

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und
Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Einfluss des Operationsverfahrens (*Wacheingriff versus Vollnarkose*)
der Tiefen Hirnstimulation des *Nucleus subthalamicus* auf das
klinische *Outcome* bei Patienten mit Morbus Parkinson

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Fabian Blasberg
(2020)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Zweitgutachter: PD Dr. med. Christian Vollmer

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Fabian Blasberg MS, Lars Wojtecki MD, Saskia Elben, Philipp Jörg Slotty MD, Jan Vesper MD, Alfons Schnitzler MD, Stefan Jun Groiss MD, *Comparison of awake vs. asleep surgery for subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease*; Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society. 2018;21(6):541-7 (1)

Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus subthalamicus (STN) ist ein bewährtes Verfahren für die Behandlung von Spät komplikationen bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS). Die Operation wird standardmäßig als Wacheingriff durchgeführt, wodurch die Optimierung der Elektrodenposition mittels intraoperativer Teststimulation ermöglicht wird. Zuletzt wurden jedoch zunehmend Studien veröffentlicht, welche eine Gleichwertigkeit der THS unter Vollnarkose mit dem konventionellen Verfahren postulierten. Allerdings führten nur wenige dieser Studien einen direkten Vergleich durch oder verglichen Gruppen geringer Größe mit teils stark abweichenden Grundvoraussetzungen. Deshalb wurde in dieser Arbeit ein direkter Vergleich zweier großer Gruppen von Patienten, welche am Universitätsklinikum Düsseldorf von 2008 bis 2015 eine THS des STN bei IPS erhalten haben, erstellt. Zu der Gesamtgruppe von 48 unter Vollnarkose operierten Patienten wurde eine gleich große Gruppe aus den gesamten 140 Patienten mit Wacheingriff gebildet. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in ihren relevanten präoperativen Eigenschaften. Routinemäßig wurden die Patienten jeweils nach drei Monaten und einem Jahr nach der Operation in Hinblick auf motorische Symptomatik, Dosis der dopaminergen Medikation, Kognition, Stimulationsparameter und Komplikationsraten untersucht. Es zeigte sich, dass die Gruppe der wach Operierten bereits in den ersten drei Monaten eine signifikante Verbesserung der Motorik durch die Stimulation aufwies, während in der Vollnarkose-Gruppe diese erst nach einem Jahr nachweisbar war. Ebenso war die akute Verbesserung der motorischen Einschränkung durch Einschalten des Stimulators in der Gruppe der wach Operierten nach drei Monaten signifikant höher. Nach einem Jahr waren jedoch keine Unterschiede für die akute Verbesserung im Gesamt-*Motor Score* zwischen den Gruppen mehr nachweisbar. In dem Unterpunkt Sprachfähigkeit zeigte sich jedoch die Wacheingriff-Gruppe nach einem Jahr signifikant besser. Bei der eingenommenen Medikamentendosis zeigte sich kurzfristig eine signifikant geringere Dosis bei den wach operierten Patienten, jedoch war auch dieser Unterschied zu den folgenden Messzeitpunkten nicht mehr nachweisbar. Bei den übrigen gemessenen Parametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Zusammenfassend lässt sich folgender Schluss ziehen: Insgesamt zeigt diese retrospektive Studie geringe Vorteile des Standardverfahrens der STN-THS im Rahmen eines Wacheingriffs in Bezug auf die motorische Effektivität und die Sprachfähigkeit bei Patienten mit IPS.

Summary

Deep Brain Stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) is an approved therapy for patients with Parkinson's disease (PD) suffering from long-term complications. Conventionally, the patient is in an awake state during the main part of surgery, allowing the operating team to optimize the final position of the electrodes by test-stimulation during surgery. Recently, outcomes after DBS during asleep surgery have been assumed comparable by several studies. However, most of these studies did not compare both procedures directly or used small, unmatched groups for comparison. For this reason, a direct comparison of large groups of PD patients that received STN-DBS-surgery between 2008 and 2015 at the Düsseldorf University Hospital has been conducted in this survey. During this period, 48 patients underwent asleep surgery. An equally numbered group was formed from the 140 patients undergoing awake surgery using a comprehensive matching to ensure both groups did not differ in relevant pre-operative attributes. Routine testing at three months and one year after surgery delivered data for motor symptoms, dose of dopaminergic medication, cognition, stimulation parameters and complication rates, so a reliable comparison of those attributes between both groups was possible. Patients who received awake surgery showed a significant improvement of motor symptoms after three months, while patients who received asleep surgery showed improvement after one year firstly. Additionally, the acute improvement of motor impairment was significantly better in the awake surgery group at three months. However, there were no significant differences of overall motor symptoms between both groups one year after surgery. There was a small but significant difference in speech ability at one year, favoring the awake surgery group. The dose of dopaminergic medication was significantly lower in the awake surgery group at the end of the postoperative hospital stay. However, there were no differences at the following times of observation. There were no significant differences between the groups for the remaining attributes. Taken together, the following conclusion can be drawn: This retrospective study shows slight but significant advantages of the standard procedure of STN-DBS under awake surgery relating to overall motor improvement and ability of speech of patients suffering from IPS.

Abkürzungsverzeichnis

DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
CT	Computertomographie
Cm	Centimeter
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
GPI	Globus Pallidus Internus
MDRS	<i>Mattis Dementia Rating Scale</i>
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MER	Mikroelektrodenableitung
LEDD	<i>Levodopa-Equivalent Daily Dose</i>
PD	<i>Parkinson's Disease</i>
SE	Standardfehler
STN	Nucleus Subthalamicus
SNe	Substantia nigra pars compacta
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VIM	Nucleus ventralis intermedius
Vs.	<i>Versus</i>

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom.....	2
1.1.1 Klinisches Syndrom und Pathophysiologie.....	2
1.1.2 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten	5
1.2 Tiefe Hirnstimulation als interventionelle Therapieoption.....	7
1.2.1 Historie der THS	7
1.2.2 Indikationsstellung der STN-THS.....	8
1.2.3 Durchführung der Elektrodenimplantation in den STN	9
1.2.4 Wirkmechanismus der STN-THS	11
1.3 Operationstechnik: „wach“ oder „Narkose“?	12
1.3.1 Vor- und Nachteile	12
1.3.2 Aktueller Stand der wissenschaftlichen Literatur	13
1.4 Ziele der Arbeit	15
1.5 Diagnostische Messinstrumente	16
1.5.1 <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	16
1.5.2 <i>Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD)</i>	16
1.5.3 Neuropsychologische Testung.....	17
1.5.4 <i>Monopolar Review</i>	17
1.6 Ethikvotum.....	19
2 <i>Comparison of Awake vs. Asleep Surgery for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease</i> , Blasberg F, Wojtecki L, Elben S, Slotty PJ, Vesper J, Schnitzler A, Groiss SJ, <i>Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society</i> . 2018;21(6):541-7(1).....	20
3 Diskussion	21
3.1 Motorisches <i>Outcome</i> (UPDRS III).....	21
3.1.1 Erklärungsansätze	21
3.1.2 <i>Subscores</i> (Axiale Symptome).....	24
3.1.3 Einordnung in die wissenschaftliche Literatur	25
3.2 Nicht-motorisches <i>Outcome</i>	29
3.2.1 Levodopa-Äquivalenz-Tagesdosis	29
3.2.2 Sicherheitsaspekte	29
3.2.3 Nebenwirkungsschwellen	29
3.3 Einschränkungen der Arbeit.....	31
3.4 Schlussfolgerungen	33

4 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	36
5 Anhang	41
5.1 <i>Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (67)</i>	41
5.2 Umrechnungstabelle Levodopa-Äquivalenz-Tagesdosis	46

1 Einleitung

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus Subthalamicus (STN) hat sich in den vergangenen Jahrzehnten als eine sichere und effektive, interventionelle Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) erwiesen und bewährt (2, 3). Das Verfahren kommt insbesondere bei einer - nach meist mehrjährigem Krankheitsverlauf - hohen Beeinträchtigung der Patienten durch Langzeitkomplikationen der Erkrankung sowie der medikamentösen Therapie zum Einsatz. Hierbei sind insbesondere stark ausgeprägte motorische und nicht-motorische Fluktuationen der Symptomatik, sowie medikamentös induzierte Dyskinesien zu nennen (4). Des Weiteren kommt die THS auch für Patienten mit einem ausgeprägten, nicht auf die dopaminerge Medikation ansprechenden Tremor in Betracht. Im Rahmen einer stereotaktischen Operation werden bilateral Stimulationselektroden in den STN eingesetzt und per Kabel mit einem implantierten subkutanen Impulsgenerator verbunden. Durch die dauerhafte elektrische Stimulation dieses speziellen Bereichs der motorikmodulierenden Basalganglien kommt es in der Regel zu einer Besserung der klinischen Symptomatik sowie einem Rückgewinn an Lebensqualität des chronisch kranken Patienten (2, 5). In der wissenschaftlichen Literatur sind Verbesserungsraten von 50-60% bezüglich des *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS, Klinischer Score zur Darstellung der motorischen Einschränkungen bei IPS, siehe 1.5.1) über mehrere Jahre nach Beginn der Stimulation beschrieben worden (3, 6). Standardmäßig erfolgt die Implantation der intrazerebralen Elektroden als Wacheingriff unter lokaler Anästhesie. Dies erlaubt es dem Operationsteam mit dem Patienten während des Einsetzens der Elektroden zu interagieren und intraoperativ testweise Stimulation anzuwenden, um anhand des bestmöglichen therapeutischen Effekts bzw. des geringstmöglichen Auslösens von stimulationsbedingten Nebenwirkungen (therapeutisches Fenster) den optimalen Ort für die dauerhafte Implantation der Stimulationselektroden zu finden. Aufgrund gesundheitlicher Einschränkungen oder auch persönlicher Ablehnung eines Wacheingriffs durch den Patienten ist die Anwendung des Standardverfahrens nicht immer möglich, sodass der Eingriff auch unter Vollnarkose durchgeführt wird. Hierbei erfolgt die Bestimmung des Zielpunktes zur Elektrodenimplantation in der Regel ausschließlich durch präoperative Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und stereotaktischer Computertomographie (CT), sowie ggf. intraoperativer elektrophysiologischer Bestimmung des STN mittels Mikroelektrodenableitung (MER). Vielfach zeigen

sich hierunter Ergebnisse, welche mit dem bisherigen Standardverfahren vergleichbar schienen, jedoch reicht die bisherige Studienlage hierzu noch nicht aus, um eine Gleichwertigkeit der beiden Verfahren „Wacheingriff“ und „Vollnarkose“ abschließend postulieren zu können (7, 8). Vor diesem Hintergrund erfolgte die Konzeption und Durchführung der vorliegenden Arbeit am Zentrum für Bewegungsstörungen der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

Erstmalig beschrieben 1817 durch James Parkinson in seinem „*An Essay on the Shaking Palsy*“, handelt es sich beim idiopathischen Parkinsonsyndrom (Synonym: Morbus Parkinson) um die heutzutage zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung - nach der Demenz vom Alzheimer-Typ - und eine der häufigsten neurologischen Bewegungsstörungen (9-11). Verbunden mit hohen Kosten für Patienten sowie für das Gesundheitswesen verfügt die Erkrankung somit auch knapp zweihundert Jahre nach der Erstbeschreibung über sehr große medizinische und sozioökonomische Bedeutung (12). Insofern sind die Erkrankung selbst, sowie Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie, stets aufs Neue Fokus aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen. Pathophysiologisch verursacht der Untergang von dopaminergen Zellen in der Substantia nigra, einem Teil der sog. Basalganglien, die progredienten motorischen Symptome der Erkrankung (13, 14). Derzeit besteht keine kausale Therapie, jedoch gelingt es in den ersten Jahren nach Ausbruch der Erkrankung meist durch medikamentöse Behandlung des Mangels am Neurotransmitter Dopamin, die neurologische Symptomatik suffizient zu unterdrücken. Im Verlauf der chronischen Erkrankung tritt jedoch in den allermeisten Fällen eine Verschlechterung der Symptomatik ein und es kommt vermehrt zu den o. g. Langzeitkomplikationen der medikamentösen Therapie (15). Operative Verfahren wie die THS sind in solchen Fällen für einen bestimmten Patientenkreis eine mögliche interventionelle Therapieoption, um die motorischen Fähigkeiten wieder zu verbessern, Medikation „einzusparen“ und Lebensqualität zurück zu gewinnen (2).

1.1.1 Klinisches Syndrom und Pathophysiologie

Bei den Kardinalsymptomen des idiopathischen Parkinsonsyndroms handelt es sich um Bradykinese, Rigor und Tremor (16). Die Symptome beginnen meist unilateral, im Verlauf der Erkrankung kommt es jedoch häufig auch bilateral zur Symptomausprä-

gung. Zusätzlich zu der bereits genannten typischen Trias ist das Auftreten folgender Symptome typisch für diese Erkrankung: Posturale Instabilität, ein kleinschrittiges Gangbild mit einer erhöhten Zahl an Wendeschritten, Dystonien und andere unwillkürliche motorische Entäußerungen, Hypomimie und -phonie, Mikrographie sowie plötzlich „einfrierende“ Bewegungen (sog. *Freezing*). Neben den im Vordergrund stehenden motorischen Einschränkungen leiden die Patienten häufig auch unter autonomen Symptomen, kognitivem Abbau, Verlangsamung der Darmpassage, sexueller Dysfunktion oder Hyperhidrosis (17). Die Einteilung in einzelne Stadien der chronisch progredient verlaufenden Erkrankung erfolgt nach der 1967 erstmals beschriebenen und im Verlauf modifizierten Skala nach Hoehn & Yahr (18, 19):

Stadium	Beschreibung
1.0	unilaterale Symptomausprägung
1.5	unilaterale Symptomausprägung mit axialer Beteiligung
2.0	bilaterale Symptomausprägung ohne Gleichgewichtsstörung
2.5	leichte bilaterale Symptomausprägung mit Ausgleich im Zugtest
3.0	leichte bis mäßiggradige bilaterale Symptomausprägung und zusätzlich leichter Haltungsinstabilität; körperliche Unabhängigkeit
4.0	starke Beeinträchtigung, Stand und Gang noch ohne fremde Hilfe möglich
5.0	rollstuhlpflichtig oder bettlägerig

Tabelle 1: **Modifizierte Skala nach Hoehn & Yahr**

Nach den Kriterien der *Movement Disorders Society* kann die Diagnose eines IPS beim folgendem klinischen Befund als gesichert betrachtet werden (16):

1. Es liegt das klinische Bild eines Parkinsonismus vor. Dieses ist definiert als das Auftreten von Bradykinese und mindestens eines weiteren Kardinalsymptoms (Tremor und/oder Rigor und/oder posturale Instabilität).
2. Es liegen keine absoluten Ausschlusskriterien vor. Zu diesen zählen u. a. ausgeprägte zerebelläre Symptome, sowie die Einnahme von antidopaminergem Medikamenten oder das Vorliegen einer anderen Erkrankung, welche die Symptome des Patienten bedingen kann und deren Vorliegen als wahrscheinlicher als das des IPS anzusehen ist.
3. Es liegen mindestens zwei unterstützende Kriterien vor, beispielsweise die ausgeprägte Besserung der Symptomatik durch die Einnahme von dopaminergem Medikamenten

mit ggfs. Auftreten hierdurch induzierter Dyskinesien, oder ein Verlust des Geruchsinns.

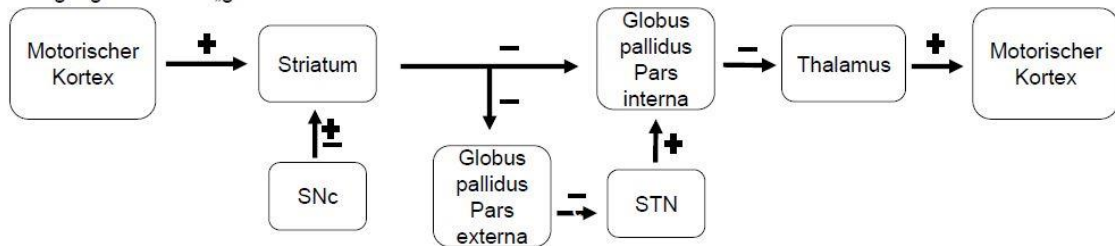
4. Es liegen keine sog. *red flags* (Symptome, die hinreichend für andere Erkrankungen sind) vor. Zu nennen sind hier u. a. das sehr rasche Fortschreiten der Symptomatik oder aber das völlige Fehlen von Progredienz über einen Zeitraum von mehreren Jahren, sowie ein Symptombeginn mit massiv ausgeprägter bulbärer oder autonomer Symptomatik.

Pathophysiologisch liegt dem IPS ein Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc) zugrunde und somit ein Ungleichgewicht essentieller hemmender und aktivierender Anteile der extrapyramidalen Motorik (13). Der genaue Mechanismus des zunehmenden Verlustes dieser Neurone ist auch knapp zweihundert Jahre nach Erstbeschreibung der Erkrankung weiterhin nicht vollständig verstanden. Vermutet wird ein Zusammenspiel genetischer und nicht-genetischer Faktoren, welche u. a. zu mitochondrialen Dysfunktionen, oxidativem Stress oder Fehlfaltungen in der Proteinsynthese führen können (10, 20). Insbesondere ist das Vorhandensein sog. Lewy-Körperchen - primär bestehend aus α -Synuklein - im Intrazellularraum diverser Neuronengruppen ein typisches Zeichen für das Vorliegen des IPS (21).

Durch den Mangel des Neurotransmitters Dopamin in der SNc kommt es zu einem Ungleichgewicht in der sog. Basalganglienschleife. Diese erfüllt beim Gesunden eine Modulation der Motorik durch das Zusammenspiel einer hemmenden und einer fördernden Verschaltung (22). Diese Verschaltungen bestehen aus komplexen Verknüpfungen verschiedener exzitatorischer und inhibitorischer Neurone zwischen dem motorischen Kortex, dem Striatum, Globus pallidus, Substantia Nigra, STN (die sog. Basalganglien) und dem Thalamus. Abb. 1 zeigt eine vereinfachte Version der Basalganglienschleife beim Gesunden sowie beim Patienten mit IPS (22).

Vereinfachtes Model der Basalganglienschleife

Basalganglienschleife „gesund“:



Basalganglienschleife bei IPS:

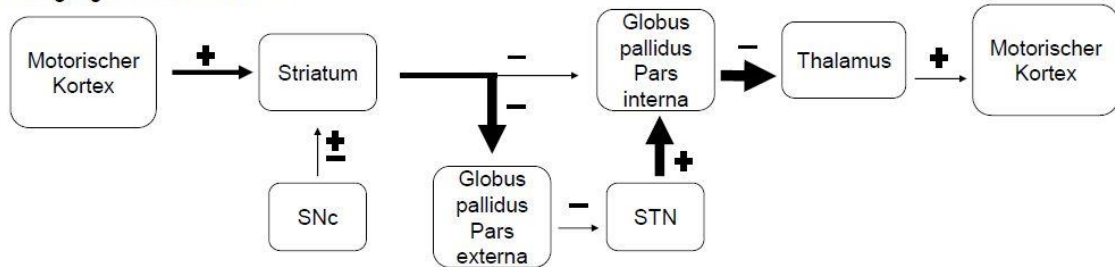


Abbildung 1: Vereinfachte Version der Basalganglienschleife beim Gesunden und bei Patienten mit IPS, + = exzitatorisch, - = inhibitorisch, ± = modulierend; Änderung des Stimulationseffektes bei IPS dargestellt durch die Pfeildicke; SNc: Substantia nigra pars compacta, STN: Nucleus subthalamicus

Demnach kommt es beim IPS über den indirekten *Pathway* zu einer Enthemmung (Disinhibition) des STN, wodurch es wiederum zu einer verstärkten Aktivierung der Neurone des GPi kommt. Zusätzlich zeigt sich auch eine verminderte Hemmung des GPi durch das Striatum über den direkten *Pathway*, sodass dieser ebenfalls disinhibiert wird. Diese beiden pathologischen Mechanismen führen dazu, dass über den GPi verstärkt inhibitorische Einflüsse auf den Thalamus wirken, wodurch es insgesamt zu einer vermehrten Hemmung der extrapyramidalen Motorik kommt (22).

1.1.2 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Wie oben beschrieben liegt der Symptomatik des IPS ein Mangel des Neurotransmitters Dopamin zugrunde. Dementsprechend besteht die medikamentöse Therapie in Ausgleich dieses Mangels durch die Applikation dopaminerger Medikation. Es handelt sich hierbei ausschließlich um eine symptomatische Therapie; eine kausale Therapiemöglichkeit existiert bisher nicht. Als Goldstandard der Substitutionstherapie gilt nach wie vor die Gabe der Dopaminvorstufe Levodopa, in der Regel in fester Kombination mit einem peripher wirksamen L-Dopa-Decarboxylase-Hemmer (bspw. Benserazid oder Carbidopa) (23). Hierdurch wird direkt die Konzentration von Dopamin im zentralen Nervensystem erhöht und der beim IPS bestehende Mangel ausgeglichen. Bei mil-

der Symptomatik können auch initial MAO-B-Hemmer (z. B. Selegelin) oder NMDA-Antagonisten (z. B. Amantadin) eingesetzt werden, welche indirekt ebenfalls zu einem Ausgleich des relativen Dopaminmangels führen. Bei jüngeren Patienten werden initial Dopaminagonisten eingesetzt (bspw. Pramipexol, Ropinirol) (4). Dieses Vorgehen soll Levodopa „einsparen“, da die Langzeit-Einnahme dieses Präparats häufig mit Nebenwirkungen einhergeht. Insbesondere sind hier motorische Fluktuationen (Vorkommen von Phasen ausgeprägter Akinese und „Überbeweglichkeit“), sowie Dyskinesien zu nennen (15). Hierdurch kann der initial oftmals überaus gute Effekt der dopaminergen Medikation auf die Lebensqualität des Patienten nach mehrjährigem Krankheitsverlauf stark abgeschwächt oder sogar aufgehoben werden. Ältere Patienten hingegen werden häufiger unter Berücksichtigung der Gesamtsituation des Patienten direkt mittels Levodopa behandelt. Bei mittels oraler Medikation nicht mehr adäquat einstellbaren Patienten kommen schließlich alternative, invasivere Verfahren zum Einsatz. Hierfür stehen beispielsweise kontinuierlich applizierende subkutane Apomorphinpumpen, duodenale Levodopa-Pumpen oder intrazerebral implantierte Elektroden zur Durchführung einer THS zur Verfügung (4).

1.2 Tiefe Hirnstimulation als interventionelle Therapieoption

Die Tiefe Hirnstimulation stellt ein effektives Verfahren zur Behandlung von Patienten mit Spätkomplikationen des IPS bzw. der medikamentösen Therapie mit dopaminerger Medikation dar (2, 24). Im Rahmen einer stereotaktischen Operation werden Stimulationselektroden in relevante Bereiche der Basalganglien implantiert. Hierfür kommen als Zielpunkte besonders häufig der STN sowie (wenn auch seltener) der Globus pallidus internus (GPi) zum Einsatz. Das Standardverfahren für die Elektrodenimplantation ist eine Operation unter Lokalanästhesie, bei welcher der Patient während der entscheidenden Operationsschritte bei vollem Bewusstsein ist. Hierdurch wird es dem Operationsteam ermöglicht, intraoperativ durch Teststimulation die zuvor per Bildgebung bestimmte optimale Elektrodenlokalisation zu bestätigen bzw. anzupassen. Durch die dauerhafte Stimulation über einen anschließend subkutan implantierten Impulsgeber kann in den meisten Fällen die Symptomlast der Patienten vermindert, die Lebensqualität erhöht und die Menge der benötigten dopaminergen Medikation reduziert werden (2, 3, 25).

1.2.1 Historie der THS

Erstmals beschrieben wurde die Durchführung eines stimulationsbasierten, interventionellen Verfahrens zur Therapie von Bewegungsstörungen mit der Implantation in den *Nucleus ventralis intermedius* (VIM) des Thalamus zur Behandlung des therapieresistenten Tremors im Jahr 1987; mit guten therapeutischen Erfolgen (26, 27). Bereits zuvor waren streng indizierte, läsionelle Verfahren für die Behandlung einiger neurologischer Erkrankungen (Tremor, IPS, Dystonie etc.) eingesetzt worden, die durch das gezielte Setzen von Läsionen in bestimmten Gehirnbereichen eine Besserung der neurologischen Symptomatik erreichen wollten (28, 29). Aufgrund der fehlenden Reversibilität und einer höheren Nebenwirkungsrate dieser läsionellen Verfahren zeigten sich die stimulationsbasierten Verfahren jedoch schnell überlegen (30). Nachdem im Tierversuch eine Beteiligung des STN in der Pathophysiologie des IPS und ein therapeutisches Ansprechen von läsionellen und stimulationsbasierten Verfahren gezeigt werden konnte, erfolgte im Jahr 1995 die erste Beschreibung der bilateralen Implantation von Stimulationselektroden in den STN beim Menschen; ebenfalls mit durchschlagenden Erfolgen (31-35). Mittlerweile ist die Wirksamkeit der STN-THS bei Patienten mit Langzeitkomplikationen des IPS oder mit therapieresistentem Tremor wissenschaftlich umfas-

send untersucht und die hervorragende therapeutische Effektivität nachgewiesen worden (2, 24, 36-38). Für die Behandlung des IPS kommt als Zielpunkt neben dem STN mit vergleichbar guten Ergebnissen ebenfalls der GPi in Betracht (39). Der VIM ist bei der Behandlung des essentiellen Tremors weiterhin der primäre Zielpunkt (40). Für Dystonien scheint die Stimulation des GPi die besten Ergebnisse zu produzieren (41).

Wie oben beschrieben kommt als Standardverfahren für die stereotaktische Implantation der Elektroden ein Wacheingriff zum Einsatz, bei dem der Patient während der relevanten Implantationsschritte aufgeweckt wird und so unter lokaler Anästhesie für eine Re-Evaluation des gewählten Zielpunktes zur Verfügung steht. Da dieses Verfahren jedoch - aus diversen Gründen - nicht bei sämtlichen für die THS infrage kommenden Patienten eine realistische Option darstellt, kann die komplette Elektrodenimplantation bei bestimmten Patienten grundsätzlich auch unter Vollnarkose durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich ebenfalls ein grundsätzlich gutes Ansprechen der Symptomatik auf die Stimulation (42). Ob das Verfahren unter Vollnarkose dem Standardverfahren unterlegen oder diesem gleichzusetzen ist, bleibt auch nach mehr als zehn Jahren noch Inhalt andauernder wissenschaftlicher Diskussionen. In Kapitel 1.3 folgt eine umfassendere Betrachtung dieses Sachverhalts.

Neben Modernisierungen der bewährten THS-Verfahren zur Behandlung der o. g. neurologischen Erkrankungen breitet sich das Feld der stimulationsbasierten Verfahren auch zunehmend auf andere neurologische Erkrankungen wie z. B. bestimmte Epilepsiesyndrome sowie therapierefraktäre psychiatrische Störungen (u. a. Depressionen, Zwangsstörungen, Abhängigkeitserkrankungen) aus (43). Insgesamt sind bisher weltweit mehr als 150.000 Implantationen von THS-Systemen durchgeführt worden. Dies zeigt die zunehmende Wichtigkeit, welche stimulationsbasierte Verfahren bei der Therapie medikamentös austherapierter Patienten mittlerweile eingenommen haben. Es ist davon auszugehen, dass diese Rolle aufgrund des wachsenden Patientenkollektives im Rahmen des demographischen Wandels zukünftig noch größer werden wird (43).

1.2.2 Indikationsstellung der STN-THS bei IPS

Wie oben beschrieben stellt die THS des STN bei Patienten mit IPS eine interventionelle Therapieoption dar, wenn sich die Symptomatik durch Modulation der dopaminergen Medikation nicht mehr zufriedenstellend einstellen lässt. Hierfür bestehen mittlerweile klar definierte klinische Ein-, sowie Ausschlusskriterien (3, 4). Die ausführliche neurologische und neuropsychologische Untersuchung, sowie Diagnose-

und Indikationsstellung durch einen erfahrenen Neurologen an einem entsprechenden Zentrum ist für den Erfolg der THS unabdingbar.

Einschlusskriterien:

- Vorliegen eines IPS (klinisch)
- Biologisches Alter unter 75 Jahre
- Grundsätzlich gutes Ansprechen auf dopaminerge Medikation (ausgenommen ist der Tremor-dominante Parkinson-Typ) im sog. einzeitigen L-Dopa-Test um mindestens 30% (44)
- Vorhandensein von nicht zufriedenstellend einstellbaren motorischen und nicht-motorischen Wirkungsfluktuationen, Dyskinesien, Nebenwirkungen der Medikation und/oder therapierefraktärem Tremor

Ausschlusskriterien:

- Atypisches oder sekundäres Parkinsonsyndrom
- Biologisches Alter über 75 Jahre
- Schwerwiegende Grunderkrankungen mit stark verringerter Lebenserwartung oder hierdurch bedingter funktionaler Inoperabilität
- Schwerwiegende kognitive Störungen oder neuropsychiatrische Störungen
- Schwerwiegende generalisierte Hirnatrophie
- Dauerhafte Immunsuppression

Die Möglichkeit der Durchführung einer interventionellen Stimulationstherapie muss demnach in jedem Einzelfall genauestens geprüft werden. Meistens erfolgt die Indikationsstellung nach ambulanter Vorstellung der Patienten in einem kurzen stationären Aufenthalt mit umfassendem neurologischem und neuropsychologischem Assessment und individuellem Abwägen des Risiko-/Nutzen-Verhältnisses.

1.2.3 Durchführung der Elektrodenimplantation in den STN

Der genaue prä-, intra- und postoperative Ablauf der Elektrodenimplantation kann von Zentrum zu Zentrum variieren; bedingt durch die örtlichen technischen Voraussetzungen und die jeweilige Expertise. Grundsätzlich findet die Operation im Rahmen eines stationären Klinikaufenthalts statt. Für die genaue Zielpunktbestimmung wird zumeist wenige Tage vor oder am Tag des Eingriffs eine MRT-Bildgebung des Schä-

dels durchgeführt. Zur möglichst genauen Darstellung der Hirn- und Gefäßstrukturen kommen hierbei bspw. T1, T2, FLAIR und SWI-Wichtungen zum Einsatz. Die dopaminerge Medikation sollte am Tag der Operation vollständig pausiert werden. Am Operationstag selbst wird am Kopf des Patienten ein stereotaktischer Rahmen (bspw. *Leksell-Frame*) durch Festschrauben an der Schädelkalotte befestigt. Im Anschluss erfolgt die Gewinnung eines stereotaktischen CT-Scans des Gehirns. Durch eine geeignete Planungssoftware können diese Bilder dann mit denen des im Vorfeld erstellten MRT „fusioniert“ werden. Hierdurch wird es dem Operateur ermöglicht, im unmittelbaren Vorfeld der Operation eine genaue Bestimmung des STN und die Wahl des optimalen Zugangsweges durchzuführen (45). Nach dem Aufbohren der Kalotte kann der Operateur beidseits die quadri- oder oktopolaren Elektroden über die zuvor festgelegten Zugangswege unter andauernder elektrophysiologischer Kontrolle mittels MER und regelmäßiger Röntgenkontrollen verschieben, bis die gewünschte Elektrodenlage erreicht ist (46). Wie oben erwähnt befindet sich der Patient beim Standardverfahren während der relevanten Implantationsschritte ausschließlich unter lokaler Anästhesie im Sinne eines Wacheingriffs. Demnach ist eine intraoperative Teststimulation über die implantierten Elektroden möglich und somit die direkte Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit der gewählten Elektrodenlokalisierung. Auch stimulationsbedingte Nebenwirkungen können beurteilt und ggfs. auf ihre Auslösungsschwelle bezüglich der Stimulationsamplitude hin untersucht werden. Durch die bereits erwähnte MER-Ableitung können die genauen Grenzen des STN anhand des entsprechenden Entladungsmusters (sog. *Burst-Pattern*) der dortigen Neuronenverbände vom erfahrenen Untersucher detektiert werden (47). Im Zusammenspiel mit der klinischen Evaluation kann das Operationsteam somit die ursprünglich geplante Zielposition für die Elektrodenlage entweder bestätigen oder noch anpassen. Bei Operationen, die vollständig unter Vollnarkose durchgeführt werden, ist die Möglichkeit der klinischen Überprüfung der Effekte und Nebenwirkungen der Stimulation an der Zielposition stark limitiert. Die subkutane Implantation des Impulsgebers und die Verbindung mit den intrazerebralen Elektroden erfolgt entweder direkt im Anschluss an die Elektrodenimplantation - oder in einem zweiten Eingriff wenige Tage später - entweder infraklavikulär oder abdominell. Im Anschluss an die erfolgreiche Operation verbleibt der Patient noch mehrere Tage stationär im Krankenhaus, sodass im Verlauf nach einer ausführlichen Austestung des Stimulationseffektes (sog. *Monopolar Review*) die Auswahl der für die chronische Stimulation verwendeten Kontakte und die Ersteinstellung der Stimulationsparameter erfolgen kann.

Die genannten Parameter können und sollen im Verlauf durch die Anbindung an einen hierfür geschulten Neurologen an die entsprechenden Bedürfnisse des Patienten angepasst werden.

1.2.4 Wirkmechanismus der STN-THS

Die genauen biophysikalischen Mechanismen, mit denen die elektrische Stimulation des STN zu einer Verbesserung der Symptomatik bei IPS führt, sind auch nach aktuellem Stand der Wissenschaft noch nicht vollständig verstanden. Wie in Abbildung 1 gezeigt, geht man heutzutage davon aus, dass der motorischen Symptomatik des IPS u. a. eine Enthemmung und somit Überaktivierung (Disinhibierung) des STN zugrunde liegt (22). Auch die oben erwähnten Nachweise der Wirksamkeit läsioneller Verfahren im Tierversuch stützen diese Vermutung (31, 35). Es existieren viele Erklärungsansätze und hypothetische Überlegungen zur genauen Wirkweise der THS (48). Es scheint so, dass es durch die Applikation von Strom über die Stimulationselektrode sowohl zu elektrochemisch hemmenden Effekten auf die naheliegenden Nervenzellkörper, als auch zu aktivierenden Effekten direkt auf die zugehörigen Axone kommt (37). Hierdurch scheint einerseits das pathologische Aktivierungsmuster der vorgeschalteten Neuronengruppen „unterdrückt“ (diese Wirkungsweise wurde zuvor auch für die läsionellen Verfahren vermutet) und zusätzlich durch ein physiologischeres Entladungsmuster „überschrieben“ zu werden. Im Rahmen des IPS scheinen langsame, pathologische Entladungsmuster (sog. β -Oszillationen) innerhalb der Basalganglien eine große Rolle zu spielen (49). Dieses Entladungsmuster scheint durch die kontinuierliche, höher frequente Stimulation bei der THS in ein physiologischeres Muster umgewandelt zu werden (48). Welcher Art die genauen zellulären Prozesse innerhalb des STN sind, die zu einer Normalisierung der neuronalen Entladungsmuster führen, verbleibt weiterhin hypothetischer Natur und ist Gegenstand der neurophysiologischen Forschung. Des Weiteren werden die Aktivierung umgebender Faserbahnen sowie langfristige biochemische Prozesse innerhalb und zwischen den Nervenzellen diskutiert (48).

1.3 Operationstechnik: „wach“ oder „Narkose“?

Wie oben erwähnt wird die Elektrodenimplantation standardmäßig als Wacheingriff durchgeführt, um intraoperativ durch Teststimulation und klinische Beurteilung die korrekte Elektrodenlage zu überprüfen und ggfs. zu korrigieren. Technisch ist es ebenfalls möglich, die Implantation vollständig unter Vollnarkose durchzuführen. Die endgültige Elektrodenpositionierung stützt sich hierbei auf die präoperative Zielpunktbestimmung mittels MRT und CT sowie auf die elektrophysiologischen Ableitungen während der Operation. Eine klinische Beurteilung findet nicht statt bzw. ist auf die Auslösung von detektierbaren Muskelkontraktion bei testweiser Stimulierung beschränkt. Das Verfahren unter Vollnarkose kam bisher zunächst überwiegend nur bei Patienten zum Einsatz, bei denen ein Wacheingriff nicht durchführbar gewesen wäre. Einige mögliche Gründe hierfür sind im Folgenden aufgelistet:

- Extrem ausgeprägte motorische und nicht-motorische Symptomatik ohne die dopaminerge Medikation (welche im Vorfeld des Wacheingriffs vollständig pausiert wird); z. B. extremer Tremor, Angst- und Panikattacken
- Kardiovaskuläre, respiratorische oder sonstige Vorerkrankungen, welche das Operationsrisiko stark erhöhen bzw. die generelle Operabilität einschränken und das Narkosemanagement verkomplizieren
- Persönliche Ablehnung des Patienten; extreme Angst vor einem Wacheingriff am Gehirn

Aufgrund der insgesamt guten klinischen Ergebnisse der Patienten, die einen Eingriff in Vollnarkose erhielten, wird seit mehr als zehn Jahren in der wissenschaftlichen Fachliteratur die Fragestellung diskutiert, ob die intraoperative Austestung der Elektrodenlokalisation aufgrund der zunehmenden Fortschritte im Bereich der Bildgebungs- und Ableitungsmöglichkeiten überhaupt noch einen Vorteil in Bezug auf das klinische *Outcome* bietet, oder ob dem Patienten ohne relevanten Wirkungsverlust die anstrengende und potenziell traumatisierende Prozedur der intraoperativen Teststimulation erspart werden kann (7, 8, 50).

1.3.1 Vor- und Nachteile

Das Standardverfahren als Wacheingriff bietet - wie bereits ausführlich beschrieben - den Vorteil der intraoperativen Austestung und die Möglichkeit zur Evaluation der zuvor bestimmten Elektrodenlage. Hierdurch können die späteren Effekte der

Stimulation und insbesondere ihre möglichen Nebenwirkungen abgeschätzt werden und für die endgültige Elektrodenlage berücksichtigt werden. Von Nachteil sind die höhere physische und psychische Belastung der Patienten, sowie die vermutlich längere Operationsdauer aufgrund der Durchführung der Teststimulation.

Aus den beiden letztgenannten Punkten ergeben sich im Umkehrschluss bereits zwei relevante Vorteile des Verfahrens unter Vollnarkose. Dem Patienten könnte eine potenziell enorme psychische Belastung abgenommen und mögliche Risiken einer ggfs. längeren Operationsdauer könnten gemindert werden. Hinzu kommt die höhere Anzahl potenzieller Patienten, die von einer THS profitieren könnten, welche sich aus dem Wegfallen der o. g. relativen Kontraindikationen für einen Wacheingriff ergibt.

1.3.2 Aktueller Stand der wissenschaftlichen Literatur

Seit der ersten zu dieser Fragestellung veröffentlichten Untersuchung von Malte et al. aus dem Jahr 2004, ist die Zahl der hierzu publizierten Studien zunehmend angestiegen (42). Diese Untersuchung mit relativ kleinem Patientenkollektiv wies damals einen signifikanten Unterschied des motorischen *Outcomes* zwischen den beiden Operationsverfahren zugunsten des Wacheingriffs nach; bei insgesamt jedoch ebenfalls gutem Ansprechen auf die Operation unter Vollnarkose. Im Verlauf folgten diverse Studien, welche überwiegend eine Gleichwertigkeit der beiden Verfahren postulierten und höchstens geringfügige Unterschiede nachgewiesen haben (47, 51-64). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass diese Studien eine hohe Heterogenität bezüglich ihres Studiendesigns aufwiesen (differierende Gruppengrößen, Anzahl untersuchter Parameter, Länge des Beobachtungszeitraumes), wodurch die Vergleichbarkeit dieser Untersuchung sicherlich eingeschränkt wird. Besonders hervorzuheben ist hierbei das in den besagten Studien häufige vollständige Fehlen einer Kontrollgruppe bzw. das unzureichende *Matching* der beiden Vergleichsgruppen bezüglich ihrer Grundvoraussetzungen, sodass ein direkter Vergleich der beiden Verfahren nicht suffizient durchführbar war. In den letzten Jahren wurden zudem die ersten *Reviews* und eine Meta-Analyse zu diesem Thema veröffentlicht (7, 8, 50). Bei der Analyse der bisher veröffentlichten Studien aus dem Jahr 2017 von Ho et al. ließen sich für beide Verfahren vergleichbare motorische Ergebnisse nachweisen (8). Jedoch zeigte sich einerseits eine signifikant niedrigere Komplikationsrate beim Verfahren unter Vollnarkose, sowie andererseits eine signifikant niedrigere Auftrittswahrscheinlichkeit von stimulationsbedingten Nebenwirkungen beim Standardverfahren als Wacheingriff.

Zusammenfassend zeigt sich in der bisherigen wissenschaftlichen Evidenz, dass beide Verfahren zu einem guten klinischen Ergebnis führen. Der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit des Verfahrens unter Vollnarkose im Vergleich zum Standardeingriff lässt sich hieraus jedoch noch nicht ableiten. Hierfür ist insbesondere das Fehlen von randomisierten-kontrollierten Studien zu benennen. Es erscheint jedoch aufgrund ethischer Überlegungen und der Frage der Patientenakquirierung für eine solche randomisierte Zuteilung zu einem bestimmten Verfahren unwahrscheinlich, dass es derartige groß angelegte Untersuchungen zukünftig auch tatsächlich geben wird. Dementsprechend muss der Wacheingriff derzeit auch weiterhin als das Standardverfahren für die Elektrodenimplantation zur STN-THS angesehen werden.

1.4 Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es durch einen direkten Vergleich von Patienten mit IPS, die im Zentrum für Bewegungsstörungen des Universitätsklinikums Düsseldorf zwischen 2008 und 2015 eine Operation zur THS des STN als Wacheingriff erhalten hatten, mit denjenigen Patienten, welche im gleichen Behandlungszeitraum eine Elektrodenimplantation unter Vollnarkose durchlaufen waren, zur wissenschaftlichen Debatte bezüglich der beiden möglichen Operationsverfahren beizutragen. Wie unter 1.3.2 beschrieben, ist die Frage nach der Gleichwertigkeit bzw. der Nicht-Unterlegenheit der Elektrodenimplantation unter Vollnarkose mit dem bisherigen Standardverfahren als Wacheingriff trotz der mittlerweile recht großen Anzahl an Untersuchungen zu diesem Thema noch nicht abschließend beantwortet. Die vorliegende Arbeit soll eine Ergänzung der bisherigen wissenschaftlichen Literatur darstellen, ohne - aufgrund ihres retrospektiven Charakters - den Anspruch zu haben, diese Fragestellung endgültig beantworten zu können. Jedoch werden durch die retrospektive Analyse die tatsächlichen klinischen Gegebenheiten realistisch abgebildet, sodass eine hohe Relevanz für die klinische Praxis gegeben ist. Wie oben erwähnt, weist die bisherige Evidenz eine hohe Heterogenität bezüglich des Designs der einzelnen Studien auf. Bei der vorliegenden Arbeit wurde demnach besonderes Augenmerk daraufgelegt, ein möglichst hohes Maß an Vergleichbarkeit zu erreichen. Durch die Gegenüberstellung zweier großer und umfassend bezüglich ihrer relevanten präoperativen Parameter retrospektiv zusammengestellter Patientengruppen (Wacheingriff vs. Vollnarkose), über einen langen postoperativen Zeitraum unter Berücksichtigung einer hohen Anzahl patientenrelevanter motorischer und nicht-motorischer *Outcome*-Parameter, sollte ein valider Vergleich der beiden Operationsverfahren erstellt werden. Die Arbeitshypothese der Untersuchung war dabei die der Nicht-Unterlegenheit der Elektrodenimplantation unter Vollnarkose zur THS des STN bei Patienten mit IPS im Vergleich mit dem Standardverfahren als Wacheingriff.

1.5 Diagnostische Messinstrumente

Zwecks Objektivierung des Therapieerfolgs des IPS insbesondere durch die THS kommen diverse Messinstrumente zum Einsatz. Die wichtigsten in dieser Arbeit ausgewerteten Testungen bzw. Parameter werden im Folgenden erläutert.

1.5.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Der UPDRS gilt international als der Standardtest zur Evaluation der Krankheitsausprägung bei Patienten mit IPS (65). Entwickelt ursprünglich Ende der achtziger Jahre, erfolgte in den Jahren 2007 und 2008 eine Kritik und Revision durch die *Movement Disorder Society* (MDS), woraus der modifizierte MDS-UPDRS hervorging (66, 67).

Der MDS-UPDRS gliedert sich in vier Teile:

- I. Nicht-motorische Einschränkungen des täglichen Lebens
- II. Motorische Einschränkungen des täglichen Lebens
- III. Motorische Untersuchung
- IV. Motorische Komplikationen (Fluktuationen und Dyskinesien)

Bei der Auswertung des Testergebnisses bedeutet eine höhere Punktzahl in dem untersuchten *Item* eine jeweils stärkere Beeinträchtigung bzw. eine höhere Symptomlast.

In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich der dritte Teil (III. Motorische Untersuchung) sowie einige ausgewählte *Subitems* ausgewertet, da dieser Bestandteil der Routinetestungen im postoperativen Verlauf am Zentrum für Bewegungsstörungen in Düsseldorf war. Im Anhang findet sich eine zusammenfassende Darstellung dieses dritten Teils des MDS-UPDRS.

1.5.2 Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD)

Wie unter 1.1.2 erläutert stehen für die medikamentöse Therapie verschiedene Arten von dopaminerger Medikation zur Verfügung, welche durch jeweils unterschiedliche Mechanismen den Dopaminmangel innerhalb der Basalganglien ausgleichen und somit den Symptomen des IPS entgegenwirken. Um eine Vergleichbarkeit der unterschiedlich zusammengestellten dopaminergen Medikation zwischen einzelnen Patienten zu ermöglichen, kommen feste Umrechnungsfaktoren für bestimmte Medikamente bzw.

Medikamentenkombinationen zum Einsatz. In der vorliegenden Arbeit sind für die Berechnung der LEDD die von der MDS 2010 erstellten Umrechnungsfaktoren verwendet worden (68). Eine Umrechnungstabelle ist ebenfalls dem Anhang beigelegt.

1.5.3 Neuropsychologische Testung

Es bestehen Assoziationen zwischen dem IPS und dem Vorliegen bzw. der Entwicklung eines demenziellen Syndroms (69, 70). Aus diesem Grund und weil das Vorliegen einer ausgeprägten demenziellen Störung ein Ausschlusskriterium für die THS darstellt (s. 1.2.2), wurde in der vorliegenden Arbeit für die prä- und postoperative Evaluation der Kognition der *Mattis Dementia Rating Scale 144* (MDRS) ausgewertet. Diese Testung stellt ein weit verbreitetes und anerkanntes Verfahren für die Beurteilung der Kognition und die Detektion von demenziellen Entwicklungen bei Patienten mit IPS dar (71). Die Untersuchung gliedert sich in die fünf Teilbereiche Aufmerksamkeit, Initiierung/Durchführung einer Handlung, konstruktives Denken, Konzeptualisierung und Gedächtnisleistung. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 144, häufig wird als *Cut-Off*-Wert für das Vorliegen einer Demenz ein Wert von 123 angesehen (72). Am Universitätsklinikum Düsseldorf stellt ein Wert von 130 den *Cut-Off* zur Stellung der THS-Indikation dar.

1.5.4 Monopolar Review

Einige Tage bis Wochen nach der Operation folgt die erste ausführliche Austestung der Stimulationsparameter. Hierfür wird in einer umfassenden Testung durch den behandelnden Neurologen für jeden Kontakt in einer monopolaren Konfiguration (Elektrodenkontakt: Kathode, Impulsgenerator: Anode) das therapeutische Fenster bestimmt (*Monopolar Review*). Das therapeutische Fenster ist definiert als Differenz zwischen Effekt- und Nebenwirkungsschwelle. Durch Fixierung von Impulsdauer ($60\mu\text{s}$) und Stimulationsfrequenz (130Hz) und schrittweiser Erhöhung der Stimulationsamplitude bis zum Erreichen eines klinisch relevanten Effektes bzw. persistierenden Nebenwirkungen wie bspw. motorischen Entäußerungen, Dysarthrie, Okulomotorikstörungen oder Dysästhesien (73) kann für jeden einzelnen Kontakt die Effekt- und Nebenwirkungsschwelle bestimmt werden. Der Kontakt mit dem besten therapeutischen Fenster, bestehend aus einer möglichst niedrigen Schwelle für eine ausreichende Symptomreduktion bei gleichzeitig möglichst hoher Schwelle für die Auslösung stimu-

onsbedingter Nebenwirkungen, wird für die chronische Stimulation ausgewählt. Im Anschluss erfolgt in der Regel bedarfsadaptiert eine schrittweise Amplitudenerhöhung und parallele Anpassung der Medikation bis zum Erreichen einer zufriedenstellenden Beweglichkeit.

1.6 Ethikvotum

Die vorliegende Arbeit wurde in Einklang mit der Deklaration von Helsinki erstellt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf auf ethische Bedenken überprüft (interne Studiennummer: 5379) und ein positives Ethikvotum wurde am 04.02.2016 erteilt.

2 Comparison of Awake vs. Asleep Surgery for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease, Blasberg F, Wojtecki L, Elben S, Slotty PJ, Vesper J, Schnitzler A, Groiss SJ, Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society. 2018;21(6):541-7(1)

3 Diskussion

Die Fragestellung, ob die THS des STN als ein anerkanntes sowie effektives Therapieverfahren bei IPS ebenso wirksam und sicher unter einer Vollnarkose durchgeführt werden kann wie das Standardverfahren als Wacheingriff, wurde wie oben beschrieben in den letzten Jahren in der wissenschaftlichen Fachliteratur zunehmend mit Interesse betrachtet und diskutiert. Für die Bewertung des Therapieerfolgs wurden hierbei primär motorische Ergebnisse sowie auch einige nicht-motorische Parameter herangezogen.

3.1 Motorisches Outcome (UPDRS III)

Durch die Interpretation des motorischen Outcomes gemessen am UPDRS Gesamtwert und einiger *Subscores* über den Verlauf des ersten postoperativen Jahres nach der Elektrodenimplantation lassen sich die folgenden beiden Hauptaussagen dieser Arbeit formulieren:

- I. Nach den ersten drei Monaten im Anschluss an die Operation konnte ein signifikant stärkerer Effekt der THS auf die motorischen Einschränkungen nachgewiesen werden, wenn der Patient einen Wacheingriff erhalten hatte.
- II. Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums war der oben genannte Unterschied zwischen den Gruppen nicht mehr nachweisbar.

Aus den beiden hier dargestellten Punkten lässt sich somit ableiten, dass zwischen den beiden Verfahren durchaus ein relevanter Unterschied hinsichtlich des Effekts auf die motorischen Einschränkungen des Patienten besteht, welcher sich nach den ersten drei Monaten nach der Elektrodenimplantation als signifikanter Unterschied im UPDRS III Gesamtwert statistisch abbilden lässt.

3.1.1 Erklärungsansätze

Es bestehen mehrere theoretisch mögliche Ansätze, um den unterschiedlichen Verlauf des UPDRS III Gesamtwerts der beiden Gruppen im ersten Jahr nach der Operation zu erklären:

Denkbar wäre es, dass der natürliche Krankheitsverlauf des IPS und somit die weitere grundlegende Verschlechterung der Motorik unabhängig von der Stimulation in

der Gruppe der wach operierten Patienten stärker ausgeprägt gewesen ist, wodurch ein für sich genommen eigentlich stärkerer Effekt der STN-THS ausgeglichen wurde. Dies erscheint allerdings eher unwahrscheinlich, da einerseits ein sehr umfassendes präoperatives *Matching* der beiden Gruppen stattgefunden hat (u. a. des Krankheitsstadiums, der Symptomausprägung und des Ansprechens auf dopaminerge Medikation etc.) und zusätzlich der natürliche Krankheitsverlauf anhand der UPDRS III Gesamtwerte ohne dopaminerge Medikation und ohne Stimulation (sog. OFF/OFF-Werte, welche demnach den Grad der Krankheitsausprägung unabhängig von Effekten der dopaminergen Medikation oder der Stimulation darstellen) nachvollzogen wurde und sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergeben hat. Insofern kann man davon ausgehen, dass hier eher nicht die Begründung für den gefundenen Unterschied zu finden ist. Des Weiteren wäre es denkbar, dass die Gruppe der unter Vollnarkose operierten Patienten trotz des umfangreichen *Matchings* in relevanten (ggfs bisher unbekannt) präoperativen Eigenschaften schlechter aufgestellt war und hierdurch der besagte Unterschied bedingt wurde. Auch dies erscheint aufgrund der kontrollierten OFF/OFF-Werte unwahrscheinlich, endgültig auszuschließen sind derartige Einflussfaktoren jedoch nicht.

Eine weitere mögliche Erklärung lautet, dass es aufgrund der umfangreicheren und längeren Austestung während des Wacheingriffs zu einem stärkeren und prolongierten sog. Mikroläsionseffekt durch der Elektrodenimplantation gekommen ist, welcher sich in den ersten Monaten nach der Operation noch auf die motorische Symptomatik ausgewirkt und somit einen stärkeren Effekt der Stimulation des STN simuliert hat. Dieser Mikroläsionseffekt (auch Setzeffekt genannt) wird regelhaft nach stattgehabter intrazerebraler Elektrodenimplantation beobachtet. Es handelt sich hierbei a. e. um kleinste strukturelle Läsionen im Hirnparenchym, welche einen ähnlichen Effekt wie die später tatsächlich wirkende Stimulation aufweisen und normalerweise innerhalb weniger Wochen ausheilen (74). Dies könnte beispielsweise auch den messbaren Dosisunterschied der benötigten dopaminergen Medikation im postoperativen Aufenthalt erklären, welcher sich im weiteren Verlauf (möglicherweise nach Ausheilen der Mikroläsionen) nicht mehr nachweisen ließ. Gegen diese Erklärung des prolongierten Mikroläsionseffekts spricht allerdings, dass die Anzahl der genutzten Trajekte zur intraoperativen Austestung zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied aufwies, die Operationsdauer insgesamt vergleichbar war und des Weiteren - wie oben erwähnt -

davon auszugehen ist, dass der Mikroläsionseffekt nach einer derart langen Zeitspanne von drei Monaten keine Wirkung mehr zeigen sollte.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit bestünde darin, dass sich die direkten Effekte der STN-THS tatsächlich zwischen den Verfahren grundsätzlich unterschieden haben, allerdings bei denjenigen Patienten, welche einen Eingriff unter Vollnarkose erhalten hatten, im postoperativem Verlauf ein umfassenderes Programmieren und Verstellen der Stimulationseinstellungen (z. B. Impulsbreite, Wechsel der aktiven Elektrode etc.) durch den behandelnden Neurologen stattgefunden hat und hierdurch der grundlegende bestehende Unterschied zwischen den Gruppen ausgeglichen werden konnte. Allerdings zeigte sich in den erhobenen Daten kein unterstützender Hinweis für diese Vermutung. Sowohl die Amplitude der zur Stimulation des STN verwendeten Stromstärke und die Anzahl der (routinemäßig durchgeführten sowie der unerwarteten) postoperativen Klinikaufenthalte sind verglichen worden und es konnte hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Allerdings ist diese Theorie nicht gänzlich auszuschließen, da nicht alle der teils sehr komplexen Stimulationseinstellungen im postoperativen Verlauf nachgehalten worden sind und somit der Auswertung nicht zur Verfügung standen.

Der differierende postoperative Verlauf ließe sich somit möglicherweise durch ein geringeres therapeutisches Fenster bei den unter Vollnarkose operierten Patienten erklären. Hierbei käme es in dieser Gruppe dann trotz vergleichbarer Stimulationsintensität zu einem vermehrten Auftreten stimulationsbedingter Nebenwirkungen, welches wiederum zu einer Verschlechterung lediglich einzelner UPDRS-Unterpunkte führen würde. Durch Einstellen der Stimulationsparameter wie oben beschrieben kann der Unterschied bezogen auf den Gesamt-UPDRS-Score dann im Jahresverlauf überwunden werden. Ob dies langfristige Auswirkungen auf die Wirkung der THS hat, kann anhand der hier vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Die Hypothese des kleineren therapeutischen Fensters bei der THS unter Vollnarkose erklärt somit am besten die nachgewiesenen Effekte. Dies wird zum Verfassungszeitpunkt dieser Arbeit am Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Düsseldorf in einer anschließenden Studie weiter untersucht.

3.1.2 Subscores (Axiale Symptome)

In Betrachtung der - zusätzlich zum Gesamtwert - separat ausgewerteten UPDRS III *Subscores* Sprache und *Freezing of gait*, (Teile der sog. axialen Symptome) lässt sich eine weitere, dritte Hauptaussage dieser Arbeit ableiten:

- III. In Bezug auf die Sprachfertigkeit zeigte sich nach einem Jahr ein signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe der wach operierten Patienten.

Dieses Ergebnis zeigt deutlich einen Vorteil des Operationsverfahrens an wachen Patienten, da sich insbesondere die Sprachfertigkeit in den meisten Fällen zur intraoperativen Evaluation während der Teststimulation hervorragend eignet. Interessant ist hierbei insbesondere die Tatsache, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erstmalig nach einem Jahr und nicht bereits nach drei Monaten signifikant messbar war. In Anbetracht der Tatsache, dass die Höhe der Stimulationsamplitude in beiden Gruppen im Verlauf zwar stetig anstieg, sich jedoch wie oben bereits erwähnt nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschieden hat, deutet das plötzliche Auftreten dieses Effektes darauf hin, dass die Elektrodenlokalisierung bei denjenigen Patienten, die eine Elektrodenimplantation unter Vollnarkose erhielten, leicht suboptimal bezüglich des Sprachvermögens gewählt worden ist. Insofern lässt sich die Vermutung aufstellen, dass die beiden verglichenen Operationsverfahren durchaus zu leichten Unterschieden in Bezug auf die Positionierung der Elektroden im STN führen. Wie bereits beschrieben, unterstützt diese These die oben aufgestellte Vermutung des kleineren therapeutischen Fensters nach der THS unter Vollnarkose, wodurch es zu einem vermehrten Auftreten an (beispielsweise dysarthrischen) Nebenwirkungen bei gleicher Stimulationsintensität kommt. Der nach einem Jahr gemessene Unterschied (Vollnarkose (UPDRS \pm SE): $1,91 \pm 0,27$; Wach: $1,21 \pm 0,18$) mag auf den ersten Blick gering erscheinen. Es ist allerdings davon auszugehen, dass der Patient noch mehrere Jahre bzw. Jahrzehnte mit dem implantierten Stimulationsmodul lebt. Da es sich bei der THS nur um eine symptomatische und nicht um eine kausale Therapiemöglichkeit handelt, ist des Weiteren von einem zunehmenden Krankheitsprogress und damit einhergehend einem höheren Stimulationsbedarf auszugehen. Somit scheint wahrscheinlich, dass sich hierdurch auch die bereits nach einem Jahr auftretende stimulationsbedingte Dysarthrie verstärken wird bzw. diese vermehrt auftritt.

Der signifikante Unterschied bei dem *Subscore Freezing* tritt während des Beobachtungszeitraums dieser Arbeit singulär beim Untersuchungszeitpunkt nach drei Monaten auf. Besonders bemerkenswert ist hierbei die Tatsache, dass sich das Symptom *Freezing* (also das „Festfrieren“ des Patienten mitten im Bewegungsablauf) während der intraoperativen Austestung bei einem Wacheingriff nicht testen lässt, da der Patient auf dem Operationstisch stereotaktisch fixiert wird. Wie unter I erläutert, zeigt die Gruppe der wach operierten Patienten nach den ersten drei Monaten ein generell besseres Ansprechen auf die THS. In diesem Rahmen lässt sich a. e. auch der signifikante Unterschied beim *Freezing* einordnen, da dieser ebenso wie der Unterschied im Gesamtwert des UPDRS III im Verlauf des ersten postoperativen Jahres nicht mehr nachweisbar ist.

3.1.3 Einordnung in die wissenschaftliche Literatur

Insgesamt zeigt die stetig zunehmende Anzahl an Publikationen bezüglich der Durchführbarkeit der Elektrodenimplantation für die THS unter Vollnarkose das wachsende Interesse der Fachwelt an dieser Thematik. Dies ist sicherlich auch dem steigenden Interesse sowohl der Behandler als auch der Patienten an einer sicheren, angenehmeren und ebenso effektiven Alternative zum standardmäßigen Wacheingriff geschuldet. Hieraus ergibt sich jedoch für die Untersucher die schwierige Aufgabenstellung, die Nicht-Unterlegenheit des Eingriffs unter Vollnarkose zweifelsfrei nachzuweisen. Die hier vorliegende Arbeit erhebt aufgrund ihres retrospektiven Studiendesigns nicht den Anspruch diese Fragestellung endgültig zu beantworten, sondern stellt eine Ergänzung der bisherigen Literatur dar mit Abbildung des tatsächlichen klinischen *Settings* sowie eines aussagekräftigen Vergleiches der beiden Verfahren.

Bei dem überwiegenden Teil der oben erwähnten Studien handelte es sich, wie auch bei der hier vorliegenden Arbeit, um retrospektive Untersuchungen. Um einen hohen wissenschaftlichen Evidenzgrad für eine abschließende Empfehlung zu dieser Fragestellung erreichen zu können, wären jedoch auch prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien von Notwendigkeit. Ob es solche Studien zu dieser Fragestellung geben wird und kann, scheint zum aktuellen Zeitpunkt eher fraglich. Chen et al. beschrieben den Versuch eine solche Studie am *Barrow Neurological Institute* in Phoenix, Arizona durchzuführen (7). Dieser Versuch musste jedoch nach rund sechs Monaten aufgrund zu geringer Teilnehmerzahlen abgebrochen werden, da es für viele potenzielle Patienten - sicherlich nachvollziehbarerweise - nicht in Frage kam sich zufällig einem

Behandlungsverfahren zuordnen zu lassen. Dieser Umstand zeigt sehr gut die Schwierigkeit der Beantwortung der Fragestellung nach Gleichwertigkeit der beiden möglichen Operationstechniken. In Gesamtschau der bisher veröffentlichten Studien zeigt sich ein grundsätzlich gutes Ansprechen der Patienten auf die THS des STN mit Implantation unter Vollnarkose (7, 8, 50). Bei einigen dieser Studien handelte es sich um pro- oder retrospektive Untersuchungen ausschließlich an Patienten, die unter Vollnarkose operiert worden sind, ohne jedoch einen direkten Vergleich mit einer entsprechenden Kontrollgruppe durchzuführen (47, 51, 54, 58, 59). Andere Studien hingegen enthielten wiederum direkte Vergleiche mit Kontrollgruppen (42, 52, 53, 55-57, 60-62, 64, 75). Diese Studien wiesen jedoch eine hohe Heterogenität bezüglich u. a. der untersuchten Ergebnisse, Gruppengröße, Ausmaß des (falls vorhandenen) *Matchings*, der eingesetzten Anästhetika und des Beobachtungszeitraums auf. Die hier vorliegende Arbeit sollte, wie oben erwähnt, eine Ergänzung hierzu darstellen, indem zwei möglichst große Patientengruppen mit einem umfassenden präoperativem *Matching* und einer hohen Anzahl aussagekräftiger postoperativer Parameter über den Verlauf eines Jahres miteinander verglichen wurden.

Die in dieser Arbeit gefundenen Unterschiede zwischen den beiden Operationsverfahren lassen sich gut mit denen in Einklang bringen, welche vor über zehn Jahren von Maltete et al. in der ersten Studie dieser Art dargestellt wurden. Damals zeigten sich bei zwei recht kleinen Patientenkollektiven nach einem halben Jahr Vorteile des Verfahrens als Wacheingriff bezüglich des motorischen *Outcomes*. (42). Lefaucher et al. fanden an 54 Patienten ein Jahr nach Implantation einen Trend zugunsten des Wacheingriffs für die prozentuale Reduktion des UPDRS III, sowie einiger *Subscores* nach zwölf Monaten (53). Chen et al. wiesen an 52 Patienten eine statistisch signifikante stärkere Beeinflussung der Kognition sowie ein häufigeres Auftreten von Sialorrhö und Dysarthrie nach zwölf Monaten bei Patienten mit Eingriff unter Vollnarkose nach (55). Mehrere im Verlauf durchgeführte Studien konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen ihren Untersuchungsgruppen feststellen (52, 56, 57, 60). Durch die oben beschriebene Heterogenität im Studiendesign scheint die Vergleichbarkeit der bisher durchgeführten Studien jedoch insgesamt eingeschränkt zu sein. Aktuellere Untersuchungen, welche in etwa im gleichen Zeitraum wie die hier vorliegende Arbeit durchgeführt wurden, versuchten durch direkte Vergleiche mit möglichst einheitlichen Standards und größeren Gruppengrößen zur Klärung der Fragestellung beizutragen. Alesch et al. fanden nach einem Jahr an insgesamt 40 Patienten keine signifikanten Unterschie-

de in Bezug auf den UPDRS und die Lebensqualität, wiesen jedoch auf zwischen den Gruppen differierende Grundvoraussetzungen hin (75). Brodsky et al. verglichen 30 Patienten mit Operation unter Vollnarkose mit 39 Patienten mit Wacheingriff und fanden interessanterweise eine signifikant stärkere Verbesserung bei den sprachlichen Fähigkeiten der Patienten mit Vollnarkose (63). Dies steht auf ersten Blick der in dieser Arbeit gefundenen sprachlichen Einschränkung entgegen. Allerdings war in dieser Studie der Beobachtungszeitraum auf ein halbes Jahr begrenzt, während der in der vorliegenden Arbeit beschriebene Effekt auf die Sprachfertigkeit erst nach einem Jahr auftrat. Somit ist hier nicht zwangsläufig ein Widerspruch zu sehen. Des Weiteren bestand das Patientenkollektiv bei Brodsky et al. zu einem Großteil aus Patienten, die eine Elektrodenimplantation in den GPi, einen in Deutschland im Vergleich zum STN eher seltener gewählten Zielpunkt der THS bei IPS, erhalten hatten, sodass die Ergebnisse nicht unbedingt übertragbar sind. Chen et al. führten ebenfalls eine sehr umfassende Studie an Patienten mit Implantation in den STN und den GPi durch (64). Hierbei konnten nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen der relativ großen Gruppe mit Vollnarkose (n=41) und der Gruppe mit Wacheingriff (n=14) festgestellt werden in Bezug auf UPDRS III, Lebensqualität, LEDD, stereotaktische Genauigkeit, Stimulationseinstellungen sowie die Komplikationsraten. Aufgrund des hier Dargestellten ergibt sich die dringende Notwendigkeit von direkten Vergleichen zweier Gruppen mit gleichen Grundvoraussetzungen. Eine besondere Stärke der vorliegenden Arbeit ist sicherlich im hohen Ausprägungsgrad des *Matchings* der beiden Gruppen zu sehen, sodass eine gute Vergleichbarkeit der postoperativen Verläufe anzunehmen ist.

Eine im Jahr 2017 von Ho et al. durchgeführte Meta-Analyse der bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Studien zeigte, dass beide Verfahren zu grundsätzlich vergleichbaren Ergebnissen führen (8). Hier zeigte sich einerseits ein erhöhtes Auftreten von Komplikation (intraoperativen Blutungen und postoperativen Infektionen, ohne deren Schweregrad zu beziffern) bei dem Verfahren als Wacheingriff, a. e. bedingt durch die höhere Anzahl an intraoperativ genutzten Trajekten, und andererseits ein erhöhtes Auftreten von stimulationsbedingten Nebenwirkungen beim Verfahren unter Vollnarkose. Der letztgenannte Punkt passt sehr gut zu der in dieser Arbeit nachgewiesenen Verschlechterung der Sprachfertigkeit im Verlauf der THS, die, wie oben beschrieben, a. e. ebenfalls auf eine im Verlauf stimulationsbedingt ausgelöste Dysarthrie zurückzuführen ist.

Die vorliegende Untersuchung stellt somit eine umfassende Ergänzung der bisherigen wissenschaftlichen Literatur dar. Durch die große Stichprobe, das sehr umfangreiche *Matching* sowie die *Subscore*-Analyse konnten Effekte nachgewiesen werden, welche in den bisher veröffentlichten Studien nicht oder nur andeutungsweise aufgetreten sind. Da sich insgesamt dennoch ein gutes Ansprechen auf das Verfahren unter Vollnarkose zeigte, steht die hier vorliegende Arbeit trotzdem nicht in direktem Widerspruch mit dem bisherigen Stand der wissenschaftlichen Evidenz.

3.2 Nicht-motorisches Outcome

In der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls nicht-motorische Ergebnisse der STN-THS untersucht, welche für eine ganzheitliche Beurteilung des Therapieerfolgs unabdingbar sind.

3.2.1 Levodopa-Äquivalenz-Tagesdosis

In Bezug auf die benötigte Dosis der dopaminergen Medikation zeigte sich, dass am Ende des unmittelbar postoperativen stationären Aufenthalts (i. d. R. nach ein bis zwei Wochen) die eingenommene Levodopa-Äquivalenz-Tagesdosis (LEDD) in der Gruppe der wach operierten Patienten signifikant geringer war. Ob dieser Unterschied ebenfalls im Rahmen des initial generell besseren Ansprechens der wach operierten Gruppe zu sehen ist, oder ob dieser durch einen, wie oben erläutert, stärkeren Mikroläsionseffekt bedingt wurde, lässt sich nicht anhand der vorliegenden Daten klären und verbleibt somit hypothetisch. Bei den nachfolgenden Messzeitpunkten ließ sich kein Unterschied zwischen den Gruppen mehr feststellen, sodass langfristig von einem vergleichbar guten Effekt beider Operationstechniken auf die benötigte Dosierung der dopaminergen Medikation ausgegangen werden kann, wie es auch in der bisherigen Literatur hierzu beschrieben wird (60).

3.2.2 Sicherheitsaspekte

Bei den untersuchten Komplikationsraten wiesen die Gruppen ein gleich häufiges Auftreten von intraoperativen Blutungen bzw. Ischämien auf und unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das Auftreten von postoperativen Infektionen der Elektroden oder des Impulsgebers, so wie in der Anzahl der unerwarteten stationären sowie ambulanten Aufenthalte im Zentrum für Bewegungsstörungen des Universitätsklinikums Düsseldorf. Diese Ergebnisse passen zu der bisher veröffentlichten umfassenden Untersuchung bezüglich der Sicherheitsaspekte der STN-THS sowohl als Wacheingriff als auch unter Vollnarkose, welche grundsätzlich eine Gleichwertigkeit der beiden Verfahren in Bezug auf die Patientensicherheit gefunden hat (62).

3.2.3 Nebenwirkungsschwellen

Im noch regelhaft während des unmittelbar postoperativen stationären Aufenthalts durchgeführten *Monopolar Review* zeigten sich, trotz teilweise durchaus differie-

render Auftretswahrscheinlichkeiten für einige der stimulationsbedingten Nebenwirkungen, keine statistisch signifikanten Effekte. Dies impliziert, dass beide Operationsverfahren grundsätzlich zu einer ähnlichen Elektrodenpositionierung führen, sodass unmittelbar postoperativ kein messbarer Unterschied in Bezug auf die Nebenwirkungsrate besteht. Für den weiteren Verlauf der Stimulationseffekte ergibt sich hieraus jedoch nur eine geringe Aussagekraft.

3.3 Einschränkungen der Arbeit

Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit müssen mehrere Punkte berücksichtigt werden, die potenziell zu einer Einschränkung der Aussagekraft führen können. Zunächst wäre da vorrangig der retrospektive Charakter der Untersuchung zu nennen, wodurch es im Verlauf des Jahres zu einer gewissen Menge fehlender Daten für die verschiedenen Teilbereiche dieser Arbeit in jeweils unterschiedlicher Ausprägung gekommen ist. Hierdurch wird die Aussagekraft mancher dieser Teilbereiche sicherlich geschmälert. In Bezug auf den UPDRS III Gesamtwert, welcher in der Dokumentation des Universitätsklinikums separat aufgezeichnet worden ist, zeigte sich jedoch insgesamt nur geringer Datenverlust (<30%). Da dieser das zentrale Kriterium der vorliegenden Arbeit darstellt, kann insbesondere hier von einer hohen Aussagekräftigkeit ausgegangen werden. Zwar zeigte sich bei der Analyse der UPDRS III *Subscores* ein relativ hoher Anteil mit Daten *lost-to-follow-up* (teilweise lagen hier nur zu 30% auswertbare Daten vor), jedoch haben sich hier trotzdem statistisch signifikante Effekte ergeben. Dies zeigt, dass die hier beschriebenen Unterschiede schon bei einer geringen Gruppengröße nachweisbar und somit von einer hohen Relevanz auszugehen ist. Des Weiteren sind die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten auf den Zeitraum von einem Jahr nach der Elektrodenimplantation beschränkt. Für den Patienten ist jedoch selbstverständlich nicht nur das erste postoperative Jahr von Bedeutung, sondern der meist mehrjährige Krankheitsverlauf nach der Operation entscheidend. Über verschiedene, durch die unterschiedliche Verfahrenstechnik bedingte, Langzeiteffekte und -komplikationen kann aus den hier vorliegenden Daten keine Aussage getroffen werden. Aus der retrospektiven Art dieser Untersuchung ergibt sich zudem, dass das genaue anästhesiologische *Management* i. S. der genauen Sedierungstiefe nicht genormt, sondern vom klinischen Urteil des an der Operation beteiligten Anästhesisten abhängig war. Die genaue Dosierung der eingesetzten Anästhetika könnte sich insbesondere während des Eingriffs unter Vollnarkose auf die Lokalisierung des STN per MER (durch Beeinflussung der Ableitung des sog. *Burst-Pattern* mit typischem Muster im Bereich des STN) ausgewirkt haben. Die bisherige Studienlage hierzu ist noch nicht ausreichend um klare Schlüsse zu ziehen, es zeigte sich jedoch die grundsätzliche Durchführbarkeit und Beurteilbarkeit des MER unter den gängigen, auch im Universitätsklinikum Düsseldorf angewandten, Anästhetika (47, 54, 76, 77). Zusätzlich wurden die Operationen und intraoperativen Austestungen über den gesamten Untersuchungszeitraum von ins-

gesamt acht Jahren nicht durchgängig von dem gleichen neurochirurgischen Team bzw. von dem gleichen Neurologen durchgeführt. Hierdurch können sich sicherlich geringe interindividuelle Unterschiede in einzelnen Durchführungsschritten sowie bei der endgültigen Elektrodenplatzierung, sowie im anschließenden neurologischen *Assessment* ergeben. Da die vorliegenden Daten an einem Zentrum erhoben worden sind ist jedoch insgesamt von einem einheitlichen Qualitätsstandard auszugehen. Als weiterer Aspekt betrachtet werden muss die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit primär eine Untersuchung des motorischen *Outcomes* sowie einiger nicht-motorischer Ergebnisse stattgefunden hat, während weitere patientenrelevante Aspekte wie generelle Patientenzufriedenheit, psychomotorische Symptome und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens aufgrund des retrospektiven Charakters nicht berücksichtigt werden konnten. Diese zuletzt genannten Punkte stellen selbstverständlich wichtige Kriterien zur abschließenden Beurteilung des Therapieerfolges der STN-THS dar.

3.4 Schlussfolgerungen

Betrachtet man die o. g. Hauptaussagen **I**, **II** und **III** der vorliegenden Arbeit, lassen sich die folgenden Schlussfolgerungen ziehen:

Es besteht ein statistisch nachweisbarer Unterschied bezüglich des motorischen *Outcomes* zwischen dem Verfahren der STN-THS bei Patienten mit IPS in Vollnarkose und dem Verfahren als Wacheingriff. Dieser drückt sich insofern aus, dass die Gruppe der wach operierten Patienten in den ersten drei Monaten nach der Operation signifikant stärker von der STN-THS profitiert hat. Dementsprechend lässt sich festhalten, dass das Operationsverfahren als Wacheingriff zumindest kurzfristig zu den besseren motorischen Ergebnissen geführt hat als das Verfahren unter Vollnarkose. Wie oben erläutert, lautete die ursprüngliche Hypothese dieser Untersuchung, dass es keinen solchen relevanten Unterschied bezüglich des Ergebnisses zwischen den beiden Operationstechniken gibt. Diese Hypothese lässt sich in Anbetracht der Ergebnisse dieser Arbeit somit nicht halten und muss verworfen werden.

Da der nachgewiesene signifikante Unterschied des gesamt-motorischen Ansprechens allerdings bereits nach einem Jahr nicht mehr nachweisbar ist, stellt sich somit die Frage, ob dieser für die langfristigen Ergebnisse der STN-THS und somit für das weitere Leben des Patienten eine Relevanz aufweist. Hier sind grundsätzlich zwei verschiedene Szenarien denkbar:

1. Der nachweisbare Unterschied zwischen den Gruppen war ausschließlich in der Anfangsphase nach Elektrodenimplantation relevant und tritt langfristig gesehen nicht wieder auf.
2. Der nachweisbare Unterschied wurde im Verlauf des ersten Jahres, z. B. wie oben beschrieben, durch umfassendes Programmieren des Stimulators oder durch einen unterschiedlich stark ausgeprägten Krankheitsprogress ausgeglichen. Nach einiger Zeit der Gleichwertigkeit tritt bei steigendem Stimulationsbedarf jedoch erneut ein relevanter Unterschied auf.

Welches der beiden Szenarien tatsächlich eintritt, lässt sich anhand dieser Arbeit aufgrund ihres retrospektiven Charakters nicht abschließend beurteilen. Der Anspruch dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob es im Verlauf des ersten postoperativen Jahres

messbare Unterschiede bezüglich des objektiv messbaren *Outcomes* zwischen den beiden Operationsverfahren gibt. Diese Fragestellung muss in Anbetracht der hier dargelegten Ergebnisse bejaht werden. Da der beschriebene messbare Unterschied jedoch bereits nach einem Jahr zu verschwinden scheint und auch die Gruppe der unter Vollnarkose operierten Patienten ein insgesamt gutes Ansprechen auf die STN-THS zeigt, kann dieses Verfahren ebenfalls für Patienten mit medizinischen oder persönlichen Ausschlusskriterien für einen Wacheingriff empfohlen werden.

Des Weiteren fand sich nach einem Jahr bei den wach operierten Patienten eine signifikant bessere Sprachfertigkeit unter Stimulation. Wie oben bereits beschrieben impliziert dies eine leicht suboptimale Elektrodenlokalisierung und damit ein kleineres therapeutisches Fenster nach der THS unter Vollnarkose, sodass die Nebenwirkungsschwelle für dysarthrische Störungen im Jahresverlauf bei zunehmender Stimulationsamplitude häufiger erreicht wird. Dies steht dem Konsens einiger bisheriger Studien entgegen, welche keinen Einfluss des Operationsverfahrens auf die endgültige Elektrodenplatzierung feststellen konnten (7, 8, 50). Die Frage nach den langfristigen Folgen des in dieser Arbeit festgestellten Unterschieds lässt sich an den erhobenen Daten jedoch nicht beantworten. Ebenfalls kann über die individuelle Beeinträchtigung durch die leicht schlechtere Sprachfertigkeit nur gemutmaßt werden. Nichts desto trotz scheint es bei diesem Punkt besonders wichtig, den Patienten präoperativ über die Möglichkeit aufzuklären, dass das Verfahren unter Vollnarkose eher zu einer Verschlechterung der Sprache führen könnte, als es bei dem bisherigen Standardverfahren als Wacheingriff der Fall ist. Die individuelle Entscheidung, ob dieses potentielle Risiko eine Relevanz hat, verbleibt somit beim Patienten.

Weiterhin lässt sich erneut darauf hinweisen, dass diese Arbeit primär auf die motorischen und einige nicht-motorische Ergebnisse anhand klinischer *Scores* und Parameter ausgerichtet war. Patientenzufriedenheit oder andere weichere Faktoren, welche selbstverständlich im Leben des Patienten eine große (und ggfs. deutlich größere) Rolle spielen, bleiben in dieser Studie unberücksichtigt. Hieraus bedingt sich die Notwendigkeit weiterer, prospektiver und umfassender Studien, um die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse zu bestätigen oder zu relativieren.

Aufgrund der zunehmenden technischen Fortschritte im Bereich der STN-THS wird es spannend sein zu beobachten, wie sich modernere Stimulationsverfahren – wie bspw. die Stimulation mit niedriger Impulsbreite oder die sog. direktionale Stimulation, bei welcher das Stimulationsmodul die technischen Voraussetzungen besitzt, postopera-

tiv das gewünschte Stimulationsfeld zu verändern – auf die Ergebnisse der STN-THS auswirken werden (78-80). Wie weiter oben beschrieben ist anhand der Ergebnisse dieser Arbeit zu vermuten, dass die Elektrodenpositionierung unter Vollnarkose im Mittel leicht suboptimal in Bezug auf die Sprachfertigkeit der Patienten gewählt worden ist. Dieser Umstand ließe sich durch direktionale Stimulationsverfahren insofern ausgleichen, dass das Stimulationsfeld postoperativ noch veränderbar ist und dementsprechend so eingestellt werden kann, dass es außerhalb des anatomisch nebenwirkungsrelevanten Bereiches liegt und es somit noch seltener zu dysarthrischen Nebenwirkungen durch die Stimulation kommt. Derzeit sind bereits einige Studien zu diesem Thema veröffentlicht worden, welche eine grundsätzliche Überlegenheit der direktionalen gegenüber der „traditionellen“ THS postulierten (79, 80). Weitere Studien, u. a. zwei im Zentrum für Bewegungsstörungen des Universitätsklinikums Düsseldorf, laufen aktuell noch und werden sicher in absehbarer Zeit neue Erkenntnisse hierzu liefern. Es ist somit davon auszugehen, dass durch weitere Verbesserung des gesamten Verfahrens von der Implantation bis hin zur Programmierung des Stimulators durch den behandelnden Neurologen, der in dieser Arbeit nachgewiesene Unterschied zwischen den beiden Operationsverfahren noch geringer wird oder vollständig verschwindet und somit langfristig der bereits vielerorts bestehende Trend in Richtung des Eingriffs in Vollnarkose als sicheres und von den Patienten oft als angenehmer empfundenes Verfahren, noch verstärkt werden wird. Es bleibt abzuwarten, wie zukünftige Studien das bereits sehr umfassende und spannende Feld der THS noch verändern werden und sich somit auf lange Sicht die Versorgung der immer weiter steigenden Zahl der potenziellen Patienten mit den entsprechenden Verfahren stetig verbessern lässt.

4 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Blasberg F, Wojtecki L, Elben S, Slotty PJ, Vesper J, Schnitzler A, et al. Comparison of Awake vs. Asleep Surgery for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2018;21(6):541-7.
2. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2006;355(9):896-908.
3. Groiss SJ, Wojtecki L, Sudmeyer M, Schnitzler A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2009;2(6):20-8.
4. Wojtecki L, Südmeier M, Schnitzler A. Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Dtsch Arztebl International*. 2007;104(37):A-2513.
5. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J, Tornqvist AL, Houeto JL, Pidoux B, et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(8):1154-61.
6. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;349(20):1925-34.
7. Chen T, Mirzadeh Z, Ponce FA. "Asleep" Deep Brain Stimulation Surgery: A Critical Review of the Literature. *World neurosurgery*. 2017;105:191-8.
8. Ho AL, Ali R, Connolly ID, Henderson JM, Dhall R, Stein SC, et al. Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical comparison and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018;89(7):687-91.
9. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2002;14(2):223-36; discussion 2.
10. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-35.
11. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA. Parkinson's disease. *Sub-cellular biochemistry*. 2012;65:389-455.
12. Bovolenta TM, de Azevedo Silva SM, Arb Saba R, Borges V, Ferraz HB, Felicio AC. Systematic Review and Critical Analysis of Cost Studies Associated with Parkinson's Disease. *Parkinson's disease*. 2017;2017:3410946.
13. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *The New England journal of medicine*. 1998;339(15):1044-53.
14. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9996):896-912.
15. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain : a journal of neurology*. 2000;123 (Pt 11):2297-305.
16. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2015;30(12):1591-601.
17. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*. 2016;139 Suppl 1:318-24.
18. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 2001;57(10 Suppl 3):S11-26.
19. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(9):1020-8.
20. Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine. Parkinson's--divergent causes, convergent mechanisms. *Science (New York, NY)*. 2004;304(5674):1120-2.

21. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Molecular neurobiology*. 2013;47(2):495-508.
22. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(12):a009621.
23. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2015;30(1):64-72.
24. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England journal of medicine*. 2013;368(7):610-22.
25. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2009;8(1):67-81.
26. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied neurophysiology*. 1987;50(1-6):344-6.
27. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8738):403-6.
28. Fox MW, Ahlskog JE, Kelly PJ. Stereotactic ventrolateralis thalamotomy for medically refractory tremor in post-levodopa era Parkinson's disease patients. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(5):723-30.
29. Lozano AM, Lang AE, Galvez-Jimenez N, Miyasaki J, Duff J, Hutchinson WD, et al. Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*. 1995;346(8987):1383-7.
30. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *The New England journal of medicine*. 2000;342(7):461-8.
31. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science (New York, NY)*. 1990;249(4975):1436-8.
32. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet (London, England)*. 1995;345(8942):91-5.
33. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 1998;339(16):1105-11.
34. Krack P, Benazzouz A, Pollak P, Limousin P, Piallat B, Hoffmann D, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1998;13(6):907-14.
35. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1991;6(4):288-92.
36. Volkmann J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21(1):6-17.
37. Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek JL. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA neurology*. 2013;70(2):163-71.
38. Shahidi GA, Rohani M, Parvaresh M, Haghi-Ashtiani B, Saeedi M, Rashedi R, et al. Outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation on long-term motor function of patients with advanced Parkinson disease. *Iranian journal of neurology*. 2017;16(3):107-11.

39. Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *Journal of neurosurgery*. 2014;121(3):709-18.
40. Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI, Koskinen LO. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up. *British journal of neurosurgery*. 2007;21(5):504-9.
41. Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *The New England journal of medicine*. 2006;355(19):1978-90.
42. Maltete D, Navarro S, Welter ML, Roche S, Bonnet AM, Houeto JL, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: with or without anesthesia? *Archives of neurology*. 2004;61(3):390-2.
43. Coenen VA, Amtage F, Volkmann J, Schlapfer TE. Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Deutsches Arzteblatt international*. 2015;112(31-32):519-26.
44. Lopiano L, Rizzone M, Bergamasco B, Tavela A, Torre E, Perozzo P, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *Journal of the neurological sciences*. 2002;195(2):167-70.
45. Bejjani BP, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, et al. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *Journal of neurosurgery*. 2000;92(4):615-25.
46. Schlaier JR, Habermeyer C, Janzen A, Fellner C, Hochreiter A, Proescholdt M, et al. The influence of intraoperative microelectrode recordings and clinical testing on the location of final stimulation sites in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Acta neurochirurgica*. 2013;155(2):357-66.
47. Moll CK, Payer S, Gulberti A, Sharrott A, Zittel S, Boelmans K, et al. STN stimulation in general anaesthesia: evidence beyond 'evidence-based medicine'. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;117:19-25.
48. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of neurophysiology*. 2016;115(1):19-38.
49. Kuhn AA, Kempf F, Brucke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(24):6165-73.
50. Kochanski RB, Sani S. Awake versus Asleep Deep Brain Stimulation Surgery: Technical Considerations and Critical Review of the Literature. *Brain sciences*. 2018;8(1).
51. Hertel F, Zuchner M, Weimar I, Gemmar P, Noll B, Bettag M, et al. Implantation of electrodes for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease with the aid of intraoperative microrecording under general anesthesia. *Neurosurgery*. 2006;59(5):E1138; discussion E.
52. Yamada K, Goto S, Kuratsu J, Matsuzaki K, Tamura T, Nagahiro S, et al. Stereotactic surgery for subthalamic nucleus stimulation under general anesthesia: a retrospective evaluation of Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2007;13(2):101-7.
53. Lefaucheur JP, Gurruchaga JM, Pollin B, von Raison F, Mohsen N, Shin M, et al. Outcome of bilateral subthalamic nucleus stimulation in the treatment of Parkinson's disease: correlation with intra-operative multi-unit recordings but not with the type of anaesthesia. *European neurology*. 2008;60(4):186-99.

54. Lin SH, Chen TY, Lin SZ, Shyr MH, Chou YC, Hsieh WA, et al. Subthalamic deep brain stimulation after anesthetic inhalation in Parkinson disease: a preliminary study. *Journal of neurosurgery*. 2008;109(2):238-44.
55. Chen SY, Tsai ST, Lin SH, Chen TY, Hung HY, Lee CW, et al. Subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease under different anesthetic modalities: a comparative cohort study. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2011;89(6):372-80.
56. Nakajima T, Zrinzo L, Foltynie T, Olmos IA, Taylor C, Hariz MI, et al. MRI-guided subthalamic nucleus deep brain stimulation without microelectrode recording: can we dispense with surgery under local anaesthesia? *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2011;89(5):318-25.
57. Sutcliffe AJ, Mitchell RD, Gan YC, Mocoft AP, Nightingale P. General anaesthesia for deep brain stimulator electrode insertion in Parkinson's disease. *Acta neurochirurgica*. 2011;153(3):621-7.
58. Harries AM, Kausar J, Roberts SA, Mocoft AP, Hodson JA, Pall HS, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for advanced Parkinson disease using general anesthesia: long-term results. *Journal of neurosurgery*. 2012;116(1):107-13.
59. Fluchere F, Witjas T, Eusebio A, Bruder N, Giorgi R, Leveque M, et al. Controlled general anaesthesia for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(10):1167-73.
60. Saleh S, Swanson KI, Lake WB, Sillay KA. Awake Neurophysiologically Guided versus Asleep MRI-Guided STN DBS for Parkinson Disease: A Comparison of Outcomes Using Levodopa Equivalents. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2015;93(6):419-26.
61. Jacob RL, Geddes J, McCartney S, Burchiel KJ. Cost analysis of awake versus asleep deep brain stimulation: a single academic health center experience. *Journal of neurosurgery*. 2016;124(5):1517-23.
62. Chen T, Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Ponce FA. Complication rates, lengths of stay, and readmission rates in "awake" and "asleep" deep brain stimulation. *Journal of neurosurgery*. 2017;127(2):360-9.
63. Brodsky MA, Anderson S, Murchison C, Seier M, Wilhelm J, Vederman A, et al. Clinical outcomes of asleep vs awake deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology*. 2017;89(19):1944-50.
64. Chen T, Mirzadeh Z, Chapple KM, Lambert M, Shill HA, Moguel-Cobos G, et al. Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson disease. *Journal of neurosurgery*. 2018:1-12.
65. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(7):738-50.
66. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(1):41-7.
67. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(15):2129-70.
68. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(15):2649-53.
69. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2005;20(10):1255-63.

70. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Archives of neurology*. 2005;62(8):1265-9.
71. Brown GG, Rahill AA, Gorell JM, McDonald C, Brown SJ, Sillanpaa M, et al. Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 1999;12(4):180-8.
72. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(11):1546-50.
73. Wagle Shukla A, Zeilman P, Fernandez H, Bajwa JA, Mehanna R. DBS Programming: An Evolving Approach for Patients with Parkinson's Disease. *Parkinson's disease*. 2017;2017:8492619.
74. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *Journal of neurosurgery*. 1996;84(2):203-14.
75. Alesch F, Jain R, Chen L, Brucke T, Seijo F, San Martin ES, et al. 135 A Comparison of Outcomes Between Deep Brain Stimulation Under General Anesthesia Versus Conscious Sedation With Awake Evaluation. *Neurosurgery*. 2016;63 Suppl 1:155.
76. Kim W, Song IH, Lim YH, Kim MR, Kim YE, Hwang JH, et al. Influence of propofol and fentanyl on deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Korean Med Sci*. 2014;29(9):1278-86.
77. Lin SH, Lai HY, Lo YC, Chou C, Chou YT, Yang SH, et al. Decreased Power but Preserved Bursting Features of Subthalamic Neuronal Signals in Advanced Parkinson's Patients under Controlled Desflurane Inhalation Anesthesia. *Frontiers in neuroscience*. 2017;11:701.
78. Bouthour W, Wegrzyk J, Momjian S, Peron J, Fleury V, Tomkova Chaoui E, et al. Short pulse width in subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2018;33(1):169-73.
79. Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Treuer H, Klehr M, et al. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2017;32(10):1380-8.
80. Steigerwald F, Muller L, Johannes S, Matthies C, Volkman J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2016.

5 Anhang

5.1 Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (67)

Die einzelnen *Subitems* sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

1. Sprache

- 0: Normal
- 1: Angedeutete Modulationsschwierigkeiten, alle Wörter jedoch verständlich
- 2: Einige unklare Wörter, Sätze verständlich
- 3: Schwer verständliche Sprache
- 4: Überwiegend unverständliche Sprache

2. Gesichtsausdruck

- 0: Normal
- 1: Reduzierte Blinzelfrequenz
- 2: Zusätzlich spärliche Bewegungen des Mundbereichs
- 3: Maskenhafter Gesichtsausdruck, Mund zeitweise geöffnet
- 4: Maskenhafter Gesichtsausdruck, Mund überwiegend geöffnet

3. Rigor

- 0: Kein Rigor
- 1: Rigor tritt unter Bahnungsmanövern auf
- 2: Rigor auch ohne Bahnung, voller Bewegungsumfang erhalten
- 3: Rigor ohne Bahnung, voller Bewegungsumfang nur unter hoher Anstrengung
- 4: Rigor ohne Bahnung, voller Bewegungsumfang eingeschränkt

4. Fingertippen

- 0: Normal
- 1: Regulärer Rhythmus gestört und/oder angedeutete Verlangsamung und/oder Amplitudenabnahme
- 2: Drei bis fünf Unterbrechungen bei 10maligem Tippen und/oder leichte Verlangsamung und/oder frühere Amplitudenabnahme

3: Mehr als fünf Unterbrechungen und/oder mäßige Verlangsamung und/oder sofortige Amplitudenabnahme

4: Aufgabe kann vom Patienten nicht ausreichend durchgeführt werden

5. Öffnen und Schließen der Hände

0: Normal

1: Regulärer Rhythmus gestört und/oder angedeutete Verlangsamung und/oder Amplitudenabnahme

2: Drei bis fünf Unterbrechungen bei 10maligem Öffnen und Schließen und/oder leichte Verlangsamung und/oder frühere Amplitudenabnahme

3: Mehr als fünf Unterbrechungen und/oder mäßige Verlangsamung und/oder sofortige Amplitudenabnahme

4: Aufgabe kann vom Patienten nicht ausreichend durchgeführt werden

6. Pronation und Supination der Hände

0: Normal

1: Regulärer Rhythmus gestört und/oder angedeutete Verlangsamung und/oder Amplitudenabnahme

2: Drei bis fünf Unterbrechungen bei 10maligem Drehen und/oder leichte Verlangsamung und/oder frühere Amplitudenabnahme

3: Mehr als fünf Unterbrechungen und/oder mäßige Verlangsamung und/oder sofortige Amplitudenabnahme

4: Aufgabe kann vom Patienten nicht ausreichend durchgeführt werden

7. Vorfußtippen

0: Normal

1: Regulärer Rhythmus gestört und/oder angedeutete Verlangsamung und/oder Amplitudenabnahme

2: Drei bis fünf Unterbrechungen bei 10maligem Tippen und/oder leichte Verlangsamung und/oder frühere Amplitudenabnahme

3: Mehr als fünf Unterbrechungen und/oder mäßige Verlangsamung und/oder sofortige Amplitudenabnahme

4: Aufgabe kann vom Patienten nicht ausreichend durchgeführt werden

8. Heben und Stampfen der Beine

0: Normal

1: Regulärer Rhythmus gestört und/oder angedeutete Verlangsamung und/oder Amplitudenabnahme

2: Drei bis fünf Unterbrechungen bei 10maligem Heben und/oder leichte Verlangsamung und/oder frühere Amplitudenabnahme

3: Mehr als fünf Unterbrechungen und/oder mäßige Verlangsamung und/oder sofortige Amplitudenabnahme

4: Aufgabe kann vom Patienten nicht ausreichend durchgeführt werden

9. Aufstehen vom Stuhl

0: Keine Schwierigkeiten

1: Langsamer oder mehr als Versuch notwendig, Armlehnen müssen nicht benutzt werden

2: Hochdrücken unter Benutzung der Armlehnen

3: Hochdrücken mit Zurückfallneigung, ggfs. mehrere Versuche notwendig

4: Angewiesen auf fremde Hilfe

10. Gangbild

0: Normal

1: Leichte Gangstörung

2: Erhebliche Gangstörung

3: Benötigt eine Gehhilfe

4: Auf fremde Hilfe angewiesen

11. Blockade beim Gehen (*Freezing*)

0: Keine Blockade

1: Kurze Unterbrechung beim Starten oder Ändern einer Bewegung

2: Mehrere kurze Unterbrechungen beim Starten oder Ändern einer Bewegung

3: Beim Geradeausgehen einmalige Blockade

4: Beim Geradeausgehen mehrfache Blockade

12. Posturale Stabilität

- 0: Normal, ein bis zwei Auffangschritte
- 1: Fängt sich ohne Hilfe selber auf, drei bis fünf Schritte notwendig
- 2: Fängt sich ohne Hilfe selber auf, mehr als fünf Schritte notwendig
- 3: Fängt sich nicht selber auf, sicherer Stand
- 4: Fängt sich nicht selber auf, sehr instabiler Stand

13. Körperhaltung

- 0: Normal
- 1: Nicht völlig aufrecht
- 2: Eindeutige Flexion oder Seitneigung, jedoch willkürlich korrigierbar
- 3: Eindeutige Flexion oder Seitneigung, willkürlich nicht korrigierbar
- 4: Flexion oder Seitneigung, die zu einer ausgeprägten Haltungsinstabilität führt

14. Globale Spontanbewegungen

- 0: Normal
- 1: Angedeutete Verlangsamung und Verarmung
- 2: Leichte Verlangsamung und Verarmung
- 3: Mäßige Verlangsamung und Verarmung
- 4: Schwere Verlangsamung und Verarmung

15. Haltetremor der Hände

- 0: Kein Tremor
- 1: Amplitude unter 1cm
- 2: Amplitude 1cm bis 3cm
- 3: Amplitude 3cm bis 10cm
- 4: Amplitude über 10cm

16. Bewegungstremor der Hände

- 0: Kein Tremor
- 1: Amplitude unter 1cm
- 2: Amplitude 1cm bis 3cm
- 3: Amplitude 3cm bis 10cm
- 4: Amplitude über 10cm

17. Amplitude des Ruhetremors

0: Kein Tremor

1: Amplitude unter 1cm

2: Amplitude 1cm bis 3cm (2cm Lippen- oder Kiefertremor)

3: Amplitude 3cm bis 10cm (2cm bis 3cm Lippen- oder Kiefertremor)

4: Amplitude über 10cm (3cm Lippen- oder Kiefertremor)

18. Konstanz des Ruhetremors

0: Kein Tremor

1: Unter 25% der Untersuchungszeit vorhanden

2: 26-50% der Untersuchungszeit vorhanden

3: 51-75% der Untersuchungszeit vorhanden

4: Mehr als 75% der Untersuchungszeit vorhanden

5.2 Umrechnungstabelle Levodopa-Äquivalenz-Tagesdosis

Immediate release L-dopa	x 1
Controlled release L-dopa	x 0.75
Entacapone (or Stalevo®)	LD + x 0.33
Tolcapone	LD + x 0.5
Duodopa®	x 1.11
Pramipexole (as salt)	x 100
Pramipexole (as base)	x 140
Ropinirole	x 20
Rotigotine	x 30
Pirebedil	x 1
Pergolid	x 100
Lisurid	x 100
DHEC	x 5
Cabergoline	x 67
Selegiline-Oral	x 10
Selegiline – sublingual	x 80
Rasagiline	x 100
Amantadine	x 1
Apomorphine	x 10

Umrechnungstabelle laut Movement Disorders Society (68); links: Wirkstoff, rechts: Umrechnungsfaktor bezogen auf Levodopa

Danksagungen:

Besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. Schnitzler, sowie an die gesamte Abteilung des Instituts für klinische Neurowissenschaften des UKD für die stets positive Unterstützung und die hohe Hilfsbereitschaft, sowie die Möglichkeit der Teilnahme an der 61. wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) in Leipzig im Jahr 2017.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Jan Vesper für die gute Zusammenarbeit bezüglich der neurochirurgischen Aspekte dieser Arbeit.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Stefan Groiss, welcher mich über den gesamten Zeitraum der Arbeit stets mit größter Geduld, Engagement und exzellentem Fachwissen unterstützt hat, jederzeit ein offenes Ohr und für Fragen oder Unklarheiten und immer die passende Lösung parat hatte.

Meiner Partnerin Lisa Störtte gebührt ebenfalls ein besonderer Dank dafür, dass sie mich allen Schritten dieser Arbeit begleitet und unterstützt hat.