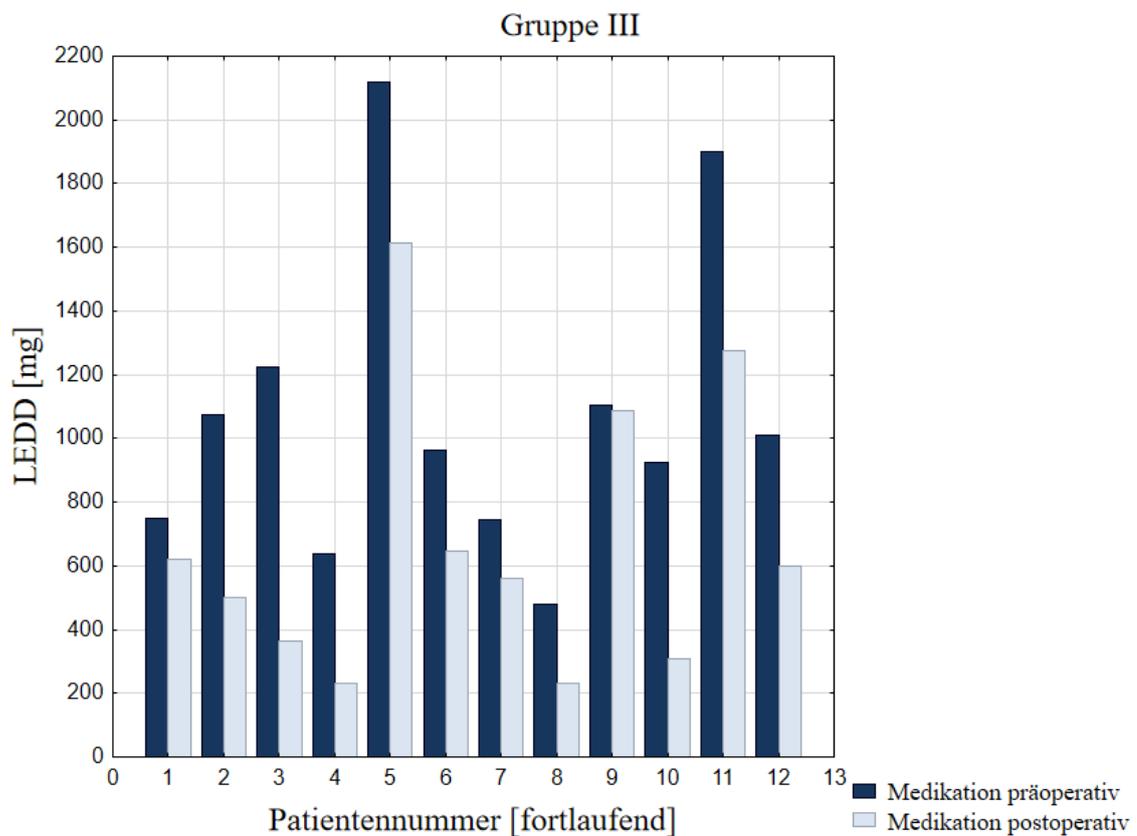


Abbildung 56: Medikation präoperativ und postoperativ in Gruppe III

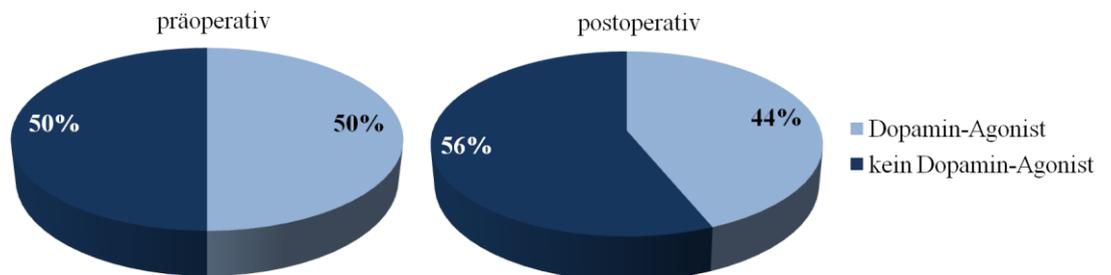


Abbildung 57: Einsatz von Dopamin-Agonisten präoperativ und postoperativ in Gruppe III

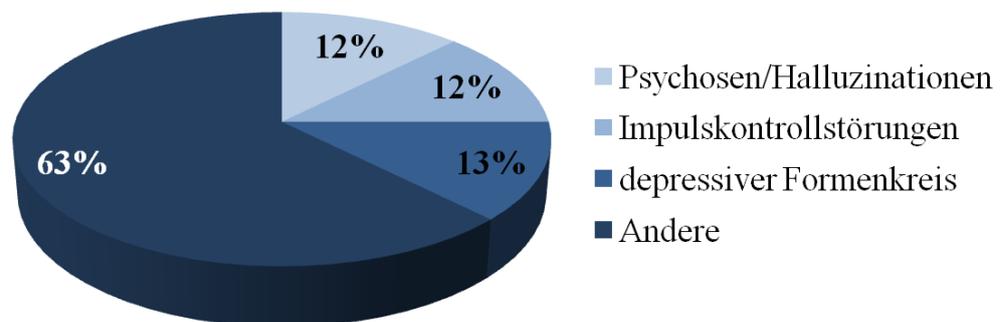


Abbildung 58: Medikamenteninduzierte Nebenwirkungen in Gruppe III

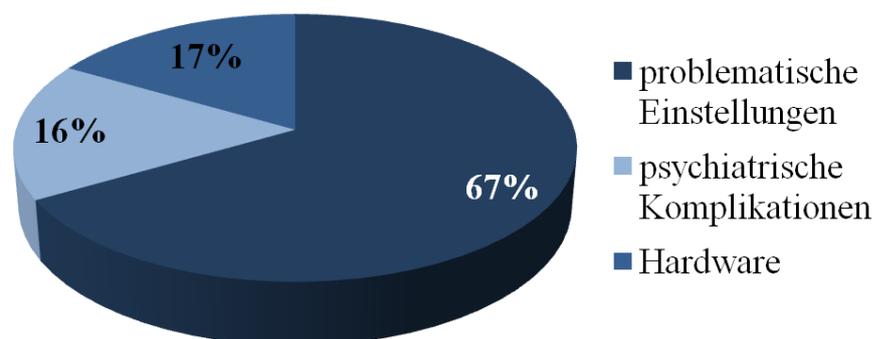


Abbildung 59: Nebenwirkungen OP und Schrittmacher betreffend in Gruppe III

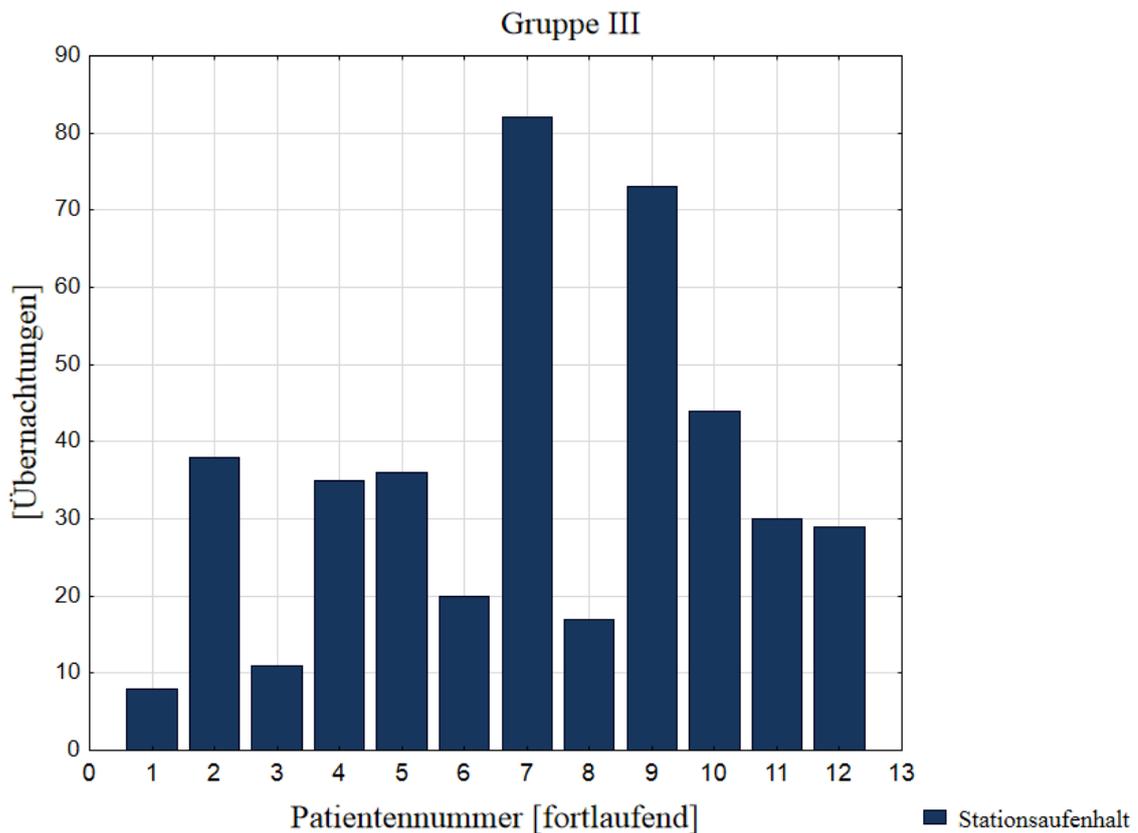


Abbildung 60: Häufigkeit stationärer Übernachtungen in Gruppe III

Tabelle 5: Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen in Gruppe III

Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen	Anzahl der Patienten
0	3
1	2
2	4
3	3

Gruppenvergleich:

Bei Betrachtung der Medikation in den verschiedenen Gruppen lässt sich sowohl für die präoperative *LEDD* als auch für die postoperative *LEDD* kein signifikanter Unterschied beschreiben (*ANOVA* für präoperative *LEDD* in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit: $p=0,98$; *ANOVA* für postoperative *LEDD* in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit: $p=0,9$). Es bleibt

also festzuhalten, dass zwischen der Medikamentenreduktion und der Gruppenzugehörigkeit kein signifikanter Zusammenhang besteht (Abb. 61).

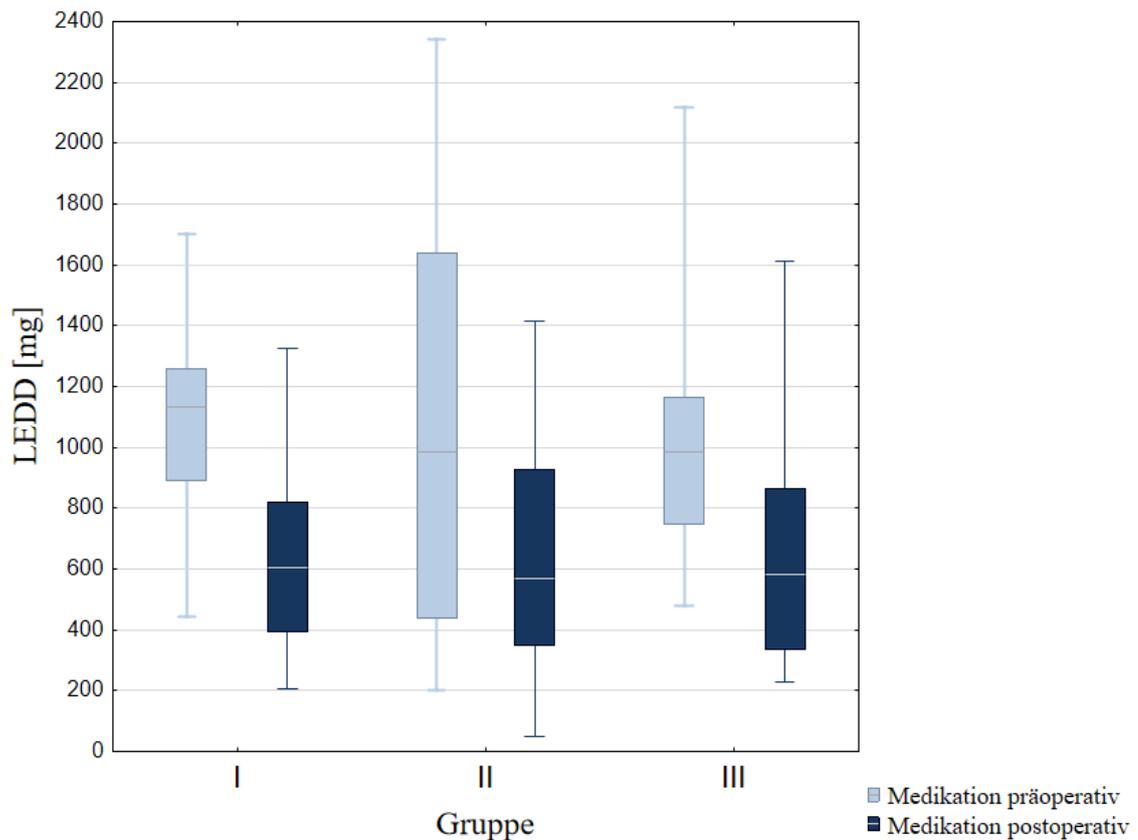


Abbildung 61: Medikation präoperativ und postoperativ im Gruppenvergleich

Betrachtet man den prä- und postoperativen Einsatz von Dopamin-Agonisten, fällt auf, dass in Gruppe I (-28,6%) und II (-42,9%) nach der Operation weniger Dopamin-Agonisten eingesetzt wurden, während sich der Einsatz in Gruppe III postoperativ um 8,3% vermehrte (Abb. 62).

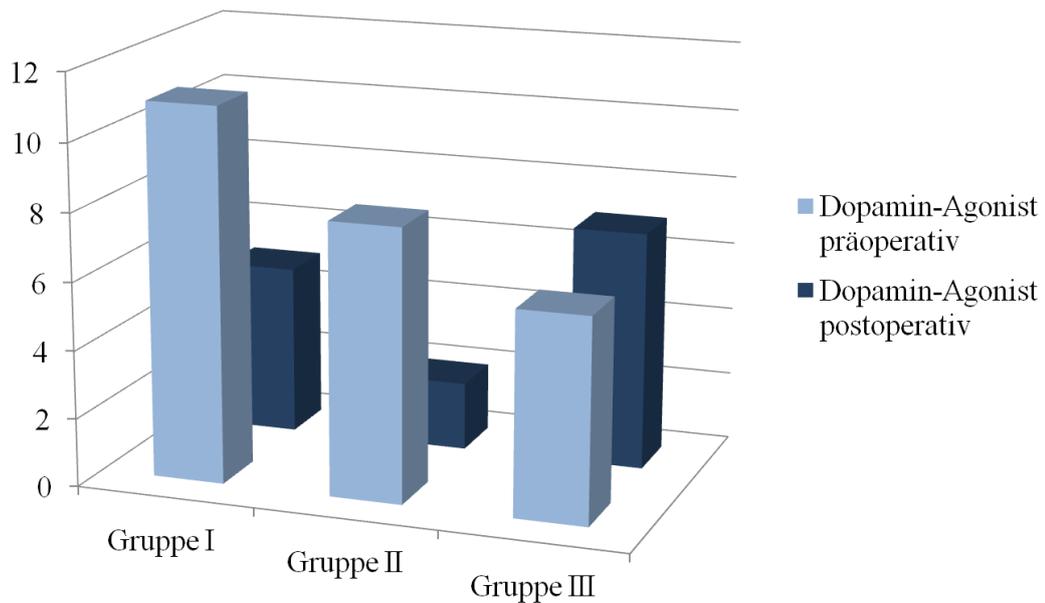


Abbildung 62: Einsatz von Dopamin-Agonisten präoperativ und postoperativ im Gruppenvergleich

Medikamenteninduzierte Nebenwirkungen zeigten sich in Gruppe I (81 %) und II (78,6 %) deutlich häufiger als in Gruppe III (41,6%). Dabei sind die Nebenwirkungen, wie in Abbildung 63 dargestellt, unterschiedlichster Art.

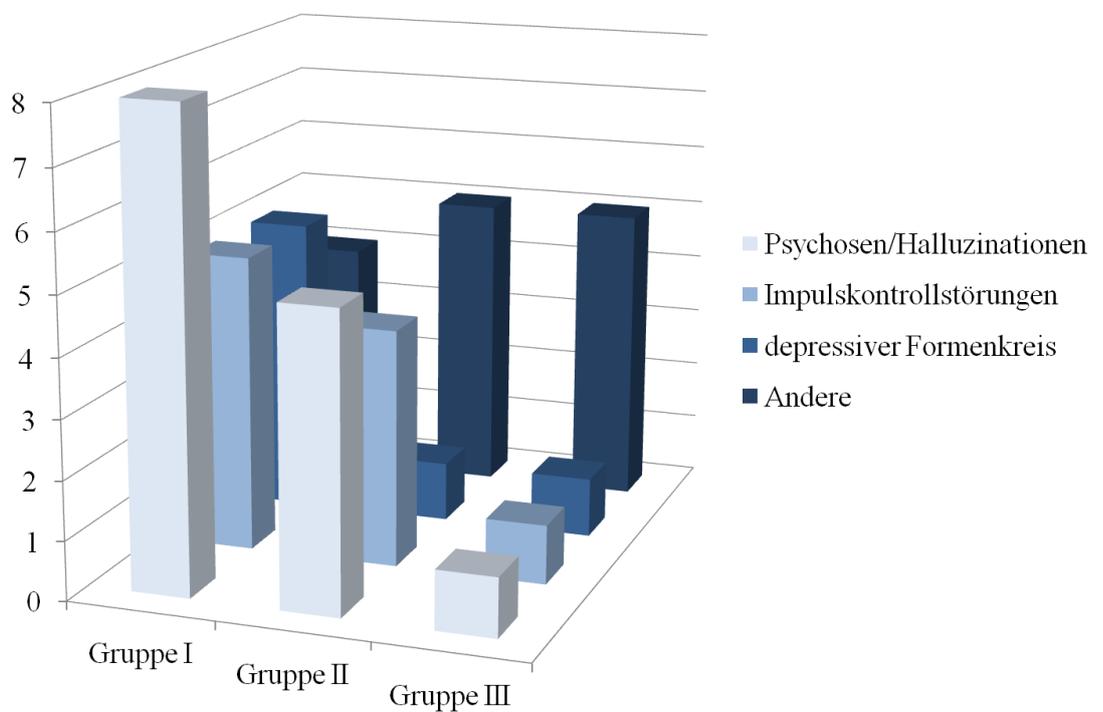


Abbildung 63: Medikamenteninduzierte Nebenwirkungen im Gruppenvergleich

Nebenwirkungen, welche die Operation und den Schrittmacher betreffen, waren in Gruppe I und II jeweils mit 28,6% zu eruieren. In Gruppe III waren diese Nebenwirkungen mit 50% fast doppelt so häufig vertreten. Nebenwirkungen, welche die Operation und den Schrittmacher betreffen, verteilen sich ähnlich der medikamenteninduzierten Nebenwirkungen sehr breit, sodass keine Aussage über einen signifikanten Zusammenhang von Gruppenzugehörigkeit und Art der Nebenwirkung getroffen werden kann (Abb. 64).

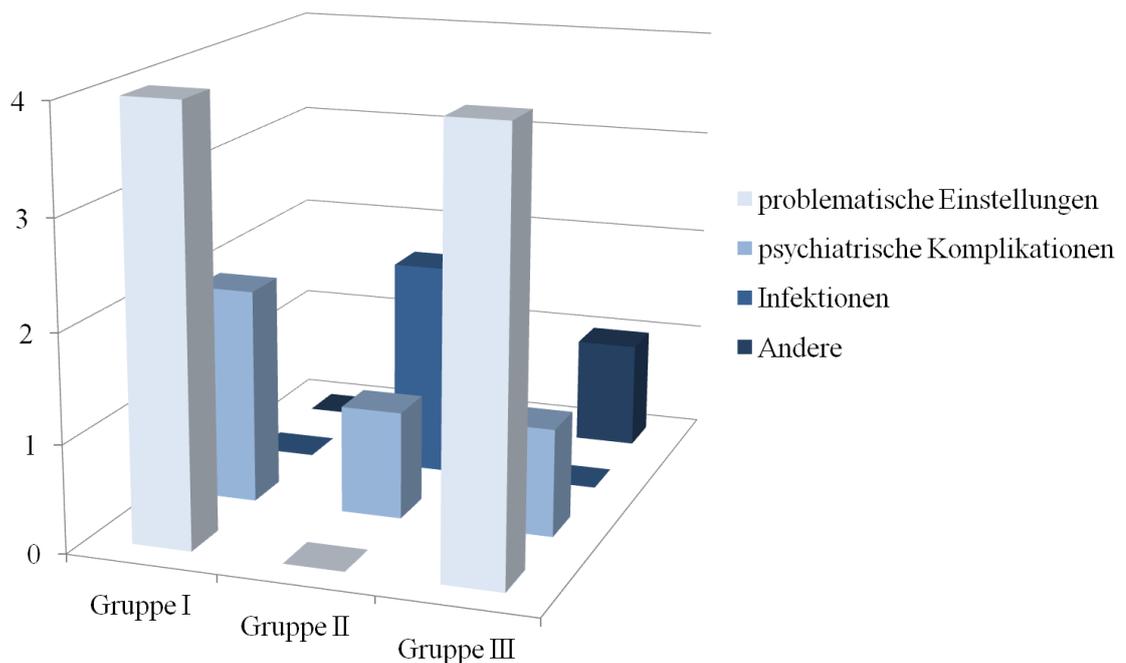


Abbildung 64: Nebenwirkungen OP und Schrittmacher betreffend im Gruppenvergleich

Der Gruppenvergleich in Bezug auf Häufigkeiten stationärer Nächte und Nacheinstellungen liefert für alle drei Gruppen eine ähnliche Verteilung. Es liegt auch hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppenzugehörigkeit und Häufigkeit stationärer Nächte beziehungsweise Nacheinstellungen vor (ANOVA für Häufigkeit stationärer Nächte in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit, $p=0,46$. ANOVA für Häufigkeit der stationären Nacheinstellung in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit: $p=0,57$, Abb. 65 und 66).

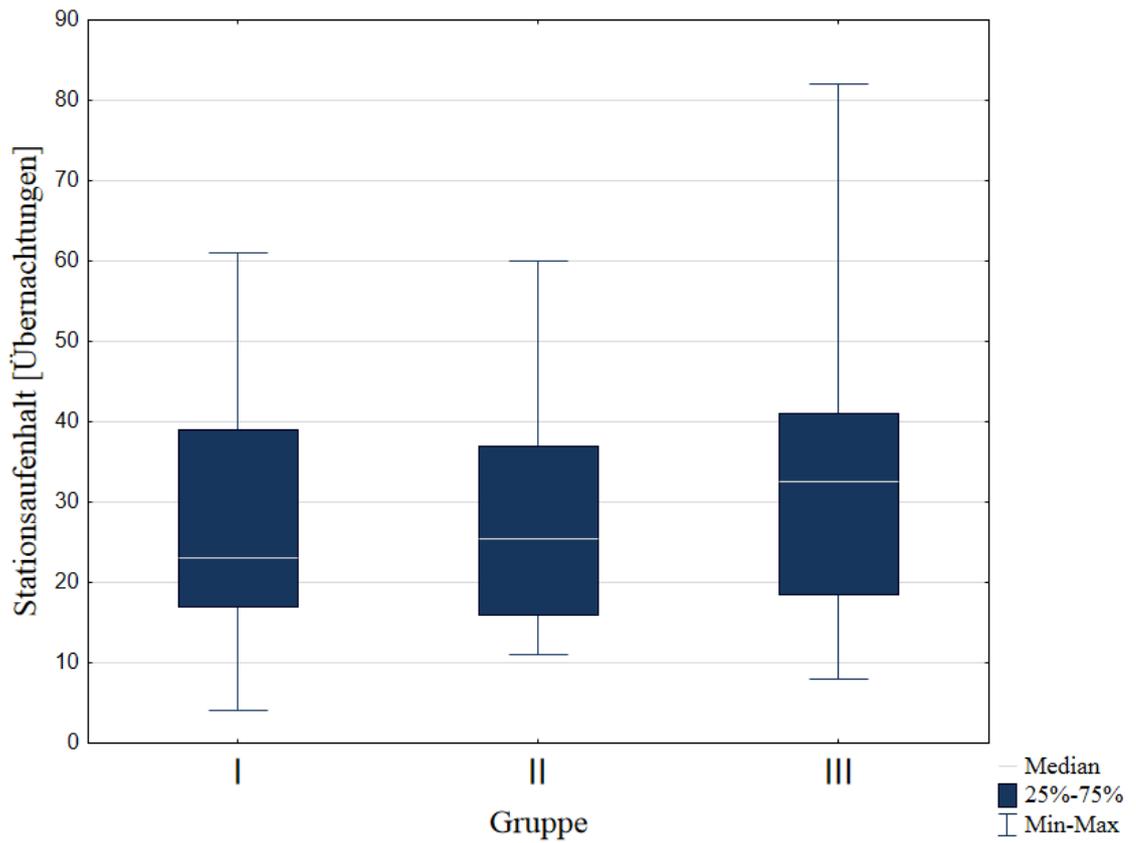


Abbildung 65: Häufigkeit stationärer Übernachtungen im Gruppenvergleich

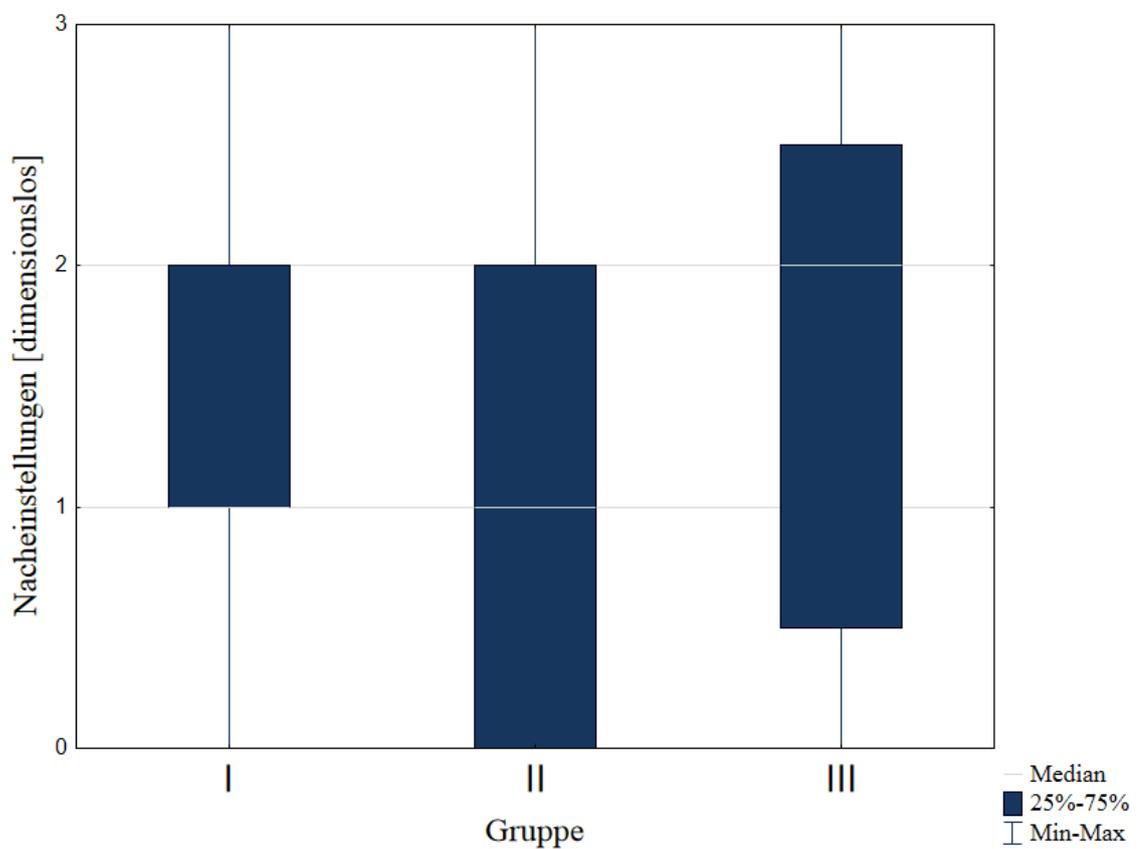


Abbildung 66: Häufigkeit stationärer Nacheinstellungen im Gruppenvergleich

4.3 Lage der Elektrode im stereotaktischen System

Insgesamt wurden an 47 Patienten 94 Elektrodenimplantationen vollzogen. Die genaue Betrachtung der Verteilung bei Implantation liefert 61 Elektroden im zentralen Trajekt (64,9%), 13 Elektroden im anterioren Trajekt (13,8%), 4 Elektroden im posterioren Trajekt (4,3%), 9 Elektroden im medialen Trajekt (9,6%) und 7 Elektroden im lateralen Trajekt (7,4%) (Abb. 67).

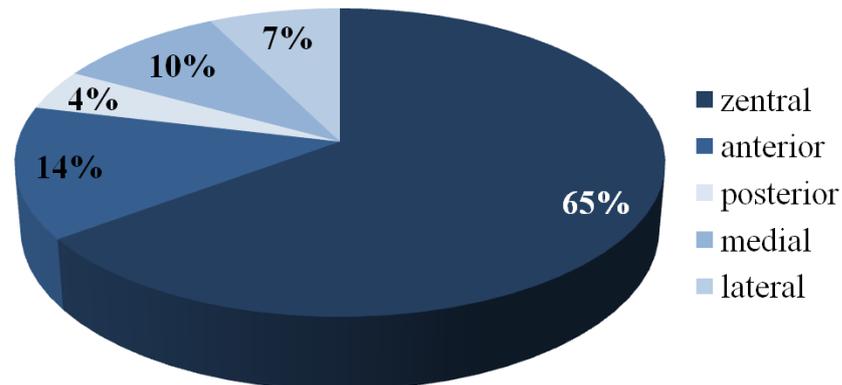


Abbildung 67: Verteilung der Implantatzieipunkte in der Gesamtkohorte

Um beurteilen zu können, ob die implantierte Elektrode tatsächlich in dem Zielpunkt liegt, der durch die Makrostimulation erschlossen wurde, wurde bei 33 von 47 Patienten (70,2%) mit vollständigem Datensatz (Teilkohorte RF) eine Rückfusionierung durchgeführt. Bei den übrigen 14 Patienten war eine Rückfusionierung nicht möglich, da das präoperativ angefertigte CT eine zu große Schichtdicke (< 1 mm) aufwies und daher für eine Rückfusionierung nicht zu verwerten war.

4.3.1 Lage des Implantatzieipunktes

In der Teilkohorte RF verteilt sich nach Makrostimulation die Lage von 66 Implantatzieipunkten auf 44 Elektroden im zentralen Trajekt (66,7%), 10 Elektroden im anterioren Trajekt (15,2%), 3 Elektroden im posterioren Trajekt (4,5%), 5 Elektroden im medialen Trajekt (11,4%) und 4 Elektroden im lateralen Trajekt (6,1%) (Abb. 68). Damit entspricht die Häufigkeitsverteilung annähernd der der Gesamtkohorte.

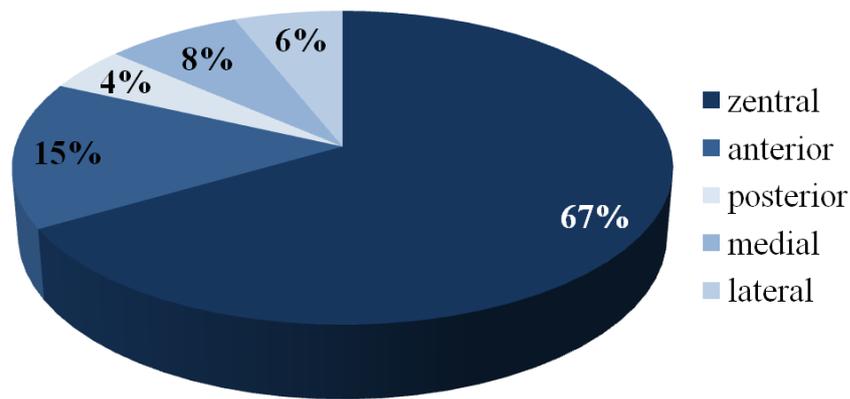


Abbildung 68: Verteilung der Implantatzielpunkte in Teilkohorte RF

4.3.2 Postoperative Elektrodenlage

Die Rückfusionierung liefert für die Teilkohorte RF eine postoperative Lageverteilung von 42 Elektroden im zentralen Trajekt (63,6%), 8 Elektroden im anterioren Trajekt (12,1%), 3 Elektroden im posterioren Trajekt (4,5%), 10 Elektroden im medialen Trajekt (15,2%) und 3 Elektroden im lateralen Trajekt (4,5%) (Abb. 69). Von 66 implantierten Elektroden endet 1 Elektrode annähernd 1 mm oberhalb des anatomisch errechneten Zielpunktes. Die übrigen 65 Elektroden enden direkt auf Höhe des Zielpunktes ($n=5$) oder überragen diesen ($n=60$) um durchschnittlich einige Millimeter ($3,6\text{ mm} \pm 1,4\text{ mm}$) und schließen den Zielpunkt somit ein¹⁹ (Abb. 70).

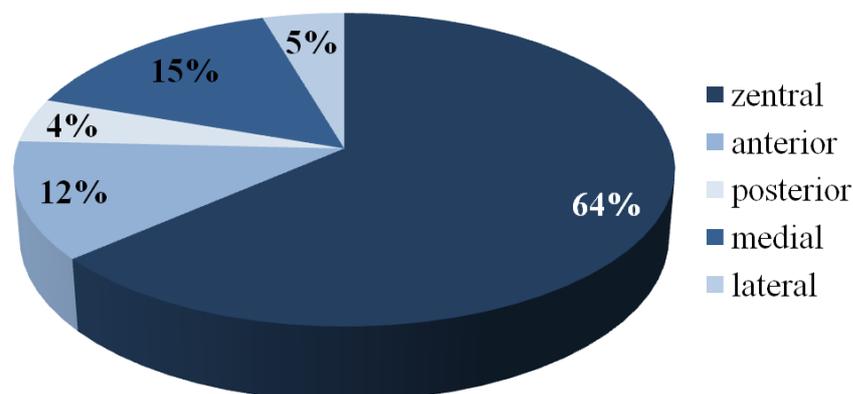


Abbildung 69: Postoperative Elektrodenverteilung in Teilkohorte RF

¹⁹: Der Stromfluss kann in der vierpoligen Elektrode postoperativ variabel eingestellt werden, sodass eine über den Zielpunkt hinausragende Elektrode keinen verfehlten Zielpunkt darstellt.

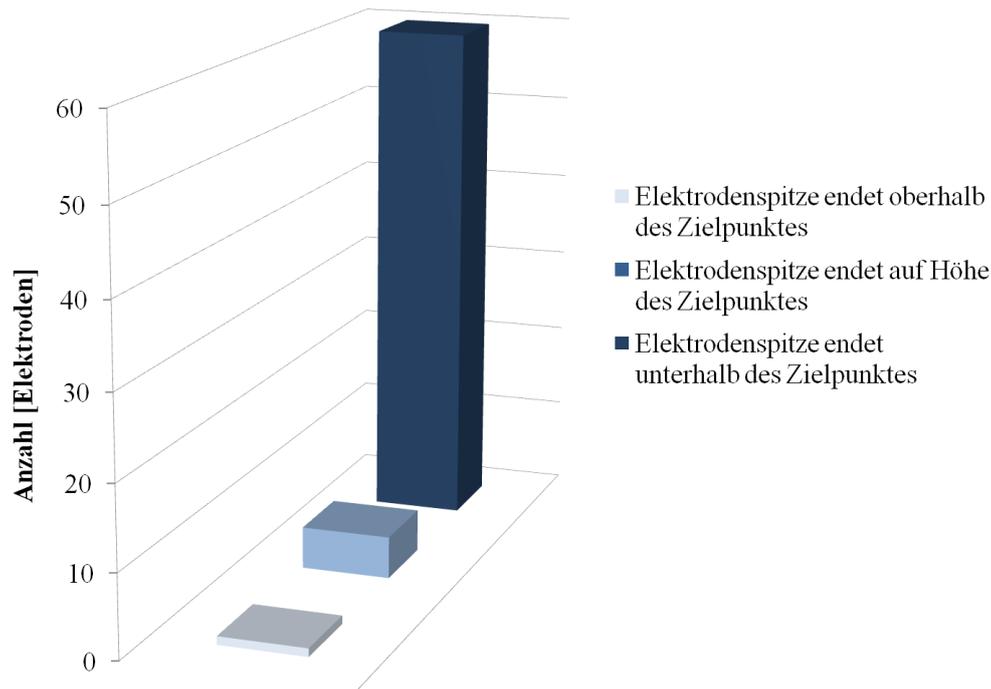


Abbildung 70: Postoperative Lage der Elektrodenspitze in Teilkohorte RF

4.3.3 Vergleich des Implantatzielpunktes mit der postoperativen Elektrodenlage: Hohe Deckungsgleichheit

Der Vergleich zwischen dem Implantatzielpunkt und der postoperativen Elektrodenlage legt dar, dass 56 von 66 Elektroden (84,8%) nach der Operation in ihrem angenommenen Zielpunkt liegen. Im direkten Vergleich der prozentualen Verteilungen fällt auf, dass es mit Ausnahme des posterioren Trajekts (3 Elektroden bei Implantation: 3 Elektroden postoperativ) in allen übrigen Trajekten zu minimalen Abweichungen kommt. So zeigt sich postoperativ, dass das zentrale (44:42), das anteriore (10:8) und das laterale (4:3) Trajekt im Vergleich zum Implantatzielpunkt weniger Elektroden umfassen, während sich im medialen (5:10) Trajekt doppelt so viele Elektroden platzieren wie angenommen. Die Elektroden reduzieren sich damit im zentralen Trajekt um 4,5%, im anterioren Trajekt um 20% und im lateralen Trajekt um 25%, während das mediale Trajekt einen Elektrodenzuwachs von 100% aufzeigt (Abb. 71).

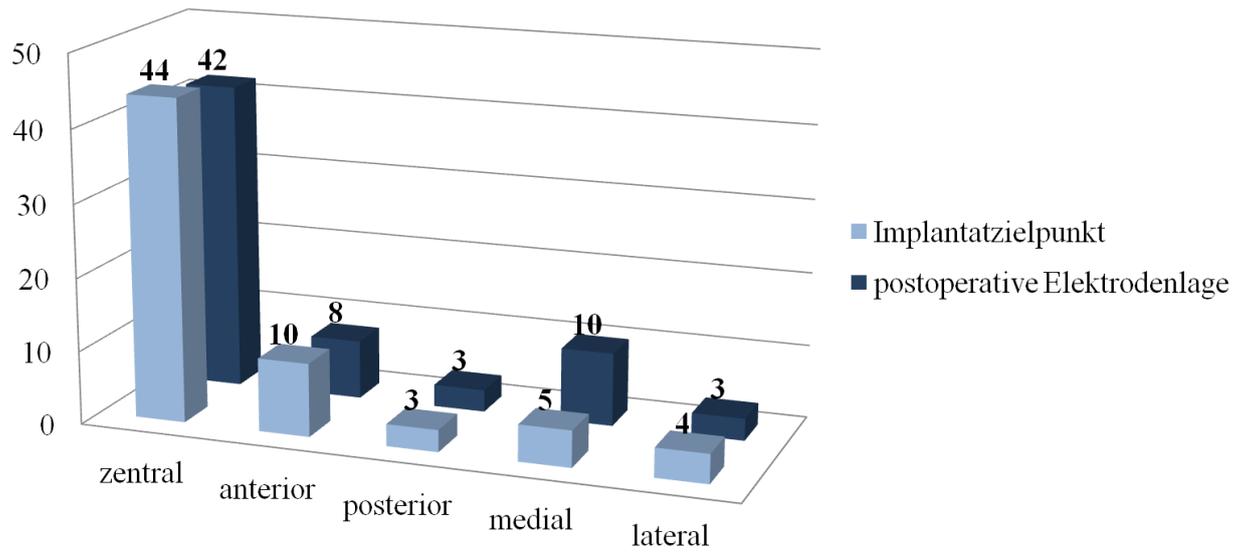


Abbildung 71: Vergleich von Implantatzielpunkt und postoperativer Elektrodenlage in Teilkohorte RF

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1 Die Rolle der Makrostimulation

In der Aufarbeitung der Fragestellung wurde in Zusammenschau der präoperativen, intraoperativen und postoperativen Ergebnisse zunächst aufgezeigt, dass die Makrostimulation in 62 % der Kerne die Position der endgültigen Elektrode modifizierte. Die Tatsache, dass die Makrostimulation eine Änderung erbrachte, lässt primär jedoch noch keine Aussage darüber zu, wie sich dies auf das klinische Ergebnis auswirkt. Diese Aussage ist aber unabdingbar, um die Fragestellung nach der Relevanz der Makrostimulation letztlich beantworten zu können. Daher wurde das *Outcome* im Gruppenvergleich betrachtet: Gruppe I wurden die Patienten zugeteilt, bei denen das *MER* auf beiden Seiten der Makrostimulation entsprach ($MER = \text{Makrostimulation beidseits}$). Gruppe II umfasst die Patienten, bei denen nur auf einer Seite eine Übereinstimmung von *MER* und Makrostimulation vorlag ($MER = \text{Makrostimulation einseitig}$). Gruppe III wurden die Patienten zugeordnet, bei denen es auf beiden Seiten zu einer Differenz von *MER* und Makrostimulation kam ($MER \neq \text{Makrostimulation beidseits}$). Nach Auswertung der Daten bleibt festzuhalten, dass die THS in allen drei Gruppen im motorischen *Outcome* mit einem OP-Index von $1,04 \pm 0,4$ für die Gesamtkohorte zu sehr guten Ergebnissen geführt hat und die Patienten damit einen großen motorischen *Benefit* aus der Operation ziehen konnten. Es zeigten sich neben einer Verbesserung der *UPDRS III* auch eine deutliche Reduktion der *LEDD* sowie mit Ausnahme von Gruppe III (+8,3 %) ein geringerer Einsatz von Medikamenten aus der Gruppe der Dopamin-Agonisten. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen andere Studien, die sich der Frage nach dem Nutzen der THS bei Morbus Parkinson gewidmet haben. Die Autoren Castrioto et al. berichten in einer Zehn-Jahres-*Outcome*-Studie an 18 Patienten von einer Verbesserung der *UPDRS III* um 25,3 % sowie einer Reduktion der *LEDD* um 36,6 % (Castrioto et al. 2011). Gervais-Bernard et al. kommen in ihrer Fünf-Jahres-*Outcome*-Studie an 23 Patienten auf eine Verbesserung der *UPDRS III* um 38 % und einer Reduktion der *LEDD* um 54,4 % (Gervais-Bernard et al. 2009). Eine Publikation um Schuepbach et al. beschreibt in einer *Outcome*-Studie über fünf Jahre an 37 Patienten eine Verbesserung der *UPDRS III* um 73 % sowie eine Reduktion der *LEDD* um 58 % (Schuepbach et al. 2005).

Hervorzuheben ist, dass sich die Gruppen dieser Arbeit untereinander nicht signifikant in ihrem klinischen Ergebnis unterscheiden. Als Parameter wird hierfür vor allem der OP-

Index herangezogen. Auch in der Anzahl der postoperativen Nacheinstellungen und der Häufigkeit stationärer Aufenthalte im ersten postoperativen Jahr sowie den Nebenwirkungen lassen sich unter den Gruppen keine großen Unterschiede ausmachen. Nur Gruppe III (*MER* ≠ Makrostimulation beidseits) fällt im Vergleich zu den Gruppen I (*MER* = Makrostimulation beidseits) und II (*MER* = Makrostimulation einseitig) mit gehäuften operations- und stimulationsassoziierten Nebenwirkungen auf, die statistisch jedoch nicht signifikant sind ($p > 0,05$). Die Beobachtung, dass die verschiedenen Gruppen sich kaum in ihrem Verlauf und postoperativen *Outcome* unterscheiden, ist interessant, denn sie zeigt, dass die Makrostimulation bei einigen Patienten zu einem sehr guten klinischen Ergebnis beigetragen hat und bei diesen Patienten damit als wichtiger Bestandteil der Zielpunktfindung zu sehen ist. Es stellt sich jedoch auch die Frage, ob das Operationsergebnis der Patienten, bei denen die Makrostimulation zu einer Änderung der Zielpunktfindung an einem oder beiden STN geführt hat, ohne die Makrostimulation schlechter ausgefallen wäre. Um diese Frage zu beantworten, bedarf es jedoch weiterführender Untersuchungen. Denkbar wären hier zum Beispiel Studien, in denen mehrere Elektroden (beispielsweise die effektivste der Makrostimulation und die Elektrode mit der längsten STN-typischen Ableitung im *MER*) belassen werden, damit in der postoperativen Einstellungsphase entschieden werden kann, durch welche stimulierte Elektrode der Patient den größten Nutzen zieht. Auf diese Weise könnte auch direkt das klinische *Outcome* der auf verschiedenen Wegen erschlossenen Zielpunkte verglichen werden. Krauss et al. berichten von der Elektrodenimplantation in multiplen Zielpunkten zur Therapie von chronischen Schmerzzuständen und sehen die Vorteile dieses Verfahrens darin, dass auch nach Monaten oder Jahren noch eine Änderung des Stimulationsortes vorgenommen werden kann (Krauss et al. 2009). In der Literatur wurde bisher häufig über den Nutzen des *MER* diskutiert (Alterman und Weisz 2012; Montgomery 2012), es gibt jedoch noch keine Datenlage über den Nutzen der intraoperativen Makrostimulation in Bezug auf das klinische *Outcome*. Fakt ist, dass die Makrostimulation das einzige Verfahren ist, dass die direkte Wirkung der Stimulation auf die krankheitsspezifischen Symptome darzustellen vermag, ob dies aber zwingend notwendig ist, wurde bislang noch nicht ausreichend geklärt. Diese Fragestellung kann nur durch eine randomisierte Studie beantwortet werden. Diese Arbeit liefert Indizien dafür, dass die Makrostimulation in dem umfangreichen THS-Algorithmus derzeit noch nicht wegzudenken ist. Es sollten jedoch weitere Studien folgen, in denen Patienten, die aus medizinischen Gründen (erhöhte Krampfanfälligkeit, starke Angstzustände et cetera) in Vollnarkose operiert werden

mussten, mit Patienten, die sich einer THS nach dem üblichen Schema unterzogen hatten, miteinander in ihrem klinischen Ergebnis verglichen werden.

Die Limitationen dieser Arbeit sind darin zu sehen, dass durch die Unterteilung in verschiedene Gruppen, unterschiedliche Gruppengrößen von relativ geringer Fallzahl erreicht werden. Des Weiteren ist die Studie retrospektiv, unizentrisch und verfügt mit einer *Outcome*-Erhebung nach sechs bis zwölf Monaten im Vergleich zu anderen Studien (Castrियो et al. 2011; Schupbach et al. 2005) über ein eher kurzes *Follow-up*. Die Tatsache, dass das Patientenkollektiv dieser Arbeit mit wenigen Ausnahmen immer von demselben Operateur operiert wurde und die Makrostimulation von demselben Neurologen durchgeführt wurde, spricht für eine hohe Objektivität und schließt Operateurbeziehungsweise untersucherabhängige Variationen aus. Unterschiede, die durch eine verschiedene Operations- oder Untersuchungstechnik hervorgerufen werden, sind damit also nahezu ausgeschlossen.

5.2 Rückfusionierung

In einem Nebenaspekt wurden Planungs-MRT, Rahmen-CT und postoperatives CT übereinander gelagert. So konnte zum einen die Lage der Elektrode im Vergleich zu der durch den Computer konstruierten Planungselektrode überprüft und zum anderen kontrolliert werden, ob angenommener Implantationsort und tatsächlicher Implantationsort wirklich übereinstimmen. Die Rückfusionierung gilt somit als Validierungsverfahren für den operativen Eingriff. Sie konnte aufgrund unvollständiger Datensätze nicht für alle in diese Arbeit eingeflossenen Patienten durchgeführt werden. Daher liegen die Rückfusionierungsdaten für eine Teilkohorte (n=33) der 47 Patienten des Hauptkollektivs vor.

Der Vergleich von Implantationszielpunkt und postoperativer Elektrodenlage erbrachte eine Deckungsgleichheit von 84,8%. Dies kommt einer hohen Übereinstimmung gleich und belegt damit, dass der operative Eingriff einem hohen Standard entspricht. Bei den übrigen 15,2% bleibt die Ursache der mangelnden Deckungsgleichheit der Elektrodenlage zu klären. Vorstellbare Gründe könnten in der Auswertung, der Implantation oder in der Darstellung durch die Bildgebung zu finden sein. In der Literatur finden sich viele Studien, die sich mit der postoperativen Elektrodenlage beschäftigen. So wurde sich auch der Frage gewidmet, ob es sinnvoll ist, hierzu das unmittelbar postoperativ angefertigte CT zu verwenden. Ein Grund, der gegen ein unmittelbar postoperativ angefertigtes CT spricht, ist der sogenannte *Brain Shift*. Damit bezeichnet man die Lage- und Formveränderungen des Gehirns, die durch einen neurochirurgischen Eingriff kurzfristig bedingt werden können.

Durch den *Brain Shift* verlieren angefertigte Bilder an Genauigkeit und führen damit möglicherweise zu einer anderen Elektrodenlage als angenommen. Khan et al. konnten in einer Veröffentlichung zu diesem Thema belegen, dass es postoperativ zu einem *Brain Shift* von bis zu 4 mm kommen kann (Khan et al. 2008). Diese Beobachtung wird gestützt durch eine Studie einer Forschungsgruppe um Kim, in der dargelegt wird, dass sich die Elektrodenposition in einem unmittelbar postoperativ aufgenommenen CT stark von einem sechs Monate postoperativ aufgenommenen CT unterscheidet (Kim et al. 2010). Dennoch gibt es viele Studien, die ein sofort postoperativ angefertigtes CT favorisieren (Coyne et al. 2006; Plaha et al. 2006; McClelland et al. 2005). Ein weiterer Faktor, der die Beurteilung eines CT schwierig macht, sind die magnetischen Eigenschaften der Elektrode und die dadurch entstehenden Artefakte. Martinez-Santesteban et al. sehen neben der magnetischen Eigenschaft auch die Größe, Form und Orientierung der Elektrode zum magnetischen Feld als Einflussfaktoren auf die Bildgebung an (Martinez-Santesteban et al. 2007). Ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden sollte der Unterschied zwischen MRT und CT. So konnten Lee et al. an 61 Patienten, bei denen nach einer bilateralen THS des STN sowohl ein CT als auch ein MRT angefertigt worden war, zeigen, dass sich MRT und CT in ihrer Genauigkeit stark unterscheiden. Durch das MRT wurden solch starke magnetisch bedingte Artefakte verursacht, dass es schwer war, die genaue Elektrodenlage zu bestimmen (Lee et al. 2010).

Die Limitationen in Bezug auf die Rückfusionierung sind darin zu sehen, dass nicht für die gesamte in die Arbeit eingeflossene Kohorte eine Rückfusionierung durchgeführt werden konnte und die Fallzahl in dieser Gruppe dadurch geringer ist. Hätte eine Rückfusionierung für alle Patienten durchgeführt werden können, so hätte sich daraus die Möglichkeit ergeben, die Lage der Elektrode und gegebenenfalls die Lage des aktiven Pols in Bezug zu dem patientenspezifischen *Outcome* zu setzen. Ein weiterer kritischer Punkt könnte darin gesehen werden, dass es bei der Auswertung keine einheitliche Rasterung für die Lagebestimmung der postoperativen Elektrode gab. Positiv sei erwähnt, dass die Auswertungen alle von derselben Person vorgenommen wurden und dass für alle rückfusionierten Patienten der gleiche Datensatz vorgelegen hat. Ein weiteres Objektivitätskriterium ist, dass die Rückfusionierung der Bilder immer mit derselben Software durchgeführt wurde.

5.3 Ausblick

Die Tatsache, dass die Makrostimulation bei einem Großteil der Patienten, nicht jedoch bei allen zu einer Veränderung des Stimulationspunktes führte, lässt die Aussage zu, dass es einem kleinen Teil der Patienten möglich gewesen wäre, sich den Strapazen einer Operation bei vollem Bewusstsein zu entziehen und stattdessen in Vollnarkose operiert zu werden. Des Weiteren würde die Möglichkeit, gute Ergebnisse in Vollnarkose zu erzielen, Patienten die Türen zu einer THS öffnen, die aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung zum aktuellen Zeitpunkt nicht operabel sind. Zu nennen sind hier Patienten mit schweren *OFF*-Zuständen oder schwerer Dystonie. Auch Angsterkrankungen können eine Gefahr für den reibungslosen Ablauf der Operation darstellen und eine uneingeschränkte Kooperation des Patienten schwierig machen. Für die Zukunft stellt sich also die Frage, welche Indikatoren es bereits präoperativ ermöglichen, diejenigen Patienten zu selektieren, die von einer intraoperativen Makrostimulation profitieren. Denkbar wäre beispielsweise ein Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht oder Krankheitsverlauf. Nur eine randomisierte Studie kann diese Frage beantworten.

6. Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus subthalamicus (STN) stellt eine effektive Behandlungsmethode in der symptomatischen Behandlung des Morbus Parkinson dar. Die Indikationsstellung muss streng und in dafür spezialisierten Zentren erfolgen. Nach heutigem Erkenntnisstand bedarf es allgemein drei Säulen zur optimalen Zielpunktfindung: (1) präoperativ: die Festlegung des anatomischen Zielpunktes mittels Bildgebung und Stereotaxie, (2) intraoperativ: die Präzisierung der Zielpunktfindung durch Zuhilfenahme von (a) *Microelectrode Recording (MER)* und (b) Makrostimulation, (3) postoperativ: die Modifizierung der Einstellung durch gezielte Ansteuerung der verschiedenen Elektrodenpole. Die Makrostimulation gilt als wichtiger Prognosefaktor der Stimulationswirkung auf die motorische Zielsymptomatik und wird intraoperativ am wachen Patienten durchgeführt. Eine Wachkraniotomie stellt jedoch eine große physische und psychische Belastung für den Patienten dar.

Das zentrale Anliegen dieser Arbeit war es daher einen Beitrag zur Frage der Notwendigkeit der intraoperativen Makrostimulation zu leisten. Weiterhin wurde untersucht, inwieweit mit stereotaktisch-bildgebenden Verfahren und *MER* der optimale Zielpunkt detektiert werden kann. Ein Nebenaspekt der Arbeit ist die Rückfusionierung, welche als Validierungsverfahren des chirurgischen Eingriffs zu sehen ist. Bei der Rückfusionierung werden präoperatives Planungs-MRT und stereotaktisches Rahmen-CT mit dem postoperativem CT, auf dem die implantierten Elektroden zu sehen sind, übereinander gelagert, um nachzuvollziehen, ob die Elektrode tatsächlich im angenommenen Trajekt liegt.

Zur Beantwortung obiger Fragestellungen wurde an einem Patientenkollektiv von 47 Patienten, die zwischen März 2009 und August 2013 an der Universitätsmedizin Göttingen eine THS erhielten, untersucht, wie oft die Makrostimulation intraoperativ zu einer Veränderung des Zielpunktes geführt hat. Anschließend wurden die 47 Patienten in verschiedene Gruppen (Gruppe I: *MER*=Makrostimulation in beiden STN, Gruppe II: *MER*=Makrostimulation in einem STN, Gruppe III: *MER*≠Makrostimulation in beiden STN) unterteilt und in ihrem klinischen Ergebnis verglichen. Die Ergebnisse wurden mit Erfassung der motorischen Symptome (*United Parkinson's Disease Rating Scale III/UPDRS III*) sowie des OP-Index gemessen. Weiterhin wurde die Medikamentendosis, als *Levodopa Equivalent Daily dose (LEDD)* und der Einsatz von Dopamin-Agonisten

betrachtet. Als Zielkriterien wurden auch die Häufigkeiten stationärer Nächte sowie stationärer Nacheinstellungen in der *Follow-up*-Periode erfasst. Für die Untersuchungen zur Rückfusionierung wurde in Abhängigkeit der Vollständigkeit aller Daten eine Untergruppe von 33 Patienten des Hauptkollektivs herangezogen.

Nach Auswertung der Daten bleibt festzuhalten, dass die THS in allen drei Gruppen in den motorischen Symptomen mit einem OP-Index von $1,04 \pm 0,4$ (optimaler Wert 1) zu sehr guten Ergebnissen geführt hat und die Patienten damit einen großen motorischen Gewinn aus der Operation ziehen konnten. Es zeigten sich neben einer Verbesserung der *UPDRS III* auch eine deutliche Reduktion der *LEDD* sowie mit Ausnahme von Gruppe III (*MER* ≠ Makrostimulation in beiden STN/+8,3%) ein geringerer Einsatz von Medikamenten aus der Gruppe der Dopamin-Agonisten. Es wurde des Weiteren gezeigt, dass sich die verschiedenen Gruppen statistisch nicht signifikant in ihren motorischen Ergebnissen unterscheiden ($p > 0,05$). Die Rückfusionierung erbrachte im Vergleich von Implantationszielpunkt und postoperativer Elektrodenlage eine Deckungsgleichheit von 84,8%. Diese hohe Übereinstimmung (56 von 66 Elektroden in ihrem angenommenen Trajekt) belegt, dass der operative Eingriff einem hohen Standard entspricht.

Schlussfolgernd bleibt festzuhalten, dass die Makrostimulation bei einem Teil der Patienten (Gruppe II: *MER* = Makrostimulation in einem STN, Gruppe III: *MER* ≠ Makrostimulation in beiden STN) dazu beigetragen hat, ein sehr gutes klinisches Ergebnis zu erzielen. Es stellt sich jedoch die Frage, ob das Operationsergebnis dieser Patienten ohne die Makrostimulation schlechter ausgefallen wäre. Aktuell ist die Makrostimulation in Hinblick auf die vorliegenden Ergebnisse noch nicht aus dem komplizierten Algorithmus der THS wegzudenken. Für die Zukunft muss geklärt werden, ob es Indikatoren gibt, die es präoperativ ermöglichen, die Patienten zu selektieren, bei denen die intraoperative Makrostimulation keine Änderung des stereotaktisch-bildgebenden und durch das *MER* erschlossenen Zielpunktes, bedingt. So könnte wenigstens ein kleiner Teil der Patienten in Allgemeinanästhesie operiert werden und sich dadurch dem Stress einer Wachkraniotomie entziehen. Um diese Frage zu beantworten, bedarf es jedoch randomisierter Studien.

7. Anhang

A.1 UPDRS III

A.1.1 Motorische Untersuchung

- **Sprache:**

0: Normal

1: Leichte Abnahme von Ausdruck. Diktion und/oder Volumen

2: Monoton, verwaschen, aber verständlich, mäßig behindert

3: Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen

4: Unverständlich

- **Gesichtsausdruck:**

0: Normal

1: Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales „Pokergesicht“ sein

2: Leichte aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes

3: Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet

4: Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um ca. 7 mm auseinander

- **Ruhetremor:**

0: Keiner

1: Leicht und selten vorhanden

2: Geringe Amplitude persistierend oder mäßige Amplitude aber nur intermittierend

3: Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

4: Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

- **Aktions- und Haltetremor:**

0: Fehlt

1: Leicht; bei Bewegung vorhanden

2: Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden

3: Mäßige Amplitude, sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung

4: Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend

- **Rigidität**

0: Fehlt

1: Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen

- 2: Leicht bis mäßig
- 3: Ausgeprägt, voller Bewegungsumfang bleibt jedoch erhalten
- 4: Stark; Schwierigkeiten beim Ausfüllen aller Bewegungen

- **Fingerklopfen:**

- 0: Normal
- 1: Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2: Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3: Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4: Kann die Aufgabe kaum ausführen

- **Handbewegungen:**

- 0: Normal
- 1: Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2: Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3: Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4: Kann die Aufgabe kaum ausführen

- **Rasch wechselnde Bewegungen der Hände:**

- 0: Normal
- 1: Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2: Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3: Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4: Kann die Aufgabe kaum ausführen

- **Agilität der Beine:**

- 0: Normal
- 1: Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
- 2: Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
- 3: Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
- 4: Kann die Aufgabe kaum ausführen

- **Aufstehen vom Stuhl:**

0: Normal

1: Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen

2: Stößt sich an den Armlehnen hoch

3: Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen

4: Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

- **Haltung:**

0: Normal aufrecht

1: Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein

2: Mäßig vorgebeugte Haltung, eindeutig abnorm; kann leicht zu einer Seite geneigt sein

3: Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein

4: Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung

- **Gang:**

0: Normal

1: Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion

2: Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion

3: Starke Gehstörung, benötigt Hilfe

4: Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe

- **Haltungsstabilität:**

0: Normal

1: Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus

2: Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde

3: Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren

4: Kann nicht ohne Unterstützung stehen

- **Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers:**

0: Keine

1: Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein; möglicherweise herabgesetzte Amplitude

2: Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind, alternativ auch herabgesetzte Amplitude

3: Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

4: Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

A.2 Hoehn & Yahr-Score

Stadium 0: Keine Anzeichen der Erkrankung

Stadium 1: Einseitige Erkrankung

Stadium 1.5: Einseitige Erkrankung und Beteiligung der Körperachse

Stadium 2: Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung

Stadium 2.5: Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest

Stadium 3: Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung - es besteht eine leichte Haltungsinstabilität, der Patient ist aber körperlich noch unabhängig

Stadium 4: Starke Behinderung - der Patient kann aber noch ohne Hilfe laufen oder stehen

Stadium 5: Der Patient ist ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

A.3 Mini-Mental-Status-Test

- Welches Jahr haben wir?
- Welche Jahreszeit ist jetzt?
- Der wievielte des Monats ist heute?
- Welchen Wochentag haben wir heute?
- Welcher Monat ist jetzt?
- In welchem Land sind wir?
- In welchem Bundesland sind wir?
- In welcher Ortschaft sind wir?
- Auf welchem Stockwerk befinden wir uns?
- Wo sind wir hier?
- 3 Wörter nachsprechen und merken!
- Rückwärts zählen: 100-1 und so weiter
- Welche 3 Wörter haben Sie vorhin nachgesprochen?
- Bleistift zeigen – Was ist das?
- Armbanduhr zeigen – Was ist das?
- Bitte nachsprechen „Bitte keine wenn und aber“!
- Nehmen Sie das Blatt Papier in die rechte Hand! Falten Sie es in der Mitte und lassen Sie es auf den Boden fallen!
- Lesen Sie dies laut vor und führen Sie es aus! („Augen schließen“)
- Schreiben Sie einen vollständigen Satz!
- Zeichnen Sie diese Figur ab! (Nach Vorlage)

A.4 Beck Depression Inventory**A**

- Ich bin nicht traurig.
- Ich bin traurig.
- Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- Ich fühle mich nicht als Versager.
- Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- Ich habe keine Schuldgefühle.
- Ich habe häufig Schuldgefühle.
- Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- Ich habe nicht das Gefühl, bestraft zu sein.
- Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- Ich erwarte, bestraft zu werden.
- Ich habe das Gefühl, bestraft zu gehören.

G

- Ich bin von mir nicht enttäuscht.
- Ich bin von mir enttäuscht.

- Ich finde mich fürchterlich.
- Ich hasse mich.

H

- Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als andere.
- Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- Ich mache mir Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.

J

- Ich weine nicht öfter als früher.
- Ich weine jetzt mehr als früher.
- Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

- Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- Ich fühle mich dauernd gereizt.
- Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- Ich bin so entschlossen wie immer.
- Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter auf als früher.
- Es fällt mir schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.

- Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- Ich habe das Gefühl, dass in meinem Aussehen Veränderungen eintreten.
- Ich finde mich hässlich.

O

- Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- Ich schlafe so gut wie sonst.
- Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- Ich wache 1-2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- Ich ermüde schneller als früher.
- Fast alles ermüdet mich.
- Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- Mein Appetit hat stark nachgelassen.
- Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
 - Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
 - Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
 - Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.
- Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: ja nein

T

- Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
 - Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
-
- Ich mache mir große Sorgen über gesundheitliche Probleme, so dass es mir schwerfällt, an

etwas anderes zu denken.

- Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- Ich habe in letzter Zeit keine Veränderungen meines Interesses an Sex bemerkt.
- Ich interessiere mich jetzt weniger für Sex als früher.
- Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex als früher.
- Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

A.5 NMSQuest

1. Dribbling of saliva during the daytime?
2. Loss or change in your ability to taste or smell?
3. Difficulty swallowing food or drink or problems with choking?
4. Vomiting or feelings of sickness (nausea)?
5. Constipation (less than three bowel movements a week) or having to strain to pass a stool?
6. Bowel (faecal) incontinence?
7. Feeling that your bowel emptying is incomplete after having been to the toilet?
8. A sense of urgency to pass urine makes you rush to the toilet?
9. Getting up regularly at night to pass urine?
10. Unexplained pains (not due to known conditions such as arthritis)?
11. Unexplained change in weight (not due to change in diet)?
12. Problems remembering things that have happened recently or forgetting to do things?
13. Loss of interest in what is happening around you or in doing things?
14. Seeing or hearing things that you know or are told are not there?
15. Difficulty concentrating or staying focused?
16. Feeling sad, 'low' or 'blue'?
17. Feeling anxious, frightened or panicky?
18. Feeling less interested in sex or more interested in sex?
19. Finding it difficult to have sex when you try?
20. Feeling light-headed, dizzy or weak standing from sitting or lying?
21. Falling?
22. Finding it difficult to stay awake during activities such as working, driving or eating?
23. Difficulty getting to sleep at night or staying asleep at night?
24. Intense, vivid or frightening dreams?
25. Talking or moving about in your sleep, as if you are 'acting out' a dream?
26. Unpleasant sensations in your legs at night or while resting, and a feeling that you need to move?
27. Swelling of the legs?
28. Excessive sweating?
29. Double vision?
30. Believing things are happening to you that other people say are not?

A. 6 PDQ-39

(Never/Occasionally/Sometimes/Often/Always)

1. Had difficulty doing the leisure activities which you would like to do?
2. Had difficulty looking after your home, e.g. DIY, housework, cooking?
3. Had difficulty carrying bags of shopping?
4. Had problems walking half a mile?
5. Had problems walking 100 yards?
6. Had problems getting around the house as easily as you would like?
7. Had difficulty getting around in public?
8. Needed someone else to accompany you when you went out?
9. Felt frightened or worried about falling over in public?
10. Been confined to the house more than you would like?
11. Had difficulty washing yourself?
12. Had difficulty dressing yourself?
13. Had problems doing up your shoe laces?
14. Had problems writing clearly?
15. Had difficulty cutting up your food?
16. Had difficulty holding a drink without spilling it?
17. Felt depressed?
18. Felt isolated and lonely?
19. Felt weepy or tearful?
20. Felt angry or bitter?
21. Felt anxious?
22. Felt worried about your future?
23. Felt you had to conceal your Parkinson's from people?
24. Avoided situations which involve eating or drinking in public?
25. Felt embarrassed in public due to having Parkinson's disease?
26. Felt worried by other people's reaction to you?
27. Had problems with your close personal relationships?
28. Lacked support in the ways you need from your spouse or partner (If you do not have a spouse or partner tick here)
29. Lacked support in the ways you need from your family or close friends?
30. Unexpectedly fallen asleep during the day?
31. Had problems with your concentration, e.g. when reading or watching TV?
32. Felt your memory was bad?

-
33. Had distressing dreams or hallucinations?
 34. Had difficulty with your speech?
 35. Felt unable to communicate with people properly
 36. Felt ignored by people?
 37. Had painful muscle cramps or spasms?
 38. Had aches and pains in your joints or body?
 39. Felt unpleasantly hot or cold?

A.7 Beispiel eines MER-Protokolles

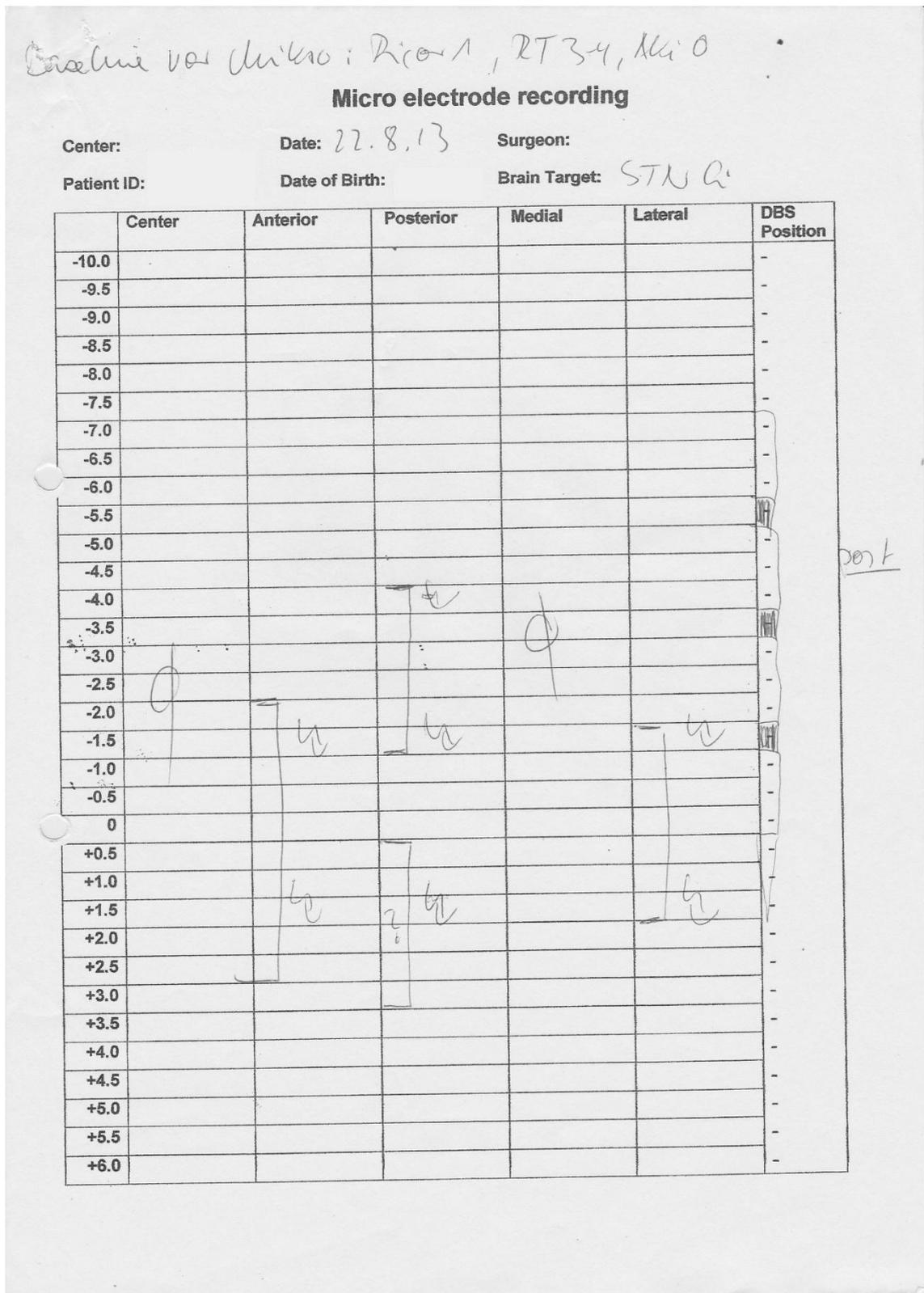


Abbildung A.7.1: MER-Protokoll links

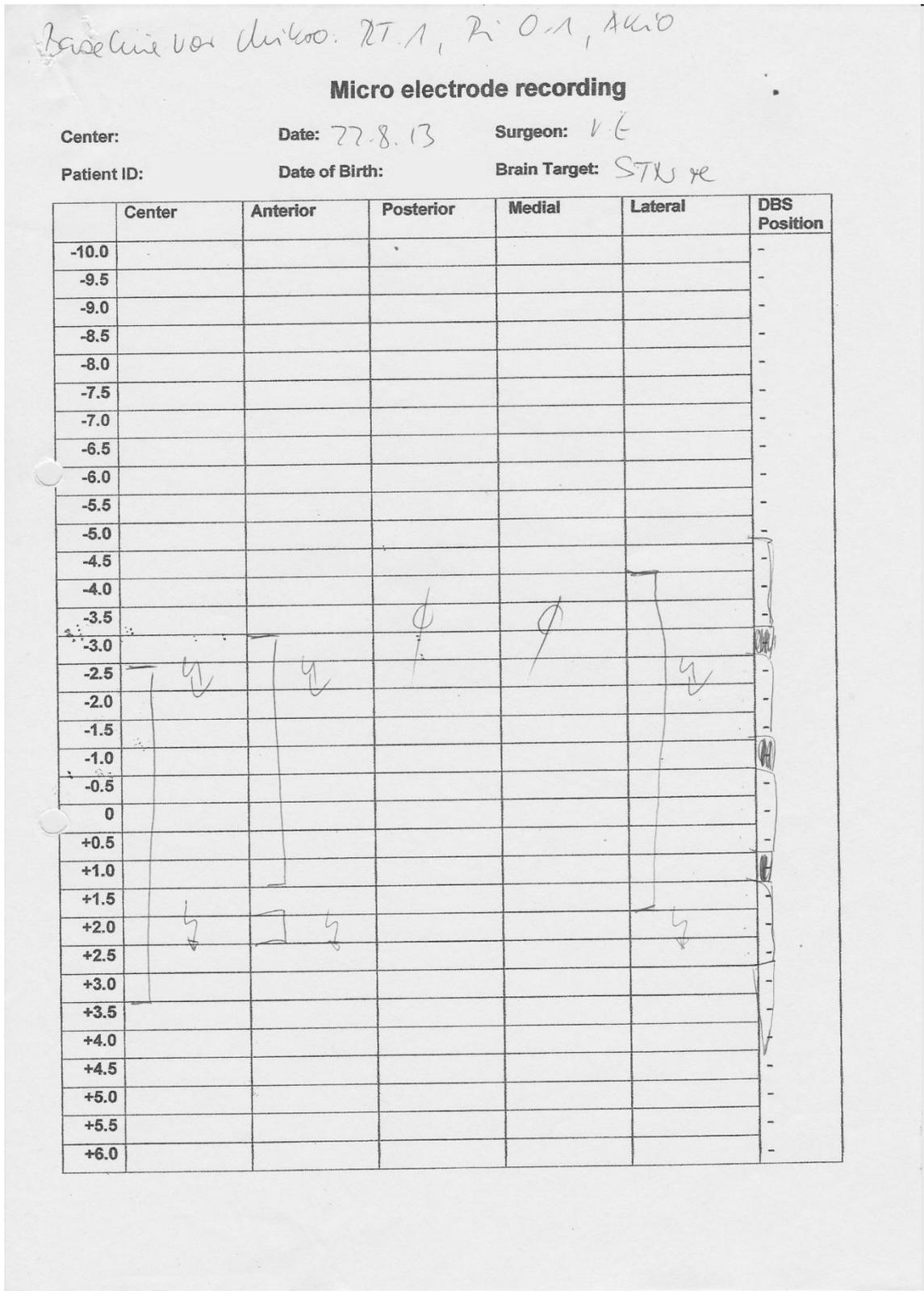


Abbildung A.7.2: MER-Protokoll rechts

A.8 Beispiel eines Makrostimulationsprotokolles

Rigos 0, Akin 0, RT 3-4

Baseline von Makro

Macro Stimulation:
 Center: _____ Date: 22.8.13
 Patient ID: _____ Date of birth: _____
 Brain Target: STN *A* Side: *A*

Symptom code: R = Rigidity
 T = Tremor
 A = Akinesia

Symptom score: 0 = Baseline
 + = 25% improved
 ++ = 50% improved
 +++ = 75% improved
 ++++ = symptom gone

Position	Stim Ampl. (mA)	Stim Freq. (Hz)	Stim PW (uS)	Effect on Symptoms	Side effects
Aut. -1.5	1				
	2				
	3			RT +	
	4				Schwindelgefühl
Lat. -1.5	1				
	2			RT ++	
+1.5	1				
	2			RT ++	
+1.5	1				
	2			RT ++	KD re Hand
+1.5	1.5			∅	Add. L. Arm
	1.5				
-1.5	1				
	1.6			RT +++	} Schwindel ⁴
	2.0			RT +++	
-4.	2.0			RT +++	ohne NW toleriert

Abbildung A.8.1: Makrostimulationsprotokoll links

8. Glossar

Akinese	hochgradige Bewegungsarmut aufgrund einer extrapyramidalmotorischen Fehlfunktion.
Ataxie	Störung der Bewegungskoordination und Haltungsinnervation, die sich in unkontrollierten und überschüssigen Bewegungen äußert.
Automerge	automatische, computergesteuerte Übereinanderlagerung des prä- und postoperativen Bildmaterials.
Diadochokinese	schnell aufeinanderfolgende, antagonistische Bewegungen (beispielsweise Pro- und Supination der Hand).
Dysarthrie	Sammelbegriff für verschiedene Störungen des Sprechens verursacht durch erworbene Hirnschädigungen bzw. Schädigungen der Hirn- oder peripheren Gesichtsnerven.
Fingertapping	neurologisches Verfahren zur Untersuchung der Feinmotorik: Der Patient führt in raschen Bewegungen, wiederholt Zeigefinger und Daumen zusammen und auseinander (Pinzettengriff).
(Hemi-)Ballismus	Erkrankung, die durch eine Schädigung des Nucleus subthalamicus hervorgerufen wird und sich durch plötzliche, unwillkürliche Schleuderbewegungen der Arme und Beine oder des Schulter- und Beckengürtels auszeichnet. Ist nur eine Körperhälfte betroffen, spricht man von Hemiballismus.
Hypophonie	leise, unbetonte Sprache, welche durch eine Bradykinese (Bewegungsverlangsamung) verursacht wird.
„Klavierspielen“	neurologisches Verfahren zur Untersuchung der Feinmotorik: Der Patient ahmt Fingerbewegungen wie beim Klavierspielen nach.
Konsolidierungsphase	hier definiert als Zeitspanne zwischen Operation und <i>Follow-up</i> -Aufenthalt
MPTP	Das Nervengift MPTP führt im Tiermodell einen anhaltenden parkinsonoiden Zustand herbei, der dem IPS des Menschen ähnelt.
Parästhesien	unangenehme, manchmal schmerzhaft Körperempfindungen mit Kribbeln, Taubheit, Einschlafen der Glieder, Kälte- und Wahrnehmungsstörungen.
Pointmerge	computergesteuerte Übereinanderlagerung des prä- und postoperativen Bildmaterials, welche manuell vorgegebene Referenzpunkte mit einbezieht.

- Rigor** Erhöhung des Muskeltonus, die durch gleichzeitige Aktivierung von Muskeln (Agonisten) und ihren Antagonisten zustande kommt.
- Setzeffekt** In den ersten Wochen nach der Operation kommt es häufig zu einem sogenannten Setzeffekt. Dieser stellt einen natürlichen Anpassungsprozess an die ins Gehirn eingebrachten Elektroden dar und kann einen zusätzlichen positiven Einfluss auf die motorische Zielsymptomatik haben. Da dieser Einfluss nach einiger Zeit jedoch nachlässt, müssen die Schrittmachereinstellungen im Verlauf häufig angepasst werden.
- Tremor** unwillkürliches, sich rhythmisch wiederholendes Zusammenziehen einander entgegengesetzter Muskelgruppen.

9. Literaturverzeichnis

- Aebischer P, Goddard M (1991):** *Treating Parkinson's disease with lesions of the subthalamic nucleus.* Science 252(5002), 133-134
- Alterman RL, Weisz D (2012):** *Microelectrode Recording During Deep Brain Stimulation and Ablative Procedures.* Mov Disord 27(11), 1347-9
- Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR (1991):** *Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate.* Mov Disord 6(4), 288-292
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J (1987):** *Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease.* Appl Neurophysiol 50(1-6), 344-6
- Benabid AL, Benazzouz A, Pollak P (2002):** *Mechanism of deep brain stimulation.* Mov Disord 17(3), 73-74
- Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B (1993):** *Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys.* Eur J Neurosci 5(4), 382-389
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR (1990):** *Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus.* Science 249(4975), 1436-1438
- Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C (2001):** *High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons.* J Neurophysiol 85(4), 1351-1356
- Camalier CR, Konrad PE, Gill CE, Kao C, Remple MR, Nasr HM, Davis TL, Hedera P, Phibbs FT, Molinari AL (2014):** *Methods for Surgical Targeting of the STN in Early-Stage Parkinson's Disease.* Front Neurol 5(25), eCollection 2014.
- Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E (2011):** *Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation.* Arch Neurol 68(12), 1550-6
- Castro FJ, Pollo C, Meuli R, Maeder P, Cuisenaire O, Cuadra MB, Villemure JG, Thiran JP (2006):** *A cross validation study of deep brain stimulation targeting: from experts to atlas-based, segmentation based and automatic registration algorithms.* IEEE Trans Med Imaging 25(11), 1440-50
- Coyne T, Silburn P, Cook R, Silberstein P, Mellick G, Sinclair F, Fracchia G, Wasson D, Stanwell P (2006):** *Rapid subthalamic nucleus deep brain stimulation lead placement utilising CT/MRI fusion, microelectrode recording and test stimulation.* Acta Neurochir Suppl 99, 49-50

- Das K, Benzil DL, Rovit RL, Murali R, Couldwell WT (1998):** *Irving S. Cooper (1922-1985): a pioneer in functional neurosurgery.* J Neurosurg 89(5), 865-73
- DGN-Leitlinie 2012 über Parkinson-Syndrome-Diagnostik und Therapie.**
<http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2346-11-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie>; Zugriff am 25.10.2015
- Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE, Rodriguez-Oroz MC, Tamma F, Tröster AI, Vitek JL (2006a):** *Deep brain stimulation: postoperative issues.* Mov Disord 21(14), 219-37
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deuschländer A, Dillmann U, Eisner W; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section (2006b):** *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease.* N Engl J Med 355(9), 896-908
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A (2007):** *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030.* Neurology 68(5), 384-6
- Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM (2000):** *Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus.* J Neurophysiol 84(1), 570-574
- Ehringer H, Hornykiewicz O (1960):** *Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system.* Klin Wochenschr 38, 1236-9
- Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A (2010):** *Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants.* Brain 133(9), 2664-76
- Fearnley JM, Lees AJ (1991):** *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity.* Brain 114(5), 2283-301
- Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, Broussolle E, Thobois S (2009):** *Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up.* J Neurol 256(2), 225-33
- Gomez Arevalo G, Jorge R, Garcia S, Scipioni O, Gershanik O (1997):** *Clinical and pharmacological differences in early- versus late-onset Parkinson's disease.* Mov Disord 12(3), 277-84
- Guehl D, Cuny E, Benazzouz A, Rougier A, Tison F, Machado S, Grabot D, Cross C, Bioulac B, Burbaud P (2006):** *Side-effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: clinical evolution and predictive factors.* Eur J Neurol 13(9), 963-71
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992):** *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases.* JNNP 55, 181-184

- Kaase M:** *Untersuchung zur Pathogenese des Morbus Parkinson: Toxische Wirkung von Salsolinol, Dopamin, Harman und Norhaman auf eine dopaminerge Zelllinie.* Med. Diss. Bochum **2003**
- Khan MF, Mewes K, Gross RE, Skrinjar O (2008):** *Assessment of brain shift related to deep brain stimulation surgery.* Stereotact Funct Neurosurg 86(1), 44-53
- Kim YH, Kim HJ, Kim C, Kim DG, Jeon BS, Paek SH (2010):** *Comparison of electrode location between immediate postoperative day and 6 months after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation.* Acta Neurochir (Wien) 152(12), 2037-45
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G (2006):** *Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes.* Mov Disord 21(14), 290-304
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF (2003):** *Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease.* N Engl J Med 349(20), 1925-1934
- Krauss JK, Volkmann J (Hrsg):** *Tiefe Hirnstimulation.* 1. Auflage; Steinkopff Verlag, Darmstadt **2004**
- Krauss JK, Hertel F, Timmermann L (2009):** *Advances in Operative Techniques: Recent Controversies and Important New Information for the Neurologist.* Akt Neurol 36, 41-46
- Lee JY, Kim JW, Lee JY, Lim YH, Kim C, Kim DG, Jeon BS, Paek SH (2010):** *Is MRI a reliable tool to locate the electrode after deep brain stimulation surgery? Comparison study of CT and MRI for the localization of electrodes after DBS.* Acta Neurochir (Wien) 152(12), 2029-36
- Leitlinie** Parkinson-Syndrome s. DGN-Leitlinie 2012
- Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, Lees AJ, O'Sullivan DJ, Peppard RF, Rodriguez JP (2009):** *Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punning after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease.* J Clin Neurosci 16(9), 1148-52
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL (1995):** *Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation.* Lancet 345(8942), 91-95
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL (1998):** *Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease.* N Engl J Med 339(16), 1105-1111
- Lutz M (2007):** *Parkinson-Ablauf auf funktioneller Ebene,* unter: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Parkinson_-_Ablauf_auf_funktioneller_Ebene.jpg; Zugriff am 25.10.2015

- Martinez-Santesteban FM, Swanson SD, Noll DC, Anderson DJ (2007):** *Magnetic field perturbation of neural recording and stimulating microelectrodes.* Phys Med Biol 52(8), 2073-88
- Mattis S** in: *Mental status examination for organic mental syndromes in the elderly patient*; hrsg von Bellak L und Karasu TE. *Geriatric psychiatry.* Grune and Stratton, New York **1976**, S. 77-121
- McClelland S 3rd, Ford B, Senatus PB, Winfield LM, Du YE, Pullman SL, Yu Q, Frucht SJ, McKhann GM 2nd, Goodman RR (2005):** *Subthalamic stimulation for Parkinson disease: determination of electrode location necessary for clinical efficacy.* Neurosurg Focus 19(5)
- McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL (2004):** *Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both.* Clin Neurophysiol 115(6), 1239-48
- Miocinovic S, Somayajula A, Chitnis S, Vitek JL (2013):** *History, Applications, and Mechanisms of Deep Brain Stimulation.* JAMA Neurol 70(2), 163-71
- Moll CK:** *Die Göttinger Stereotaxieschule.* Zitiert nach Inhalt des Vortrags (gehalten am 03.07.2015): Parkinson-Kolloquium, Göttingen, 03. Juli **2015**
- Moll CKE, Struppler A, Engel AK (2005):** *Intraoperative Mikroelektrodenableitungen in den Basalganglien des Menschen.* Neuroforum 1, 14-24
- Montgomery EB (2012):** *Microelectrode Targeting of the Subthalamic Nucleus for Deep Brain Stimulation Surgery.* Mov Disord 27(11), 1387-91
- Montgomery EB, Baker KB (2000):** *Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments.* Neurol Res 22(3), 259-266
- Pan-Montojo F, Reichmann H (2014):** *Considerations on the role of environmental toxins in idiopathic Parkinson's disease pathophysiology.* Transl Neurodegener 3, 10
- Parent A (1990):** *Extrinsic connections of the basal ganglia.* Trends Neurosci 13(7), 254-8
- Parent A:** *Carpenter's Human Neuroanatomy.* 9th Edition. William & Wilkins Verlag, Baltimore **1996**, S. 1011 ff.
- Parent A, Smith Y (1987):** *Organization of efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as revealed by retrograde labeling methods.* Brain Res 436(2), 296-310
- Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AI (2006):** *Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis.* Lancet Neurol 5(7), 578-88
- Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ:** *The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins.* Ann Neurol 45(5), 577-82

- Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS (2006):** *Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism.* Brain 129(7), 1732-47
- Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, Hoffmann D, Gentil M, Perret J (1993):** *Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease.* Rev Neurol (Paris) 149(3), 175-6
- Raabe A, Rohde V, Hopf NJ, Tonn JC:** *Vaskuläre Neurochirurgie Funktionelle Neurochirurgie.* 1.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2011**, S. 228
- Rubenstein LM, Chrischilles EA, Voelker MD (1997):** *The impact of Parkinson's disease on health status, health expenditures, and productivity. Estimates from the National Medical Expenditure Survey.* Pharmacoeconomics 12(4), 486-98
- Sauleau P, Le Jeune F, Drapier S, Houvenaghel JF, Dondaine T, Haegelen C, Lalys F, Robert G, Drapier D, Vérin M (2014):** *Weight gain following subthalamic nucleus deep brain stimulation: a PET study.* Mov Disord 29(14), 1781-7
- Schaltenbrand G, Wahren W:** *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain.* 2. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart/NewYork **1977**
- Schmidt B:** *Die Facetten des Parkinson-Der Morbus Parkinson in klinischer, historischer und soziokultureller Betrachtung.* 2. Auflage; Druck und Verlag: epubli GmbH, Berlin **2014**, S. 39. 131 ff.
- Schödel P:** *Vergleichende Untersuchung zwischen atlasbasierter und MRT-gestützter Planung bei der tiefen Hirnstimulation bei der Parkinson-Erkrankung am Beispiel des Nucleus subthalamicus.* Med. Diss. Regensburg **2009**
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N (1998):** *Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality.* Mov Disord 13(6), 885-94
- Schuepbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, Czernecki V, Maltête D, Hartmann A, Mallet L (2005):** *Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 76(12), 1640-4.
- Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hessekamp H, Navarro SM, Meier N for the EARLYSTIM Study Group (2013):** *Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications.* N Engl J Med 368(7), 610-22
- Talairach J, Tournoux P:** *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York **1988**
- Temel Y, Blokland A, Steinbusch HWM, Visser-Vandewalle V (2005):** *The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits.* Prog Neurobiol 76(6), 393-413

- Temel Y, Tan S, Visser-Vanderwalle V, Sharp T (2009):** *Parkinson's disease, DBS and suicide a role for serotonin?* Brain 132(10), 126
- Thobois S, Mertens P, Guenot M, Hermier M, Mollion H, Bouvard M, Chazot G, Broussolle E, Sindou M (2002):** *Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients.* J Neurol 249(5), 529-34
- Trepel M:** *Neuroanatomie Struktur und Funktion.* 4. Auflage; Elsevier Urban & Fischer Verlag, München **2008**, S. 155, 226, 228
- Ulla M, Thobois S, Lemaire JJ, Schmitt A, Derost P, Broussolle E, Llorca PM, Durif F (2006):** *Manic behaviour induced by deep-brain stimulation in Parkinson's disease: evidence of substantia nigra implication?* J Neurosurg Psychiatry 77(12), 1363-6
- Urbano FJ, Leznik E, Llinas RR (2002):** *Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies: an in vitro voltage-sensitive dye imaging study.* Thalamus Rel Syst 1, 371-378
- Vitek JL (2002):** *Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition.* Mov Disord 17(3), 69-72
- Volkman J, Albanese A, Kulisevsky J, Tornqvist AL, Houeto JL, Pidoux B, Bonnet AM, Mendes A, Benabid AL, Fraix V (2009):** *Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease.* Mov Disord 24(8), 1154-61
- Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schuepbach M, D'Ambrosia J, Thobois S, Tamma F, Herzog J (2008):** *A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for parkinson s disease.* Brain 131(10), 2720-8
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE (2010):** *Impulse control disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 3090 patients.* Arch Neurol 67(5), 589-95
- Winn HR:** *Youmans Neurological Surgery.* Sixth Edition. Volume 1; Elsevier Saunders Verlag, Philadelphia **2011**, S. 944-961
- von Eckardstein K:** *Tiefenhirnstimulation bei M. Parkinson und anderen Bewegungsstörungen.* Zitiert nach Inhalt des Vortrags (gehalten am 03.07.2015): Parkinson-Kolloquium, Göttingen, 03. Juli **2015**
- von Eckardstein K, Keric N, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, Rohde V:** *Is intraoperative macrostimulation in subthalamic lead placement dispensable? A retrospective analysis of 92 DBS lead placements in 46 patients.* Zitiert nach Inhalt des Vortrags (gehalten am 04.01.2013): 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Düsseldorf, 26. Mai bis 29. Mai **2013**
- York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R, Jankovic J (2008):** *Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation fort the treatment of Parkinson's disease.* J Neurosurg Psychiatry 79(7), 789-95

Zahodne LB, Susatia F, Bowers D, Ong TL, Jacobson CE 4th, Okun MS, Rodriguez RL, Malaty IA, Foote KD, Fernandez HH (2011): *Binge eating in Parkinson's disease: prevalence, correlates and the contribution of deep brain stimulation*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 23(1), 56-62

Danksagung

Ich bedanke mich zu allererst bei **Frau Prof. Dr. Claudia Trenkwalder** für die Idee zum Thema und die Ermöglichung meiner Promotion. Ich danke ihr für ihre uneingeschränkte und stetige Unterstützung beim Anfertigen dieser Arbeit und die rundum hervorragende Betreuung. Mein Dank gilt des Weiteren **Frau PD Dr. Friederike Sixel-Döring**, die mich vom ersten Tag an mit begleitet hat und mit ihrer motivierenden Art und ihrer konstruktiven Kritik diese Arbeit entscheidend vorangetrieben hat. Abschließend bedanke ich mich herzlich bei **Herrn Dr. Kajetan Frhr. von Eckardstein** für die tatkräftige Hilfe beim Auswerten der neurochirurgischen Daten sowie die Möglichkeit, mit Fragen rund um die Neurochirurgie jederzeit zu ihm kommen zu können.

Curriculum Vitae

Ich wurde am 16.12.1987 als älteste zweier Töchter von Hans-Dieter Pinter und Isabel von Oehsen-Pinter in Merzig/Saar geboren. Dort besuchte ich das Peter-Wust-Gymnasium und leistete nach dem Abitur 2007 ein Freiwilliges Soziales Jahr als Rettungssanitäterin im Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes. Im Sommersemester 2008 nahm ich dann mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen auf. Im Sommersemester 2011 beendete ich den vorklinischen Studienteil mit dem 1. Staatsexamen (Physikum). Famulaturen leistete ich unter anderem am Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (Klinik für Anästhesiologie) sowie der Paracelsus-Elena Klinik in Kassel (Zentrum für Parkinson-Syndrome und Bewegungsstörungen). Im Oktober 2014 legte ich den schriftlichen Teil des 2. Staatsexamens ab. Mein Praktisches Jahr absolvierte ich an der Universitätsmedizin Göttingen in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie sowie der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Des Weiteren am Evangelischen Krankenhaus Göttingen-Weende (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin Göttingen) in der Inneren Medizin und in der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin an der Universitätsmedizin Göttingen. Im November 2015 beendete ich mein Studium erfolgreich mit dem mündlichen Teil des 2. Staatsexamens. Seit Januar 2016 bin ich als Assistenzärztin für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Heidelberg beschäftigt.