

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

Zum Einfluss einer Vollnarkose im Vergleich zur Wachoperation auf  
die therapeutische Breite der Tiefen Hirnstimulation des  
Nucleus subthalamicus bei Morbus Parkinson

Dissertation

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

vorgelegt von  
Farhad Senemmar  
2022

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: Prof. Dr. med. Jan Vesper

meiner Ehefrau und meinen Eltern gewidmet

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Senemmar, F., Hartmann, C. J., Slotty, P. J., Vesper, J., Schnitzler, A., Groiss, S. J., (2021), *Asleep Surgery May Improve the Therapeutic Window for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus*. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, (24) 279–285

# Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus subthalamicus (STN) ist eine etablierte und effektive Behandlungsmethode bei medikamentös schwer behandelbaren Patienten mit fortgeschrittenem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS). Klassischerweise wird der operative Eingriff als Wacheingriff durchgeführt, um den Implantationsort der Elektrode durch eine intraoperative Testung zu evaluieren bzw. zu korrigieren. Durch die technischen Fortschritte in der Bildgebung konnte gezeigt werden, dass die alternative Operation unter Vollnarkose der Wachoperation im Hinblick auf die klinische Verbesserung der Patienten nicht unterlegen ist. Die therapeutische Breite der STN Stimulation, die als Kriterium der Effektivität der THS zunehmend an Bedeutung gewinnt, wurde allerdings zwischen beiden Operationstechniken bislang nicht verglichen. Vor diesem Hintergrund widmeten wir unsere Arbeit der Fragestellung, wie eine THS des STN unter Vollnarkose die therapeutische Breite beeinflusst. Im nächsten Schritt untersuchten wir, ob der Effekt durch eine direktionale Stimulation verstärkt werden kann. Hierfür setzten wir die therapeutische Breite in den Fokus unserer Studie und verglichen 104 Parkinson-Patienten miteinander, die im Zentrum für Bewegungsstörungen des Universitätsklinikums Düsseldorf eine THS des STN von 2016 bis 2019 als Wacheingriff oder unter Vollnarkose erhielten. Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Gruppe, die unter Vollnarkose operiert wurde, eine signifikant größere therapeutische Breite aufwies als die Gruppe, die als Wacheingriff operiert wurde. Weiterhin konnte dieser Effekt unter Vollnarkose durch eine direktionale Stimulation signifikant verstärkt werden. Die motorische Verbesserung, die Reduktion der dopaminergen Medikation und die chronischen Stimulationsamplituden waren nach einem Jahr postoperativ zwischen beiden Gruppen gleich und mit den Ergebnissen vorheriger Studien gut vergleichbar. Nach unserem Kenntnisstand ist die vorliegende retrospektive Studie die Erste, die eine Überlegenheit der Operationstechnik unter Vollnarkose aufgrund eines erweiterten therapeutischen Fensters zeigt. Es bedarf weiterer prospektiver Analysen, um unsere Ergebnisse zu unterstützen. Insgesamt bestätigt unsere Studie den Trend in Richtung des Eingriffs unter Vollnarkose.

# Summary

Deep Brain Stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) is an effective and established treatment option for patients with advanced Parkinson's Disease, who are challenging to treat with medication. The surgical procedure is typically performed under local anesthesia (awake surgery) to confirm the target intraoperatively by test stimulation. Due to advances in modern imaging techniques, recent studies could show non-inferiority of the alternative of surgery under general anesthesia (asleep surgery). However, along with these studies, the postoperative therapeutic window of stimulation, which has recently been found a good measure for DBS outcome, has not been compared between both techniques. For this reason, we aimed to investigate how STN-DBS under general anesthesia influences the therapeutic window and whether its effect can be strengthened with directional stimulation. Therefore, we put the therapeutic window in the focus of our study and compared a total of 104 consecutive PD patients who underwent STN-DBS surgery from 2016 to 2019 either under local or general anesthesia at the center of movement disorders at the Düsseldorf University Hospital. The results of our study could show a significantly wider therapeutic window in the group with asleep surgery compared to the group who underwent awake surgery. This effect with asleep surgery could further be strengthened significantly using directional stimulation. Motor improvement, degree of dopaminergic medication, and chronic stimulation amplitudes did not differ between both groups after one year postoperatively, which is in line with previous studies. To the best of our knowledge, the present retrospective study is the first to show a superiority of asleep surgery due to an increased therapeutic window. Further prospective studies are required to confirm our results. Taken together, our study supports the current trend towards asleep DBS surgery.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>DBS</b>	<i>Deep Brain Stimulation</i>
<b>dDBS</b>	<i>Directional Deep Brain Stimulation</i>
<b>COMT</b>	Catechol-O-Methyltransferase
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>ET</b>	Essentieller Tremor
<b>GBA</b>	Glucocerebrosidase
<b>GPI</b>	Globus Pallidus Interna
<b>HOB</b>	<i>Head of Bed</i>
<b>IPS</b>	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
<b>LEDD</b>	<i>Levodopa Equivalent Daily Dose</i>
<b>LRRK2</b>	<i>Leucine-Rich Repeat Kinase 2</i>
<b>MDS</b>	<i>Movement Disorder Society</i>
<b>MER</b>	Mikroelektrodenableitung
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartat
<b>oDBS</b>	<i>Omnidirectional Deep Brain Stimulation</i>
<b>PD</b>	<i>Parkinson's Disease</i>
<b>PS</b>	Parkinson Syndrom
<b>SNc</b>	Substantia nigra pars compacta
<b>SNCA</b>	$\alpha$ -Synuclein
<b>STN</b>	Nucleus subthalamicus
<b>THS</b>	Tiefe Hirnstimulation
<b>UKPDSBB</b>	<i>UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria</i>
<b>UPDRS</b>	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
<b>VIM</b>	Nucleus ventralis intermedius
<b>Vs.</b>	<i>Versus</i>

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Das idiopathische Parkinson-Syndrom .....	2
1.1.1	Diagnose des Morbus Parkinson .....	5
1.1.2	Therapie des Morbus Parkinson .....	6
1.2	Tiefe Hirnstimulation (THS) .....	8
1.2.1	Geschichte der THS .....	8
1.2.2	Indikation für eine THS bei IPS.....	9
1.2.3	Wirkmechanismus der THS .....	10
1.2.4	DBS-Elektroden .....	11
1.2.5	Operationstechnik: Wacheingriff vs. Vollnarkose.....	12
1.2.6	Wissenschaftlicher Stand .....	13
1.3	Ziele der Arbeit .....	15
1.4	Messmethoden .....	17
1.4.1	<i>Monopolar Review</i> .....	17
1.4.2	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)</i> .....	18
1.4.3	<i>Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD)</i> .....	18
1.5	Ethikvotum .....	20
2	<i>Asleep Surgery May Improve the Therapeutic Window for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus</i> , Senemmar, F., Hartmann, C. J., Sloty, P. J., Vesper, J., Schnitzler, A., Groiss, S. J., <i>Neuromodulation: Journal of Neuromodulation Society</i> , 24: 279–285, (2021) .....	21
3	Diskussion.....	22
3.1	Eine erweiterte therapeutische Breite unter Vollnarkose.....	22
3.2	Zusätzlicher Effekt durch eine direktionale Stimulation .....	26
3.3	UPDRS III, LEDD und chronische Stimulationsamplituden sind gleich bei Wachoperation und Vollnarkose.....	28
3.3.1	UPDRS III.....	28
3.3.2	LEDD .....	29
3.3.3	Stimulationsamplituden .....	29
3.4	Limitationen der Studie .....	31
3.5	Schlussfolgerungen .....	34
4	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	36

5 Anhang .....	44
5.1 <i>Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> <i>Part III</i> .....	44
5.2 Umrechnungstabelle zur Bestimmung der Levodopa-Äquivalenzdosis ..	49

# 1 Einleitung

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) – engl. *deep brain stimulation* (DBS) – stellt eine effektive und wirkungsvolle Therapieform zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) dar (Groiss et al., 2009). Der positive Effekt auf die krankheitsbedingten Symptome sowie auf die postoperativ benötigte Medikamentendosis führt bei vielen Parkinson-Patienten zur Zurückgewinnung ihrer Selbstständigkeit und folglich zur Verbesserung der Lebensqualität (Deuschl et al., 2006, Tykocki et al., 2013, Limousin et al., 1998). Die Indikation für eine THS kann bei Patienten gestellt werden, bei denen nach einem langen Krankheitsverlauf die medikamentöse Therapie zur Suppression der Parkinsonsymptome nicht mehr ausreicht bzw. ausgeschöpft ist oder sogar zu Nebenwirkungen führt (Wojtecki et al., 2009). Nach ausführlichen Tests und einer sorgfältigen stereotaktischen Planung werden in einem operativen Eingriff auf jeder Seite des Gehirns – bei Parkinsonpatienten vorzugsweise im Nucleus subthalamicus (STN) – Elektroden eingesetzt, die mit einem subkutan eingesetzten Impulsgeber verbunden sind. Die Elektroden generieren eine reversible Stimulation des Zielgebietes, wodurch eine deutliche Linderung der motorischen Symptome erreicht wird (Volkman et al., 2009, Wojtecki et al., 2009). Seit wenigen Jahren werden segmentierte Elektroden (*directional* DBS) implantiert, die sich gegenüber den konventionellen Elektroden (*omnidirectional* DBS) aufgrund ihrer besseren Lenkung des Stimulationsfeldes als vorteilhaft erwiesen (Dembek et al., 2017). Die Implantation der Elektrode wird klassischerweise als Wacheingriff durchgeführt. Diese Operationstechnik erlaubt es, intraoperativ mit dem Patienten zu kommunizieren und durch Stimulationstestungen auf die Effektschwelle – definiert durch die niedrigste Amplitude mit einem klinischen Nutzen – und die Nebenwirkungsschwelle – definiert durch die niedrigste Amplitude mit stimulationsinduzierter Nebenwirkung – den genauen Implantationsort der Elektrode zu bestimmen. Bei Patienten, die sich einem Wacheingriff nicht unterziehen wollen, kann die THS ebenfalls unter Vollnarkose erfolgen, wodurch die Zielpunktbestimmung zur Implantation der Elektrode nur auf präoperative bildgebende Verfahren (*image-based targeting*) – wie Magnetresonanztomografie (MRT) und Computertomografie (CT) – sowie ggf. limitierter intraoperativer Testung basiert. Viele Jahre lang sahen

Wissenschaftler den Wacheingriff der THS aufgrund der intraoperativen Evaluation als überlegen, während aktuellere Studien vergleichbare Ergebnisse zwischen beiden Techniken postulieren (Blasberg et al., 2018, Maltete et al., 2004, Wang et al., 2019). Ihre Ergebnisse basieren bisher primär auf motorischen *Outcome*-Parametern. Dem therapeutischen Fenster der Stimulation, das durch die Effekt- und Nebenwirkungsschwelle definiert ist und postoperativ in einer sorgfältigen Stimulationsaustestung registriert wird (siehe Abschnitt 1.4.1), gebührte bisher in der wissenschaftlichen Literatur als *Outcome*-Parameter im Zusammenhang mit der Narkoseform keine Aufmerksamkeit. Vor diesem Hintergrund werden in der vorliegenden Arbeit die Verfahren „Wacheingriff“ und „Vollnarkose“ der THS mit Augenmerk auf die postoperative therapeutische Breite miteinander verglichen.

## 1.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) oder Morbus Parkinson, das zum ersten Mal vor über 200 Jahren (1817) von einem britischen Arzt namens James Parkinson beschrieben wurde, ist eine komplexe, langsam fortschreitende und weitverbreitete Nervenerkrankung (Parkinson, 2002). Sie gilt als die häufigste Erkrankung des Bewegungsapparates und ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (de Lau and Breteler, 2006, Alzheimer's, 2014, Dorsey et al., 2007, Tysnes and Storstein, 2017). Das IPS zählt neben dem atypischen Parkinson-Syndrom, dem symptomatischen (sekundären) Parkinson-Syndrom und dem genetischen Parkinson-Syndrom, die seltener auftreten, als die häufigste (75 %) der 4 Parkinson-Syndrome (PS) (Oertel and Reichmann, 2012). Weiterhin ist das Parkinson Syndrom hinsichtlich der klinischen Symptome in akinetisch-rigiden Typ, Äquivalenz-Typ, Tremordominanz-Typ und monosymptomatischen Ruhetremor unterteilt (Oertel and Reichmann, 2012). Aus pathologischer Sicht weist die Erkrankung zwei typische Merkmale auf: 1. Die Degeneration von dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra pars compacta (SNc) des Mittelhirns und 2. die Akkumulation von alpha-Synuclein Aggregaten in Form von Lewy-Körperchen im Gehirngewebe (Wakabayashi et al., 2013, Lang and Lozano, 1998). Der daraus resultierende Dopaminmangel führt zu einem Ungleichgewicht in der

Basalganglienschleife, einem hochkomplexen Verschaltungssystem verschiedener subkortikaler Kerne mit dem zerebralen Kortex und dem Thalamus, die durch inhibitorische und exzitatorische Wege miteinander verknüpft sind. Diese sind für die Modulation der Motorik zuständig (Lanciego et al., 2012). Abbildung 1 zeigt das klassische Modell einer gesunden und an IPS erkrankten Basalganglienschleife. Der Verlust des Neurotransmitters Dopamin resultiert in einen Ausfall der hemmenden Wirkung der Substantia nigra pars compacta (SNc) auf die Basalganglienschleife, wodurch eine erhöhte neuronale Aktivität des Nucleus subthalamicus (STN) und Globus pallidus interna (GPi) beobachtet werden kann (DeLong, 1990). Dies führt insgesamt zu einer stärkeren Hemmung des Thalamus und der extrapyramidalen Motorik (DeLong, 1990).

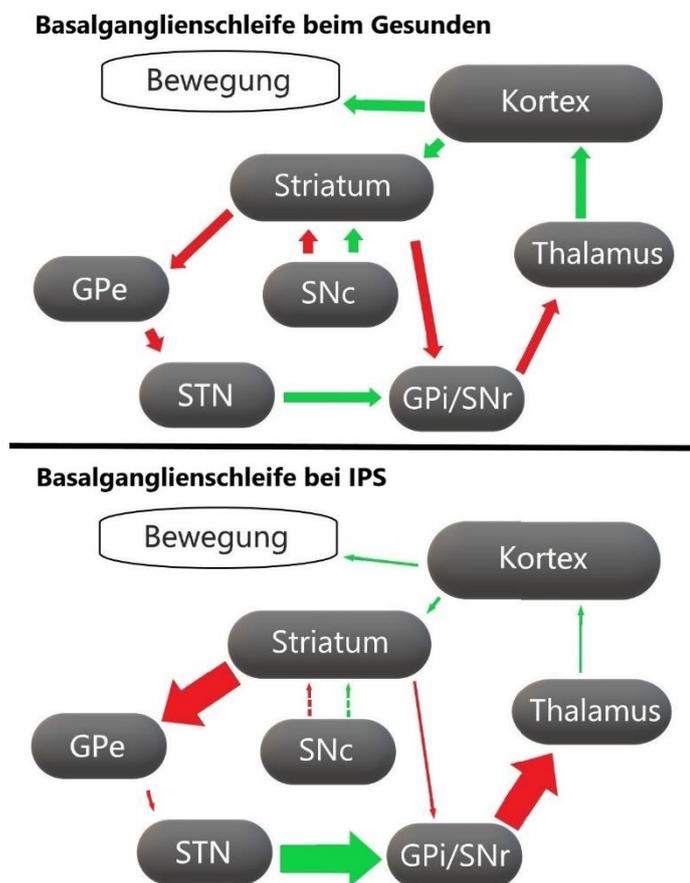


Abb. 1: **Modellvorstellung einer gesunden und an IPS erkrankten Basalganglienschleife**, rote Pfeile: inhibitorisch, grüne Pfeile: exzitatorisch; Änderung der neuronalen Aktivität bei IPS dargestellt durch die Pfeildicke; GPe: Globus pallidus externa, STN: Nucleus subthalamicus, GPi: Globus pallidus interna, SNr: Substantia nigra pars reticularis, SNc: Substantia nigra pars compacta (Quelle: Eigene Darstellung)

Klinisch kommt es durch dieses Ungleichgewicht zu Bewegungsstörungen, die sich als charakteristische Symptome, wie Bradykinese, Rigor und Tremor manifestieren (Postuma et al., 2015). In der Anfangsphase der Erkrankung beginnt diese typische Trias meist unilateral und entwickelt sich im Laufe der Erkrankung bilateral weiter (Hoehn and Yahr, 1967, Goetz et al., 2007). Oft gehen nicht motorische Symptome wie Depressionen, Schlafstörungen oder Obstipation den motorischen Symptomen voraus (Chaudhuri et al., 2006, Marsh, 2013). Die nicht motorischen und motorischen Symptome führen für die Betroffenen zu einer deutlichen Verschlechterung ihrer Lebensqualität (Schrag et al., 2000). In der folgenden Tabelle ist eine weltweit anerkannte Stadieneinteilung des progressiven IPS nach Hoehn und Yahr dargestellt, die zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung dient (Hoehn and Yahr, 1967, Goetz et al., 2004). Diese Einteilung wurde 1967 zum ersten Mal vorgestellt und in den vergangenen Jahren modifiziert.

Stadium	Befund
1.0	Einseitige Symptomatik
1.5	Einseitige Symptomatik plus axiale Beteiligung
2.0	Beidseitige Symptomatik ohne Gleichgewichtsstörung
2.5	Leichte beidseitige Symptomatik mit Ausgleich im Stoßtest
3.0	Leichte bis mäßig beidseitige Symptomatik, leichte Standataxie und vorhandene Selbstständigkeit
4.0	Schwere beidseitige Symptomatik, Steh- und Gehfähigkeit noch vorhanden
5.0	Schwere beidseitige Symptomatik, Patient ist ohne Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen oder ist bettlägerig

Tabelle 1: **Stadieneinteilung des IPS nach Hoehn & Yahr (modifiziert)**

Ätiologisch ist die Krankheitsursache weiterhin unklar. Diskutiert werden aber genetische Mutationen im Zusammenspiel mit äußeren Faktoren, die die Entstehung der Krankheit begünstigen können (Kalia and Lang, 2015). Von besonderem Interesse für die genetische Erforschung der Krankheit sind Mutationen in den Genen  $\alpha$ -Synuclein (SNCA), Glucocerebrosidase (GBA) und *Leucine-Rich Repeat Kinase 2* (LRRK2) (Polymeropoulos et al., 1997, Sidransky

and Lopez, 2012, Corti et al., 2011). Zu den äußeren Faktoren zählen u.a. Kopfverletzungen, die Einnahme von Beta-Blockern und Pestizid-Exposition (Kalia and Lang, 2015, Noyce et al., 2012).

Das IPS manifestiert sich im Durchschnitt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, während man bei Manifestationen zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr vom frühen Parkinson-Syndrom (*young-onset* Parkinson) und vor dem 20. Lebensjahr vom juvenilen Parkinsonsyndrom spricht (Rubenstein et al., 1997, Mehanna and Jankovic, 2019, Gomez Arevalo et al., 1997). In den vergangenen Jahren zeigten Studien, dass Familienmitglieder ersten Grades von Erkrankten einem zwei- bis dreifach höheren Risiko ausgesetzt sind, ebenfalls an Parkinson zu erkranken (Savica et al., 2016). Ältere Studien wiesen ebenfalls nach, dass Männer 1.5-fach häufiger als Frauen betroffen sind, während die Prävalenz von Parkinson in Europa, Nordamerika und Südamerika größer ist als in Afrika und Asien (de Lau and Breteler, 2006, Kalia and Lang, 2015). Unter Berücksichtigung dieser Zahlen resultiert eine besondere soziale und ökonomische Position des IPS, da die Erkrankung für Patienten mit hohen Kosten verbunden ist (Bovolenta et al., 2017).

### 1.1.1 Diagnose des Morbus Parkinson

Die Diagnose des IPS wird in der Literatur unterschiedlich angegeben (Gelb et al., 1999). Anerkannte diagnostische Kriterien, wie die der *United Kingdom Brain Bank Society* (UKPDSBB) erhöhten anfangs die Präzision der Diagnose und wurden im Laufe der Jahre weiterentwickelt (Hughes et al., 1992, Hughes et al., 2001). Eine Metaanalyse offenbarte jedoch für verschiedene Diagnosekriterien, unter anderem für UKPDSBB, eine geringe Sensibilität und Spezifität bezüglich Erkennung der Krankheit (Rizzo et al., 2016). Aufgrund des stetig wachsenden Wissens wurden von der *Movement Disorder Society* (MDS) neue Diagnostikkriterien (*MDS criteria*) vorgestellt, die die vorherigen Kriterien der *United Kingdom Brain Bank Society* ablösen (Postuma et al., 2015, Zach et al., 2017). Diese unterteilen die Diagnose in ein klinisch definitives und ein klinisch wahrscheinliches IPS. Nach den neuen Kriterien gilt ein Patient bei folgenden Befunden als definitiv klinisch erkrankt (Postuma et al., 2015):

1. Dem Auftreten von Bradykinese, als Hauptsymptom, in Kombination mit Tremor und/oder Steifigkeit.
2. Dem Fehlen absoluter Ausschlusskriterien, wie z. B. dem Verlust kortikaler Sensibilität, positivem Babinski-Zeichen
3. Dem Vorliegen von mindestens zwei unterstützenden Kriterien, wie z. B. unilateralem Beginn, deutlichem Ansprechen auf dopaminerge Therapie
4. Dem Fehlen jeglicher *red flags*, wie z. B. plötzlicher Gangverschlechterung, früher bulbärer Symptomatik

Wichtig ist hierbei, differentialdiagnostisch zwischen IPS und anderen Parkinson-Syndromen, wie atypischen Parkinson-Syndromen und symptomatischen (sekundären) Parkinson-Syndromen, zu differenzieren, da diese sich in der Ätiologie und folglich in der Therapie unterscheiden (Wojtecki et al., 2009). Positive Hinweise auf das Vorliegen des idiopathischen Parkinson-Syndroms können hierbei unter anderem der einseitige bzw. asymmetrische Beginn der Symptome und/oder das positive Ansprechen auf dopaminerge Medikation sein (Postuma et al., 2015). Zusätzlich empfehlen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, neben klinischen Untersuchungen, die Anwendung bildgebender Verfahren zur Darstellung des zentralen dopaminergen Systems (Oertel and Reichmann, 2012).

### 1.1.2 Therapie des Morbus Parkinson

Da bis heute keine kausale Therapieform des Morbus Parkinson bekannt ist, welche die Progression der Krankheit stoppen bzw. verlangsamen kann, wird eine symptomatische Therapie eingesetzt. Die Standardtherapie des Morbus Parkinson ist eine medikamentöse Behandlung mit Levodopa oder Dopaminagonisten, um den Verlust des körpereigenen Dopamins zu kompensieren (LeWitt, 2015, LeWitt and Fahn, 2016).

Die effektivste und als Goldstandard angesehene Medikation ist die Behandlung mit Levodopa fast ausschließlich in Kombination mit einem DOPA Decarboxylase-Hemmer (z. B. Carbidopa), welches insbesondere für Patienten über 70 Jahren empfohlen wird (Lang and Lozano, 1998, Wojtecki et al., 2009). Levodopa ist eine Vorstufe des Dopamins, das im Gegensatz zum reinen

Dopamin die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, zum zentralen Nervensystem gelangt und dort durch DOPA-Decarboxylase zu Dopamin umgewandelt wird (Muthuraman et al., 2018). Carbidopa verhindert den vorzeitigen Abbau von Levodopa im Körper, passiert jedoch nicht die Blut-Hirn-Schranke, wodurch eine höhere und effektivere Wirkung von Levodopa resultiert (Reich and Savitt, 2019). Da bereits nach einer Behandlungsdauer von 5 Jahren mit Levodopa 30 % der Patienten und nach 10 Jahren fast alle Patienten motorische Wirkungsfluktuationen aufweisen, wird für jüngere Patienten unter 70 Jahren zunächst eine Monotherapie mit Dopaminagonisten (z. B. Pramipexol, Ropinirol) empfohlen, um mögliche therapieassoziierte Komplikationen hinauszuzögern (Wojtecki et al., 2009, Schrag and Quinn, 2000, Herting and Reichmann, 2016). Für die Initialtherapie in der Frühphase sind neben Dopaminagonisten ebenfalls Monoaminoxidase-B-Hemmer (z. B. Rasagilin oder Selegilin) sinnvoll, da diese durch eine Hemmung der Monoaminoxidase B zu einer Erhöhung der striatalen Dopaminkonzentration führen (Wojtecki et al., 2009). Eine Reihe weiterer Medikamente stehen als Monotherapie oder Kombinationspräparate zur Verfügung (z. B. NMDA-Antagonisten, COMT-Hemmer, Anticholinergika, Betablocker, Amantadin) (Oertel and Reichmann, 2012).

Die medikamentöse Therapie zeigt besonders in den frühen Stadien der Krankheit eine Reduktion der motorischen Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität (Lees et al., 2009, Fahn et al., 2004). Mit dem Fortschreiten der Erkrankung können trotz vieler medikamentöser Möglichkeiten Komplikationen entstehen (Vijayakumar and Jankovic, 2016, Colosimo and De Michele, 1999). Diese zeigen sich als medikamenten-induzierte Nebenwirkungen wie Dyskinesie oder als *on-off* Fluktuationen, ein plötzlicher Wirkungsverlust von Levodopa, der z. B. durch Tremor oder Steifigkeit charakterisiert ist (Fahn, 2003, Fahn, 2000). Zusätzlich wird beobachtet, dass Symptome (wie z. B. Probleme beim Gang oder beim Gleichgewicht) gegenüber der Medikation resistent werden können (Okun, 2012). Wenn für die Patienten eine medikamentöse Behandlung nicht mehr zufriedenstellend ist, bedarf es invasiveren Verfahren, wie der Applikation von Apomorphin-Pumpen oder der Implantation von Elektroden in Form einer Tiefen Hirnstimulation (THS) (Wojtecki et al., 2009).

## 1.2 Tiefe Hirnstimulation (THS)

Bei der Tiefen Hirnstimulation – ugs. Hirnschrittmacher – handelt es sich um ein invasives bzw. operatives Verfahren, das vorwiegend beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS), beim essentiellen Tremor (ET) oder bei idiopathischer Dystonie verwendet wird. Weitere Anwendungsgebiete, z. B. in der Psychiatrie, sind Gegenstand der aktuellen Forschung (Dandekar et al., 2018). Die Technik der THS beruht darauf, dass spezielle Elektroden (engl. *leads*) in genau definierte und vorher bestimmte Zielpunkte des Gehirns implantiert werden (Aum and Tierney, 2018). Zu den Zielgebieten des IPS gehören neben dem STN – der bevorzugt wird – auch der Globus pallidus interna (GPi) (Okun et al., 2009, Follett et al., 2010). Bis heute ist allerdings nicht eindeutig geklärt, welches Zielgebiet überlegen ist (Hartmann et al., 2019). In einem zweiten chirurgischen Eingriff wird unter Vollnarkose ein Schrittmacher subkutan entweder infraklavikulär oder abdominell implantiert, der über ein Kabel mit den Elektroden verbunden ist (Coenen et al., 2015). Die Elektroden generieren mit Hilfe des Schrittmachers eine chronische, hochfrequentierte, reversible Stimulation des Zielgebietes, wodurch eine deutliche Linderung der Symptome erreicht wird (Coenen et al., 2015). Mehrere Studien konnten die hohe Effektivität der THS als adjuvante Therapie zur medikamentösen Behandlung nachweisen (Deuschl et al., 2006, Weaver et al., 2009, Geraedts et al., 2019).

### 1.2.1 Geschichte der THS

Die Grundidee der heutigen THS geht zurück auf das Jahr 1947, als der Neurologe Spiegel und der Neurochirurg Wycis erstmals eine stereotaktische Operationstechnik bei Menschen präsentierten, die unter Anwendung ablativer Techniken Gehirnregionen irreversibel schädigen konnte (Spiegel et al., 1947). Mehrere Jahrzehnte später gelang es Wissenschaftlern durch Versuche an Affen, bei denen man vorher durch Gabe von Medikamenten parkinsonähnliche Symptome hervorgerufen hatte, durch läsionelle bzw. stimulationsbasierte Verfahren im STN eine deutliche Besserung der Symptomatik zu beobachten (Langston et al., 1984, Bergman et al., 1990, Benazzouz et al., 1993). Diese Beobachtungen an Tieren waren somit Wegbereiter für eine Vielzahl an

Forschungen an Menschen mit motorischen Bewegungsstörungen, in deren Verlauf sich die stimulationsbasierte gegenüber der läsionellen Technik durchsetzen konnte, da sie reversibel, risikoärmer und anpassungsfähig ist (Schuurman et al., 2000, Fox et al., 1991). 1987 stellten der Franzose Benabid und seine Kollegen zum ersten Mal die THS des Thalamus zur Behandlung des Tremors vor und entwickelten weiterhin 1993 erstmalig die THS für den subthalamischen Kern (Benabid et al., 1987, Pollak et al., 1993). Seit der ersten erfolgreichen beidseitigen Implantation von Elektroden in den STN bei Menschen im Jahr 1995, hat sich die THS stets weiterentwickelt und ist auch in andere Fachgebiete, wie die Psychiatrie, vorgedrungen (Limousin et al., 1995, Limousin et al., 1998, Krack et al., 1998, Pierce and Vassoler, 2013).

### 1.2.2 Indikation für eine THS bei IPS

Wie weiter oben bereits erwähnt, kann ein stereotaktischer Eingriff in Erwägung gezogen werden, wenn die medikamentöse Behandlung nicht mehr ausreicht bzw. ausgeschöpft ist. Die Indikation hierfür wird von einem Neurologen durch eine ausführliche und detaillierte Befundaufnahme gestellt und ist klar definiert (Wojtecki et al., 2009, Groiss et al., 2009):

Einschlusskriterien:

- Definitiv diagnostiziertes IPS
- Signifikante Besserung durch dopaminerge Medikation (> 30 %)
- Tremor oder motorische Fluktuationen, die therapieresistent sind
- Das Vorliegen geringer Symptome während Phasen, in denen die Medikation Wirkung zeigt (ON-Phase)

(Relative) Ausschlusskriterien:

- Über 75 Jahre (biologisches Alter)
- Folgenreiche Grunderkrankungen, die entweder mit geringer Lebenserwartung verbunden sind oder eine Operation zu risikoreich machen
- Chronische Einnahme von Immunsuppressiva
- Erkennbare und fortgeschrittene Atrophie von Hirnstrukturen
- Fortgeschrittene psychiatrische Erkrankungen (z. B. Depressionen, Demenz)

### 1.2.3 Wirkmechanismus der THS

Auch mehrere Jahrzehnte nach der ersten erfolgreichen THS ist der genaue Effekt der THS auf die Basalganglienschleife ungeklärt. Gegenwärtig bestehen zwei Grundannahmen: Die Erste besagt, dass die THS eine Hemmung des pathologisch aktivierten Nucleus subthalamicus erreicht, während die Zweite das Gegenteil – eine Aktivierung des STN – als Wirkmechanismus heranzuführt (McIntyre et al., 2004). Aus diesen zwei Grundannahmen der Wirkweise der THS resultieren 4 Hypothesen, die McIntyre und Savasta et al. zusammenfassten (McIntyre et al., 2004):

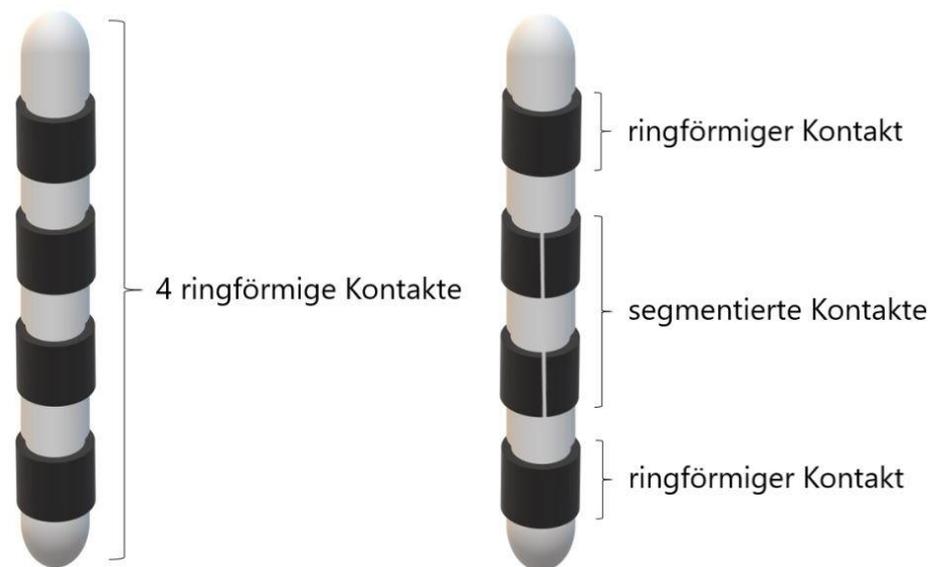
1. Eine direkte stimulationsinduzierte Hemmung spannungsabhängiger Ionenkanäle in den Neuronen nahe des Stimulationsfeldes (Depolarisationsblockade) (Beurrier et al., 2001).
2. Eine indirekte synaptische Hemmung der Neuronen nahe des Stimulationsfeldes durch antidrome Aktivierung der inhibitorischen Afferenzen (Freisetzung von GABA) (Dostrovsky et al., 2000).
3. Eine stimulationsinduzierte Überaktivierung der Neuronen, die in einer synaptischen Erschöpfung der Neurotransmitter resultiert, wodurch der Kontakt zwischen Neuronen letztlich unterbrochen wird (*synaptic depression*) (Urbano et al., 2002).
4. Eine stimulationsinduzierte Signalmaskierung (*jamming*), wodurch pathologische Verbindungen gestoppt bzw. nicht mehr erkannt werden (Montgomery and Baker, 2000).

Wie genau die THS eine deutliche Besserung der Symptomatik bei IPS-Patienten erreicht, bleibt weiterhin ungelöst und ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Man weiß heute, dass die Wirkung der THS auf das Zielgebiet vermutlich eine Kombination aus den oben beschriebenen Mechanismen ist (Benabid et al., 2002, Herrington et al., 2016).

#### 1.2.4 DBS-Elektroden

Der Erfolg der THS hängt maßgeblich von der Präzision des Stimulationsfeldes zum Zielgebiet ab (Steigerwald et al., 2019). Mit den Anfängen der THS wurden bis 2015 konventionelle Elektroden verwendet (oDBS) (Steigerwald et al., 2019). Diese Elektroden bestanden aus 4 ringförmigen Kontakten, mit denen es möglich ist, ein symmetrisches Stimulationsfeld im Zielgebiet zu erzeugen (Shao et al., 2019). Da jedoch die Zielgebiete, die mit der THS stimuliert werden – STN, GPI und Nucleus ventralis intermedius (VIM) – nicht kreisförmig sind, ist die vollständige Stimulation des Zielgebietes mit einer einzigen ringförmigen Elektrode ohne eine gleichzeitige Stimulation der benachbarten Fasersysteme selten möglich (Wodarg et al., 2012, Horn et al., 2017, Steigerwald et al., 2019). Diese Limitation kann klinisch zu einer Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen führen, die sich als Dysarthrie, Parästhesie, Gangstörung oder Einschränkung der Kognition zeigten (Beric et al., 2001, Hariz, 2002, Baizabal-Carvallo and Jankovic, 2016). Zur Reduktion solcher Nebenwirkungen wurden rezent segmentierte Elektroden entwickelt (dDBS) (Steigerwald et al., 2019). Sie bestehen ebenso aus vier Kontaktebenen, wovon die beiden mittleren Kontakte in jeweils drei Teilstücke (Segmente) unterteilt sind, die eine Ausformung des Stromfeldes sowohl in ventro-dorsaler als auch in horizontaler medio-lateraler und anterior-posteriorer Richtung erlauben. Dadurch wird bei der Lenkung des Stimulationsfeldes eine dreidimensionale Anpassung ermöglicht (Rebelo et al., 2018, Shao et al., 2019, Pötter-Nerger et al., 2015). Die Kontakte können unabhängig voneinander individuell stimuliert werden (Pötter-Nerger et al., 2015). Der Unterschied in der Elektrodenkonfiguration wird in Abbildung 2 deutlich. Mit anfänglich experimentellen Studien, in denen bei Patienten segmentierte Elektroden intraoperativ temporär eingesetzt wurden und sich durch eine erweiterte therapeutische Breite als vorteilhaft erwiesen, etablierten

sich die neuartigen Elektroden rasch als definitive Stimulationsgeber (Pollo et al., 2014, Contarino et al., 2014, Steigerwald et al., 2016, Dembek et al., 2017). Sie setzten sich somit gegenüber den konventionellen Elektroden durch.



a) konventionelle Elektroden b) segmentförmige Elektroden

Abb. 2: **Darstellung der Elektrodentypen der THS** (Quelle: Eigene Darstellung)

### 1.2.5 Operationstechnik: Wacheingriff vs. Vollnarkose

Für die Implantation der Elektroden werden grundlegend zwei Operationstechniken unterschieden: „Wacheingriff“ (*awake surgery*) und „Vollnarkose“ (*asleep surgery*). Beiden Techniken geht zunächst eine „Fusionierung“ des präoperativen MRT mit einem intraoperativen CT zur Zielpunktbestimmung voraus, wodurch ein stereotaktisches Koordinatensystem entsteht (Bejjani et al., 2000). Beim Wacheingriff kann das vorher gemessene Zielgebiet intraoperativ mit Hilfe von Mikroelektrodenableitung (*microelectrode recording*, MER), eine Aufzeichnung von Nervenzellsignalen, lokalisiert werden. Der Wachzustand des Patienten ermöglicht dabei eine intraoperative Testung auf Nebenwirkungen sowie eine direkte Kommunikation des Operationsteams mit dem Patienten (Hutchison et al., 1998, Hartmann et al., 2019). Der therapeutische Effekt der Elektrode kann somit vor der endgültigen Implantation getestet und ihre Positionierung folglich überprüft bzw. korrigiert werden. Für

Patienten, bei denen der Wacheingriff mit einer psychischen Belastung, unerträglichen *off-medication* Symptomen, kardiovaskulären Risiken oder/und weiteren Einschränkungen verbunden ist, ist die Implantation der Elektroden unter Vollnarkose zu bevorzugen (Blasberg et al., 2018). Bei dieser Technik beruht das Auffinden der endgültigen Zielstruktur klassischerweise nur auf der präoperativen Bildgebung (*image-based targeting*) ohne eine intraoperative elektrophysiologische und neurologische Testung (Chen et al., 2017). Hier ist es wichtig zu erwähnen, dass sich die Vorgehensweise bzw. Definitionen beider Techniken – insbesondere unter Vollnarkose – in Kliniken und folglich auch in der Literatur unterscheiden (Kochanski and Sani, 2018, Abosch et al., 2013). Im Zentrum für Bewegungsstörungen des Universitätsklinikums Düsseldorf reduzieren wir während einer THS unter Vollnarkose schrittweise die Sedierung (Propofol-Dosierung). Darauf folgend werden ebenfalls MER sowie eine partiell limitierte intraoperative Testung – auf Ko-Stimulation der Capsula interna hervorgerufen durch Muskelkontraktionen – durchgeführt, während der Patient weiterhin schläft (Hartmann et al., 2019). Diese Vorgehensweise wurde von Fluchere et al. in ihrer Studie als kontrollierte Vollnarkose bezeichnet (Fluchere et al., 2014). Somit sollte diese Heterogenität in der Durchführung der THS in der wissenschaftlichen Literatur mitberücksichtigt werden.

### 1.2.6 Wissenschaftlicher Stand

In den vergangenen 16 Jahren ist die Anzahl der Studien, die beide Techniken miteinander verglichen, rasant gestiegen. Unter diesen sind zwei retrospektive Studien bekannt, die einen direkten Vergleich mit gematchten Gruppen – unter Anwendung der kontrollierten Vollnarkose – durchführten (Blasberg et al., 2018, Maltete et al., 2004). Während Maltete et al. vor über zehn Jahren eine geringe Überlegenheit der Analgosedierung gegenüber der Vollnarkose in Bezug auf das postoperative *Outcome* – gemessen an motorischen Parametern – postulierten und als Fazit die Technik unter Vollnarkose als gute – jedoch nicht gleichwertige – Alternative betrachteten, zeigten Blasberg et al. in einer aktuelleren Studie von 2018 mit größerer Patientenzahl insgesamt eine Nicht-Unterlegenheit der Operation in Vollnarkose gegenüber dem Wacheingriff. Dieser Trend wurde in

aktuellen Metaanalysen, die ebenfalls vergleichbare Ergebnisse zwischen den beiden Operationstechniken fanden, bestätigt (Wang et al., 2019, Liu et al., 2020, Ho et al., 2018). Im Jahr 2018 verglichen Ho et al. in einer retrospektiven Studie 139 Patientenkohorten, die als Wacheingriff operiert wurden, mit 16 Patientenkohorten, die eine THS unter Vollnarkose erhielten. Bei etwa der Hälfte der Patientenkohorten unter Vollnarkose wurde zusätzlich MER angewendet (Ho et al., 2018). Sie konnten in Bezug auf motorische Besserung und Medikamentenreduktion gleich gute Ergebnisse zwischen beiden Gruppen nachweisen. Drei Jahre später analysierten Wang et al. 59 Studien, die in den letzten 19 Jahren veröffentlicht wurden, und fanden ebenfalls gleichwertige klinische Ergebnisse zwischen beiden Gruppen (Wang et al., 2019). Diese Ergebnisse sind mit der aktuellsten Analyse von Liu et al., die 14 Studien überprüfte, im Einklang (Liu et al., 2020). Insgesamt zeigt sich in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur, dass die Technik unter Vollnarkose – durch die technischen Fortschritte im Bereich der Bildgebung – zu ähnlich guten postoperativen Ergebnissen wie der klassische Eingriff unter Lokalanästhesie führt. Weiterhin wird jedoch der Wacheingriff als Standardverfahren und die Technik unter Vollnarkose als Alternative betrachtet (Liu et al., 2020, Ho et al., 2018).

### 1.3 Ziele der Arbeit

Wie weiter oben erwähnt, sind in der Fachliteratur eine hohe Anzahl an Studien bekannt, die beide Operationstechniken (*asleep vs. awake*) für die THS des STN verglichen, um zu beantworten, welche Technik überlegen ist. Die meisten dieser Forschungsarbeiten beziehen sich primär auf das motorische *Outcome* (z. B. gemessen am *Unified Parkinson's Disease Rating Scale III*, UPDRS III) und konnten seit wenigen Jahren eine Nicht-Unterlegenheit der Operationstechnik in Vollnarkose gegenüber dem Wacheingriff belegen (Wang et al., 2019, Ho et al., 2018, Chen et al., 2017). Beim UPDRS III handelt es sich um einen etablierten Standardtest zur motorischen Verlaufsbeurteilung des IPS, der unter 1.4.2 genauer erläutert wird (Goetz et al., 2007). Erwähnenswert ist ebenfalls, dass bislang konventionelle Elektroden in den Studien verwendet wurden. Die therapeutische Breite der implantierten Elektroden, die rezent als ein wichtiges Kriterium für das postoperative Ergebnis der THS angesehen wird, ist bisher als Vergleichsparameter zwischen „Wacheingriff“ und „Vollnarkose“ nicht herangezogen worden (Moldovan et al., 2018, Steigerwald et al., 2016). Dieser Parameter berücksichtigt ebenfalls stimulationsinduzierte Nebenwirkungen und erweist sich deshalb gegenüber den motorischen Parametern als vorteilhaft. Da die THS oft eine Abwägung zwischen therapeutischem Nutzen und stimulationsinduzierter Nebenwirkungen ist, ist die Weite des therapeutischen Fensters für die Auswahl des therapeutischen Kontaktes relevant (Hartmann et al., 2019, Groiss et al., 2009). Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass die therapeutische Breite im Krankheitsverlauf – aufgrund der Progression des IPS – durch den Anstieg der Effektschwelle kleiner werden kann. Die Tatsache, dass die Stimulationsamplitude in den postoperativen Kontrollterminen nach oben angepasst werden muss, unterstützt diese Behauptung (Blasberg et al., 2018). Aus diesen Überlegungen heraus kann sich für die Patienten eine große therapeutische Breite der Stimulation im Alltagsleben als vorteilhaft erweisen, da diese eine größere Anpassung zur Einstellung der Stimulationsamplitude erlaubt. So war das Hauptziel der vorliegenden Arbeit, zur wissenschaftlichen Debatte, welche Operationstechnik überlegen ist, einen Beitrag zu leisten und zum ersten Mal zu untersuchen, wie die THS unter Vollnarkose die therapeutische Breite bei Patienten mit IPS beeinflusst. Mit der rezenten Einführung segmentierter

Elektroden stellten wir uns dann im nächsten Schritt die Frage, ob ein möglicher Effekt durch eine direktionale Stimulation verstärkt werden kann. Hierzu wurden zwei Patientengruppen, die im Zentrum für Bewegungsstörungen des Universitätsklinikums Düsseldorf zwischen 2016 und 2019 eine Operation zur THS des STN als Wacheingriff oder unter Vollnarkose erhielten, retrospektiv unter Berücksichtigung mehrerer Parameter – wie die motorische Besserung, Grad der dopaminergen Medikamentenreduktion und chronische Stimulationsamplituden – mit besonderem Augenmerk auf die therapeutische Breite miteinander verglichen. Die vorliegende Arbeit repräsentiert trotz ihres retrospektiven Charakters reale klinische Daten und soll somit in der bisherigen Studienlage mit einem neuen Vergleichsparameter als Ergänzung angesehen werden. Die Hypothese unserer Forschungsarbeit war somit, dass eine positive Beeinflussung der therapeutischen Breite durch eine THS unter Vollnarkose vorliegt und dieser Effekt durch eine direktionale Stimulation verstärkt werden kann.

## 1.4 Messmethoden

In der vorliegenden Arbeit wurden Ergebnisse mehrerer Messinstrumente aus Patientenakten gesammelt und ausgewertet, um eine möglichst objektive Darstellung der klinischen Ergebnisse der THS bei Patienten mit IPS zu erreichen (Senemmar et al., 2021). Die Wichtigsten in unserer Studie sind: *Monopolar Review*, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) und *Levodopa Equivalent Daily Dose* (LEDD).

### 1.4.1 *Monopolar Review*

Nachdem die Operation zur THS des STN durchgeführt wurde, folgt nach wenigen Tagen bis Wochen eine detaillierte Testung der implantierten Elektroden im Rahmen eines *Monopolar Reviews*, welches von einem spezialisierten und geschulten Neurologen durchgeführt wird. Mit Hilfe eines Programmier- bzw. Bediengerätes werden die Impulsdauer (60 $\mu$ ) und die Frequenz (130Hz) fixiert und die Stimulationsamplitude für jeden einzelnen Kontakt in einer monopolaren Konfiguration (Elektrodenkontakt als Kathode und Impulsgenerator als Anode) schrittweise erhöht (*Monopolar Review*) (Hartmann et al., 2019). Die Stimulationsamplitude mit der ersten klinisch relevanten Besserung der Motorik wird registriert und als Effektschwelle definiert. Durch das weitere Erhöhen der Stimulation wird die erste Amplitude, die zu einer persistierenden Nebenwirkung (z. B. Dysarthrie) führt, als Nebenwirkungsschwelle verzeichnet (Wagle Shukla et al., 2017). Die Differenz aus Effekt- und Nebenwirkungsschwelle wird als therapeutische Breite bezeichnet. Anschließend wird der Elektrodenkontakt mit dem besten Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis – d. h. eine möglichst niedrige Effektschwelle zur Verbesserung der Symptomatik, kombiniert mit einer möglichst hohen Nebenwirkungsschwelle – für die chronische permanente Stimulation ausgewählt. Durch Kontrolltermine kann die Stimulation bedarfsgerecht angepasst bzw. geändert werden.

### 1.4.2 *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*

Der UPDRS ist eine Skala zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit IPS, die erstmals 1987 beschrieben wurde und seither als international anerkannter Standardtest verwendet wird (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, 2003). Etwa 20 Jahre später wurde der Test durch die *Movement Disorder Society (MDS)* kritisiert und überarbeitet (Goetz et al., 2007, Goetz et al., 2008). Aus der Revision entstand der modifizierte MDS-UPDRS, der vier Abschnitte beinhaltet:

- I. Erfahrungen im Alltag (nicht-motorische Aspekte)
- II. Erfahrungen im Alltag (motorische Aspekte)
- III. Untersuchung der Motorik
- IV. Motorische Komplikationen

Jeder Abschnitt ist in verschiedene *Items* – vorwiegend mit einer Punkteskala von 0 bis 4 – unterteilt (0: Normal, 1: Angedeutet vorhanden, 2: Leicht ausgeprägt, 3: Mäßig ausgeprägt, 4: Schwer ausgeprägt), der in Form eines Interviews bewertet wird. Die Summe der erreichten Punktzahlen gibt Auskunft über den Schweregrad der Erkrankung. Am Zentrum für Bewegungsstörungen in Düsseldorf wird nur der dritte Abschnitt (Untersuchung der Motorik) im Rahmen der prä- und postoperativen Untersuchungen aufgenommen. Aus diesem Grund wurde für unsere Studie ausschließlich dieser Abschnitt – zusammen mit wenigen *Subitems* – berücksichtigt. Der dritte Teil des MDS-UPDRS ist im Anhang dargestellt.

### 1.4.3 *Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD)*

Für die Therapie des IPS stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung, die sich in ihren Wirkmechanismen zum Ausgleich des Dopamindefizites unterscheiden (Oertel and Reichmann, 2012). Um eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Medikamenten bzw. Präparaten – und folglich zwischen den Patienten – herzustellen, wurden von mehreren Autoren unterschiedliche Umrechnungsfaktoren vorgeschlagen (Tomlinson et al., 2010,

Schade et al., 2020). Durch diese Faktoren ist es möglich, die Dosis eines Medikamentes in eine Levodopa-Äquivalenzdosis umzurechnen, die in der Summe die *Levodopa Equivalent Daily Dose* (LEDD) ergibt. Unsere Berechnungen basieren auf den Umrechnungsfaktoren von Tomlinson et al. und Schade et al. (Schade et al., 2020, Tomlinson et al., 2010). Eine Umrechnungstabelle ist im Anhang beigefügt.

## 1.5 Ethikvotum

Die vorliegende Forschungsarbeit wurde in Einklang mit der Deklaration von Helsinki erstellt. Die Studie wurde von der Ethikkommission (EK) der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf auf ethische Bedenken geprüft und beurteilt (interne Studiennummer: 5379R). Ein positives Ethikvotum wurde am 10.09.2019 erteilt.

*2 Asleep Surgery May Improve the Therapeutic Window for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus*, Senemmar, F., Hartmann, C. J., Slotty, P. J., Vesper, J., Schnitzler, A., Groiss, S. J., *Neuromodulation: Journal of Neuromodulation Society*, 24: 279–285, (2021)

## 3 Diskussion

Die Frage, ob sich zukünftig der Wacheingriff für die THS des STN als Standardverfahren bewährt oder – in Anbetracht der rezenten Studien – von der Technik unter Vollnarkose abgelöst wird, wird in der wissenschaftlichen Literatur aktuell debattiert. In der vorliegenden Arbeit zogen wir für den Vergleich, neben der therapeutischen Breite als Hauptparameter, die motorische Besserung (gemessen am UPDRS III), die Levodopa-Äquivalenzdosis-Reduktion (LEDD), chronische Stimulationsamplituden und weitere Baseline-Parameter heran. Durch die Interpretation unserer Ergebnisse, lässt die vorliegende retrospektive Studie folgende drei Hauptaussagen zu, die in der Gesamtheit eine Überlegenheit der Operation unter Vollnarkose postulieren:

1. Die THS des STN unter Vollnarkose kann zu einer größeren therapeutischen Breite führen.
2. Zusätzlich kann die therapeutische Breite unter Vollnarkose mit einer direktionalen Stimulation erweitert werden.
3. Motorische Besserung, chronische Stimulationsamplituden und Levodopa-Äquivalenzdosis-Reduktion waren postoperativ zwischen beiden Gruppen gleich.

### 3.1 Eine erweiterte therapeutische Breite unter Vollnarkose

Nach unserem Kenntnisstand ist die vorliegende Studie die Erste, die das therapeutische Fenster der Elektroden als Parameter zwischen beiden Operationstechniken der THS des STN untersucht und miteinander vergleicht, da in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Studien, unter anderem auch Metanalysen, sich primär auf das motorische *Outcome* konzentrierten (Moldovan et al., 2018, Steigerwald et al., 2016, Pollo et al., 2014, Maltete et al., 2004). Während diese Studien eine Nicht-Unterlegenheit der THS unter Vollnarkose gegenüber dem Wacheingriff postulieren, lässt das erste Ergebnis unserer Studie jedoch die Aussage einer Überlegenheit der Operation unter Vollnarkose zu, da

wir bei diesen Patienten eine erweiterte therapeutische Breite sowohl in absoluter Zahl – gemessen an der Stimulationsamplitude – als auch relativ zur Effektschwelle, feststellen konnten (Blasberg et al., 2018, Maltete et al., 2004, Wang et al., 2019). Anzumerken ist hierbei, dass die jeweiligen Effekt- und Nebenwirkungsschwellen zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied zeigten, jedoch durch ihre Tendenzen in der Summe für das therapeutische Fenster einen Signifikanzlevel ( $p < 0.025$ ) erreichten.

Im Vergleich zu vorherigen Studien scheinen unsere Ergebnisse überraschend zu sein, da zunächst der Gedanke logisch erscheint, dass unter Lokalanästhesie und somit im Wachzustand des Patienten die Möglichkeit einer Testung auf intraoperative Effekt- und Nebenwirkungsschwellen zu einer optimalen postoperativen therapeutischen Breite führt. Da unsere Ergebnisse das Gegenteil belegen, können folgende Erklärungsansätze aufgeführt werden:

Die erste mögliche Erklärung lautet, dass die Zielpunktbestimmung unter Vollnarkose, basierend auf bildgebenden Verfahren, zu einer höheren Präzision in der Elektrodenplatzierung führt und somit eine effektivere Stimulation erreicht (Wang et al., 2019, Mirzadeh et al., 2019). Eine rezente Studie aus dem Jahr 2019 konnte Unterschiede zwischen beiden Narkoseformen bezüglich der Genauigkeit der Elektrodenimplantation für die THS zeigen (Mirzadeh et al., 2019). Die Autoren analysierten retrospektiv eine hohe Zahl an Patienten ( $n=312$ ), die mit einer beidseitigen THS im STN, GPi oder VIM behandelt wurden. Die erste Gruppe wurde als Wacheingriff (mit MER) operiert, während die Vergleichsgruppe in Vollnarkose (ohne MER und intraoperativer Testung) eine THS erhielt. Aus einem Vergleich der postoperativen Elektrodenposition zur präoperativen Zielpunktbestimmung konnte gezeigt werden, dass die Implantation der Elektroden unter Vollnarkose signifikant präziser war, wodurch die Autoren eine Unterlegenheit der Mikroelektrodenableitung und intraoperativer Testung hinsichtlich Elektrodenpräzision schlussfolgerten. Als einen wichtigen Grund führten sie hierbei den Zusammenhang zwischen der Verschiebung des Gehirns zu seiner knöchernen Umgebung (*brain shift*) und die Position des Patientenkopfes (*head of bed angle*, HOB) an, die beide während der THS von Bedeutung sind (Mirzadeh et al., 2019, Halpern et al., 2008). Da die stereotaktische Zielpunktbestimmung – basierend auf einer Fusionierung des präoperativen MRT und intraoperativen CT – in flacher horizontaler Kopfposition

(HOB-Winkel=0) durchgeführt wird, konnte die Studie zeigen, dass durch das Beibehalten dieser Kopfposition während des Eingriffs potenzielle Veränderungen des Gehirns in Lage und Form (*brain shift*) geringgehalten werden und eine höhere Übereinstimmung zum stereotaktischen Koordinatensystem – und folglich eine höhere Präzision der Elektrodenimplantation – im Vergleich zu einem HOB-Winkel von 30 Grad erreicht werden kann (Mirzadeh et al., 2019, Wang et al., 2019). Die flache Kopfposition kann bei Patienten, die unter Vollnarkose behandelt werden, einfacher eingestellt und beibehalten werden, da bei Patienten im Wachzustand Kriterien wie Patientenkomfort, Stress und Atemwegsschutz, die eine mögliche Bewegung des Patientenkopfes zur Folge haben können, mitberücksichtigt werden müssen (Wang et al., 2019). Diese Faktoren können zu einem größeren *brain shift* führen und somit die Präzision der Elektrodenimplantation im Zielgebiet beeinflussen. Wichtig ist hierbei zu betonen, dass wir im Zentrum für Bewegungsstörungen im Uniklinikum Düsseldorf für Patienten unter Vollnarkose eine modifizierte Operationstechnik, ähnlich zu zwei vorherigen Studien, anwenden (Maltete et al., 2004, Blasberg et al., 2018). Hierbei wird, im Gegensatz zu vielen Kliniken, deren definitive Zielpunktbestimmung unter Vollnarkose nur auf bildgebende Verfahren (*image-based targeting*) basiert, intraoperativ die Sedierung (Propofol-Dosierung) schrittweise reduziert, wodurch ebenfalls eine Mikroelektrodenableitung sowie eine partiell limitierte Testung möglich wird, während der Patient weiterhin schläft (Hartmann et al., 2019). Die limitierte Testung ermöglicht es nur benachbarte Strukturen des STN – insbesondere die Capsula interna – auf eine mögliche unerwünschte Ko-Stimulation zu testen, die sich klinisch durch (oft brachiofaziale) Muskelkontraktionen bemerkbar macht. Diese Technik wurde 2014 von Fluchere et al. als kontrollierte Vollnarkose (*controlled general anaesthesia*) beschrieben (Fluchere et al., 2014). Aus diesen Überlegungen heraus ist es somit möglich, dass bei unseren Patienten zur Zielpunktbestimmung die bildgebenden Verfahren, MER und eine limitierte intraoperative Testung bereits ausreichend waren und weitere Makrostimulation, die unter Lokalanästhesie erfolgte, keinen klinischen Nutzen mehr hatte. Da in unseren Ergebnissen die therapeutische Breite der Patienten, die eine THS als Wacheingriff erhielten, sogar kleiner war, ist es nicht ausgeschlossen, dass eine intraoperative klinische Testung sogar

negative Auswirkungen haben könnte.

Ein weiterer Aspekt, ist die Aussagekraft bzw. Verlässlichkeit der klinischen Testung im Wachzustand des Patienten. Da Patienten zwölf Stunden vor der Operation auf dopaminerge Medikamente verzichten müssen (*off-medication state*), kann es sich selbst für erfahrene und geschulte Neurologen, die auf das intraoperative Monitoring spezialisiert sind, als schwierig erweisen, im Rahmen der intraoperativen neurologischen Testung geringe Änderungen der Okulomotorik, der Sprache oder des Muskeltonus korrekt zu evaluieren. Dazu gehört insbesondere die Herausforderung, zwischen Parkinson-assoziiierter Dysarthrie und stimulationsbedingter Dysarthrie zu unterscheiden.

Werden trotz dieser Schwierigkeiten die Effektschwelle und Nebenwirkungsschwelle intraoperativ bestimmt, ist es weiterhin möglich, dass diese sich postoperativ nicht bestätigen lassen (Blume et al., 2017). In einer rezenten Studie untersuchten Blume et al. Parkinson-Patienten, die eine bilaterale THS des STN als Wacheingriff erhielten. Sie verglichen die therapeutische Breite der intraoperativen Teststimulation mit der der anschließend implantierten Elektrode und konnten postoperativ eine signifikant kleinere therapeutische Breite feststellen. Das postoperative Ergebnis resultierte sowohl aus einer signifikant höheren Effektschwelle sowie einer signifikant kleineren Nebenwirkungsschwelle (Blume et al., 2017). Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Beobachtungen, dass die intraoperative Testung die Größe der postoperativen therapeutischen Breite deutlich überschätzt, wodurch der vermeintliche Vorteil der Wachoperation – die Möglichkeit einer intraoperativen Testung – an Bedeutung verliert und die Ergebnisse unserer Studie unterstützt. Als Gründe hierfür führen die Autoren unter anderem sowohl *brain shift* an, das mit den Überlegungen von Mirzadeh et al. einhergeht, als auch Unterschiede zwischen den Mikroelektroden und den dauerhaft implantierten Elektroden (Mirzadeh et al., 2019). Bereits geringe Abweichungen in der Position der permanenten Elektrode im Vergleich zur Mikroelektrode können eine unterschiedliche Ausbreitung des Stromfeldes erzeugen, welches folglich ein unterschiedliches Volumen an angeregtem Gewebe (*volume of tissue activated*) stimuliert. Zusätzlich können Unterschiede im Design und in den Stimulationseinstellungen dazu beitragen, dass eine Differenz zwischen der intra- und postoperativen Testung entsteht (Blume et al., 2017). Es sollte nicht

unerwähnt bleiben, dass in der Studie von Blume et al. konventionelle Elektroden implantiert wurden. Überträgt man diese Ergebnisse auf unsere Studie kann es möglich sein, dass mit den Mikroelektroden eine elektrophysiologische Zielpunktbestimmung (MER) und eine limitierte intraoperative Testung zum Ausschluss unerwünschter Nebenwirkungen (durch Stimulation der Capsula interna) aussagekräftig sowie ausreichend waren und weitere Makrostimulation zur Bestimmung der Effekt- und Nebenwirkungsschwelle keinen klinischen Nutzen hatte.

### 3.2 Zusätzlicher Effekt durch eine direktionale Stimulation

Als zweites Ergebnis unserer Studie konnten wir nachweisen, dass innerhalb der Patienten, die unter Vollnarkose behandelt wurden, weiterhin durch einen Wechsel von omnidirektionaler zu direktonaler Stimulation die Effektschwelle signifikant verringert sowie die Nebenwirkungsschwelle signifikant erhöht werden konnte, wodurch folglich eine signifikante Erweiterung der therapeutischen Breite resultierte. Im Vergleich dazu beobachteten wir für die Patienten, die als Wacheingriff behandelt wurden, durch den Wechsel zur direktonalen Stimulation ebenfalls eine erweiterte therapeutische Breite; jedoch ohne Erreichen eines signifikanten Ergebnisses. Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass in unserer Studie die Anzahl der Patienten, die eine Wachoperation erhielten (n= 24), geringer als die Gegengruppe (n=80) war, wodurch wir nicht ausschließen können, dass das Nichterreichen des Signifikanzniveaus in der Gruppe der wachoperierten Patienten der kleineren Patientenzahl geschuldet ist.

Nichtsdestotrotz zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass eine direktonale Stimulation (dDBS) gegenüber einer omnidirektionalen Stimulation (oDBS) hinsichtlich der therapeutischen Breite überlegen ist und stimmen damit mit vorherigen Studien überein (Dembek et al., 2017, Shao et al., 2019, Pollo et al., 2014, Contarino et al., 2014, Steigerwald et al., 2016, Bruno et al., 2020).

Aus den anfänglichen Beobachtungen heraus, dass eine Lenkung des Stromfeldes der Elektrode (*current steering*) sowie eine Limitierung des Volumens des aktivierten Gewebes (*volume of tissue activated*) nicht unbedeutend für das klinische *Outcome* sind, gelang es Pollo et al. und Contrarino et al. 2014 erstmals experimentell mit einem Prototyp einer

segmentierten Elektrode zu zeigen, dass bei ihren Parkinson-Patienten temporär durch einen Wechsel zur direktionalen Stimulation die therapeutische Breite intraoperativ erweitert werden kann (Maks et al., 2009, Keane et al., 2012, Pollo et al., 2014, Martens et al., 2011, Contarino et al., 2014).

Beide experimentellen Studien reichten nicht aus, um eindeutig eine Überlegenheit der direktionalen Stimulation zu beweisen, da diese erstens nur auf intraoperative Beobachtungen basierten und zweitens eine geringe Patientenzahl einbezogen (Pollo et al., 2014, Contarino et al., 2014). Zwei Jahre später waren es Steigerwald et al., die erstmals die therapeutische Breite einer direktionalen Stimulation postoperativ untersuchten (Steigerwald et al., 2016). Sie konnten durch den Wechsel der Einstellung zur direktionalen Stimulation eine Erweiterung der therapeutischen Breite beobachten. Erwähnenswert ist, dass Steigerwald et al. erstmals keinen Prototyp einer direktionalen Elektrode, sondern für die chronische therapeutische Stimulation zugelassene Elektroden (Boston Scientific®) implantierten, wodurch ihre postoperativen Beobachtungen eine höhere Aussagekraft hinsichtlich der klinischen Ergebnisse gewannen. Hervorzuheben ist ebenfalls, dass ihre Beobachtungen nur auf einer kurzen postoperativen Phase von sieben Tagen basierten. Im Jahr 2017 konnten Dembek et al. und Rebelo et al. mit einer längeren postoperativen Phase vorherige Beobachtungen bestätigen (Dembek et al., 2017, Rebelo et al., 2018). Hierbei ist anzumerken, dass die Beobachtungen von Dembek et al. mit unserer Studie vergleichbarer sind, da sie in ihrer prospektiven Studie ebenfalls Parkinson-Patienten (n=10) einbezogen, die mit einer THS im STN behandelt wurden, während die Ergebnisse von Rebelo et al. auf acht Tremor-Patienten basieren, die eine THS im Thalamus erhielten. Shao et al. konnten 2019 diese Beobachtungen weiterführen, indem sie eine größere Patientenzahl (n=28) von Parkinson-Patienten untereinander verglichen (Shao et al., 2019). Während Pollo et al. und Rebello et al. die erweiterte therapeutische Breite mit einer Herabsetzung der Effektschwelle und Contarino et al., Steigerwald et al., Shao et al. und Dembek et al. mit einer Erhöhung der Nebenwirkungsschwelle begründen, ist unsere Studie die Erste, die mit einem einzigen Elektrodenkontakt gleichzeitig sowohl eine Abnahme der Effektschwelle als auch einen Anstieg der Nebenwirkungsschwelle als Erklärung für eine erweiterte therapeutische Breite anführt. Während unsere Ergebnisse, ungeachtet der Narkoseform, auf einer

deutlich höheren Patientenzahl als vorherige Studien basieren, können wir weiterhin sagen, dass sich unsere Stimulationsaustestung zur Bestimmung der therapeutischen Breite auf eine ähnliche postoperative Phase wie vorherige Studien bezieht (Steigerwald et al., 2019, Dembek et al., 2017).

Unsere Ergebnisse sind mit den Eigenschaften der direktionalen THS im Einklang, da die erhöhte Ladungsdichte der segmentierten Elektroden zu einer Erhöhung des Volumens neuronaler Aktivität (*volume of neural activation*) bzw. höheren neuronalen Rekrutierung führt, die in eine Abnahme der Effektschwelle resultiert. Dies unterstützt parallel die These, dass eine langdauernde direktionale Stimulation mit einer höheren Intensität zu einem Anstieg der Nebenwirkungsschwelle führt (Dembek et al., 2017, Pollo et al., 2014, Rebelo et al., 2018, Falconer et al., 2019, Bruno et al., 2020).

Aus diesen Überlegungen heraus kann man zusammenfassen, dass unsere Studie vorherige Beobachtungen einen Schritt weiterführt und, kombiniert mit dem ersten Ergebnis unserer Studie, die Aussage zulässt, dass sich eine direktionale THS und eine Operation in Vollnarkose gegenseitig im Sinne einer bestmöglichen therapeutischen Breite ergänzen.

### 3.3 UPDRS III, LEDD und chronische Stimulationsamplituden sind gleich bei Wachoperation und Vollnarkose

#### 3.3.1 UPDRS III

Das motorische *Outcome*, gemessen am UPDRS III, tendierte nach drei Monaten postoperativ bei Patienten, die unter Vollnarkose operiert wurden, zu besseren Werten, erreichte jedoch keinen signifikanten Unterschied. Nach einem Jahr war zwischen beiden Patientengruppen kein Unterschied mehr zu erkennen. Diese Beobachtung stimmt mit aktuellen wissenschaftlichen Beobachtungen überein (Nakajima et al., 2011, Brodsky et al., 2017, Blasberg et al., 2018, Chen et al., 2018, Wang et al., 2019). Hervorzuheben sind zwei retrospektive Studien von Maltete et al. und Blasberg et al., die für Patienten in Vollnarkose eine ähnliche Technik, wie wir sie durchführen, anwendeten (Fluchere et al., 2014, Maltete et al., 2004, Blasberg et al., 2018). Maltete et al. verglichen vor über 15 Jahren zwischen beiden Gruppen den Effekt der THS des STN auf das postoperative

*Outcome* nach sechs Monaten bei 15 gematchten Parkinson-Patienten und konnten für Patienten, die als Wacheingriff operiert wurden, hinsichtlich motorischer Besserung eine geringe Überlegenheit nachweisen. Blasberg et al. matchten jedoch in einer rezenten Studie – ebenfalls am Universitätsklinikum Düsseldorf – eine deutlich größere Zahl an Parkinson-Patienten (n=96) (Blasberg et al., 2018). Ihre Ergebnisse zeigten, dass die THS unter Vollnarkose gegenüber der Wachoperation hinsichtlich der Motorik nach einem Jahr nicht unterlegen war und sie schlussfolgerten daraus eine Nicht-Unterlegenheit der Technik in Vollnarkose. In mehreren rezenten Metanalysen konnten diese Beobachtungen bestätigt werden (Wang et al., 2019, Liu et al., 2020, Ho et al., 2018).

### 3.3.2 LEDD

Hinsichtlich der weiteren notwendigen dopaminergen Medikamentendosis, um die motorischen Symptome zu unterdrücken, zeigten beide Gruppen in Kontrollterminen nach drei Monaten und einem Jahr keinen Unterschied. Somit kann gesagt werden, dass mit beiden Techniken ein ähnlich guter Effekt erreicht werden konnte, was mit vorherigen Studien im Einklang ist (Saleh et al., 2015, Blasberg et al., 2018, Chen et al., 2018, Wang et al., 2019, Ho et al., 2018).

### 3.3.3 Stimulationsamplituden

In Bezug auf die chronischen Stimulationsamplituden, die postoperativ nach drei Monaten und einem Jahr eingestellt wurden, konnten wir durch den Vergleich zwischen den beiden Gruppen ähnliche Werte ohne einen signifikanten Unterschied feststellen. Ob diese Gemeinsamkeit nach über einem Jahr bestehen bleiben, lässt sich im Rahmen unserer Studie nicht beantworten und verbleibt hypothetischer Natur. Wie eingangs erwähnt, kann sich die erweiterte therapeutische Breite der Patienten, die unter Vollnarkose operiert wurden, durch den fortschreitenden Krankheitsverlauf und den daraus resultierenden Anstieg der Effektschwelle, als vorteilhaft erweisen. Grundsätzlich stimmen jedoch unsere Ergebnisse mit vorherigen Studien überein (Wang et al., 2019, Blasberg et al., 2018).

Zusammenfassend zeigt sich, dass sich unsere dritte Hauptaussage bezüglich klinischer Effizienz gut mit der aktuellen Studienlage in Einklang bringen lässt und unsere vorherigen Ergebnisse bezüglich einer Überlegenheit der Operationstechnik unter Vollnarkose unterstützt.

### 3.4 Limitationen der Studie

Für die Bewertung unserer Ergebnisse und der daraus resultierenden Hauptaussagen müssen mehrere Aspekte mitberücksichtigt werden, die als Limitation der Forschungsergebnisse in Frage kommen:

1. Als wichtigster Aspekt ist der retrospektive Charakter unserer Studie zu nennen, da wir Daten rückblickend von 2016 bis 2019 in die Studie einbezogen haben. Dies führte für unsere verschiedenen Parameter zu einem Datenverlust in unterschiedlicher Höhe. So lag es beispielsweise in der Natur der Arbeit, dass ein geringer Datenverlust (ca. 8,3 %) für die gemessenen Effekt- und Nebenwirkungsschwellen im Rahmen des *Monopolar Reviews* verzeichnet wurden. Da die therapeutische Breite als Hauptparameter der Studie herangezogen wurde, kann durch diesen geringen Datenverlust eine hohe Aussagekraft unserer Arbeit schlussgefolgert werden. Weiterhin ist zu erwähnen, dass die Kontrolltermine postoperativ nach drei Monaten und einem Jahr nicht bei jedem Patienten durchgeführt werden konnten. Als ein Grund hierfür kann z. B. der Tod des Patienten herangeführt werden. Es sollte auch nicht unerwähnt bleiben, dass z. B. bei Patienten, die Anfang 2019 operiert wurden, der Kontrolltermin nach einem Jahr nicht in die Studie miteinfluss.

2. Ein weiterer Aspekt ist die Inhomogenität in der Durchführung der THS des STN für beide Operationstechniken. So bezieht sich die Entscheidung über das genaue Operationsprotokoll und die Herangehensweise auf die Erfahrung der behandelnden Ärzte bzw. Operateuren des jeweiligen Zentrums. Hervorzuheben sind neben der Auswahl/Dosierung der eingesetzten Sedierung und der Unterschiede in den technischen Hilfsmitteln auch die unterschiedliche Durchführung der Operation unter Vollnarkose. Wie oben bereits beschrieben, verwenden wir im Uniklinikum Düsseldorf eine modifizierte Vollnarkose, die ebenfalls MER und eine limitierte intraoperative Testung ermöglicht. Folglich müssen unsere Ergebnisse auch unter dem Gesichtspunkt betrachtet werden, dass diese nicht zwangsläufig auf Kliniken mit anderen Techniken bzw. Operateuren übertragbar sind.

3. Des Weiteren beziehen sich unsere Ergebnisse auf das erste Jahr nach der Operation. Da die THS eine langjährige Therapieform darstellt, sind Ergebnisse über einen längeren Zeitraum verständlicherweise von Bedeutung und sollten in nachfolgenden Studien analysiert werden.

4. Die Austestung der Stimulationsparameter (*Monopolar Review*) innerhalb der ersten drei Monate wurde von 2016 bis 2019 von mehreren erfahrenen Neurologen durchgeführt, sodass geringe individuelle Unterschiede in der Interpretation der Effekt- und Nebenwirkungsschwelle nicht ausgeschlossen werden können.

Weiterhin sollte nicht unerwähnt bleiben, dass sich unsere zwei Patientengruppen in zwei Eigenschaften der *Baseline* unterschieden:

1. Patienten, die unter Vollnarkose behandelt wurden, waren signifikant älter als Patienten, die in Lokalanästhesie behandelt wurden.

Während vorherige Studien zeigen konnten, dass ältere Parkinson-Patienten durch eine THS weniger profitieren, gehörten die älteren Patienten unserer Studie jedoch der Gruppe an, die unter Vollnarkose operiert wurde und eine größere therapeutische Breite zeigte (Dafsari et al., 2018). Aus diesem Hintergrund heraus können wir sagen, dass das höhere Alter auf unsere Ergebnisse keinen Einfluss hatte.

2. Die Anzahl der verwendeten Trajekte während der Operation war unter Vollnarkose signifikant geringer als in Lokalanästhesie.

Die Erklärung hierfür liegt darin, dass die Technik unter Vollnarkose bei Patienten, die z. B. ein hohes Alter oder kardiovaskuläre bzw. respiratorische Vorerkrankungen vorweisen, präferiert wird. Folglich haben diese Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit mehr Risikofaktoren für eine intraoperative zerebrale Blutung, wie Hypertonie, Mikroangiopathie oder Gehirnatrophie. Vor diesem Hintergrund kann es als wahrscheinlich angesehen werden, dass der Operateur entschieden hat, die Anzahl der Trajekte und somit das Risiko einer inneren Blutung zu reduzieren. Das im Nachhinein festgestellte höhere Alter der

Patientengruppe, die unter Vollnarkose operiert wurde, kann als Bestätigung dieser Entscheidung angesehen werden. Bezüglich der Unterschiede in MER bestehen verschiedene Interpretationsansätze. Zum einen ist es möglich, dass die THS mit weniger MER Trajekten für die Patienten unter Vollnarkose weniger schädlich war und somit diese stärker profitierten als die Patienten, die einen Wacheingriff erhielten. Denkbar wäre ebenfalls, dass eine erhöhte Anzahl an Trajekten die Präzision der implantierten Elektrode zum Zielpunkt negativ beeinflusst. Zum anderen darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass eine geringere Anzahl an Trajekten die Möglichkeiten des MER begrenzen kann, wie Reck et al. bereits zeigen konnten (Reck et al., 2012). Da im Rahmen unserer Studie für alle Patienten, ungeachtet der Narkoseform, MER durchgeführt wurde, können wir der Fragestellung, ob die MER nützlich oder schädlich ist, keinen Beitrag leisten. Dieser Aspekt stand jedoch nicht im Fokus unserer Forschungsarbeit und verbleibt somit hypothetisch.

### 3.5 Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung unserer drei oben aufgeführten Hauptaussagen der Studie können wir schlussfolgern, dass die ursprüngliche Hypothese der Arbeit bestätigt werden konnte. So konnten wir zeigen, dass unter Anwendung der THS des STN in Vollnarkose eine erweiterte therapeutische Breite erreicht werden kann und weiterhin, dass dieser Effekt durch eine direktionale Stimulation verstärkt wird. Nach unseren Beobachtungen entsteht der zusätzliche Effekt unter Vollnarkose mit direktonaler Stimulation sowohl durch eine Abnahme der Effektschwelle als auch durch einen gleichzeitigen Anstieg der Nebenwirkungsschwelle. Weiterhin lässt sich unsere dritte Hauptaussage – bezüglich klinischer Effizienz – gut mit der aktuellen Studienlage in Einklang bringen.

Nach unserem Kenntnisstand handelt es sich bei unserer Studie um die Erste in der wissenschaftlichen Literatur, die unter Vollnarkose einen Vorteil hinsichtlich der therapeutischen Breite zeigen konnte. Da dieser Parameter stimulationsinduzierte Nebenwirkungen mitberücksichtigt, kann er einen geeigneteren *Outcome*-Parameter darstellen als eine rein motorische Bewertungsskala. Es bedarf weiterer Studien, um mögliche Vorteile, die sich aus einer erweiterten therapeutischen Breite langfristig zur Programmierung der THS ergeben können, zu analysieren. Hierbei wäre beispielsweise eine prospektive Langzeitstudie mit gematchten Patientengruppen von besonderem Interesse. Zusammengefasst lassen unsere Beobachtungen die Aussage zu, dass die THS des STN unter Vollnarkose (*asleep surgery*) gegenüber dem klassischen Wacheingriff (*awake surgery*) bezüglich des therapeutischen Fensters überlegen sein könnte.

Da die THS ein interdisziplinärer Eingriff der neurologischen und neurochirurgischen Fachrichtung ist und zusätzlich in der Medizintechnik erforscht wird, ist sie zunehmenden technischen Optimierungen und Weiterentwicklungen ausgesetzt. Seit den Anfängen der THS konnten wir beobachten, welche rasanten Veränderungen die THS durchlief, und es ist interessant zu beobachten, wie sich die THS in den kommenden Jahren weiterentwickelt. Es bleibt abzuwarten, welche neuen Erkenntnisse in allen Bereichen der THS in den nächsten Jahren gewonnen werden können mit einem

gemeinsamen Ziel: Menschen, die unter einem fortgeschrittenem IPS leiden, die bestmögliche Therapieform anzubieten.

## 4 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ABOSCH, A., TIMMERMANN, L., BARTLEY, S., RIETKERK, H. G., WHITING, D., CONNOLLY, P. J., LANCTIN, D. & HARIZ, M. I. 2013. An international survey of deep brain stimulation procedural steps. *Stereotact Funct Neurosurg*, 91, 1-11.
- ALZHEIMER'S, A. 2014. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 10, e47-92.
- AUM, D. J. & TIERNEY, T. S. 2018. Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 23, 162-182.
- BAIZABAL-CARVALLO, J. F. & JANKOVIC, J. 2016. Movement disorders induced by deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*, 25, 1-9.
- BEJJANI, B. P., DORMONT, D., PIDOUX, B., YELNIK, J., DAMIER, P., ARNULF, I., BONNET, A. M., MARSAULT, C., AGID, Y., PHILIPPON, J. & CORNU, P. 2000. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg*, 92, 615-25.
- BENABID, A. L., BENAZZOUS, A. & POLLAK, P. 2002. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord*, 17 Suppl 3, S73-4.
- BENABID, A. L., POLLAK, P., LOUVEAU, A., HENRY, S. & DE ROUGEMONT, J. 1987. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, 50, 344-6.
- BENAZZOUZ, A., GROSS, C., FEGER, J., BORAUD, T. & BIOULAC, B. 1993. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci*, 5, 382-9.
- BERGMAN, H., WICHMANN, T. & DELONG, M. R. 1990. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, 249, 1436-8.
- BERIC, A., KELLY, P. J., REZAI, A., STERIO, D., MOGILNER, A., ZONENSHAYN, M. & KOPELL, B. 2001. Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*, 77, 73-8.
- BEURRIER, C., BIOULAC, B., AUDIN, J. & HAMMOND, C. 2001. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol*, 85, 1351-6.
- BLASBERG, F., WOJTECKI, L., ELBEN, S., SLOTTY, P. J., VESPER, J., SCHNITZLER, A. & GROISS, S. J. 2018. Comparison of Awake vs. Asleep Surgery for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neuromodulation*, 21, 541-547.
- BLUME, J., SCHLAIER, J., ROTHENFUSSER, E., ANTHOFER, J., ZEMAN, F., BRAWANSKI, A., BOGDAHN, U. & LANGE, M. 2017. Intraoperative clinical testing overestimates the therapeutic window of the permanent DBS electrode in the subthalamic nucleus. *Acta Neurochir (Wien)*, 159, 1721-1726.
- BOVOLENTA, T. M., DE AZEVEDO SILVA, S. M., ARB SABA, R., BORGES, V., FERRAZ, H. B. & FELICIO, A. C. 2017. Systematic Review and Critical Analysis of Cost Studies Associated with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*, 2017, 3410946.
- BRODSKY, M. A., ANDERSON, S., MURCHISON, C., SEIER, M., WILHELM, J., VEDERMAN, A. & BURCHIEL, K. J. 2017. Clinical outcomes of asleep vs awake deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology*, 89, 1944-1950.
- BRUNO, S., NIKOLOV, P., HARTMANN, C. J., TRENADO, C., SLOTTY, P. J., VESPER, J., SCHNITZLER, A. & GROISS, S. J. 2020. Directional Deep Brain Stimulation of the Thalamic Ventral Intermediate Area for Essential Tremor Increases Therapeutic Window. *Neuromodulation*.
- CHAUDHURI, K. R., HEALY, D. G., SCHAPIRA, A. H. & NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL, E. 2006. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5, 235-45.

- CHEN, T., MIRZADEH, Z., CHAPPLE, K. M., LAMBERT, M., SHILL, H. A., MOGUEL-COBOS, G., TROSTER, A. I., DHALL, R. & PONCE, F. A. 2018. Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg*, 130, 109-120.
- CHEN, T., MIRZADEH, Z. & PONCE, F. A. 2017. "Asleep" Deep Brain Stimulation Surgery: A Critical Review of the Literature. *World Neurosurg*, 105, 191-198.
- COENEN, V. A., AMTAGE, F., VOLKMANN, J. & SCHLÄPFER, T. E. 2015. Tiefe Hirnstimulation bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. *Dtsch Arztebl International*, 112, 519-526.
- COLOSIMO, C. & DE MICHELE, M. 1999. Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathophysiology and treatment. *Eur J Neurol*, 6, 1-21.
- CONTARINO, M. F., BOUR, L. J., VERHAGEN, R., LOURENS, M. A., DE BIE, R. M., VAN DEN MUNCKHOF, P. & SCHUURMAN, P. R. 2014. Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology*, 83, 1163-9.
- CORTI, O., LESAGE, S. & BRICE, A. 2011. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev*, 91, 1161-218.
- DAFSARI, H. S., REKER, P., STALINSKI, L., SILVERDALE, M., RIZOS, A., ASHKAN, K., BARBE, M. T., FINK, G. R., EVANS, J., STEFFEN, J., SAMUEL, M., DEMBEK, T. A., VISSER-VANDEWALLE, V., ANTONINI, A., RAY-CHAUDHURI, K., MARTINEZ-MARTIN, P., TIMMERMANN, L., EUROPAR & THE, I. N.-M. P. S. D. S. G. 2018. Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov Disord*, 33, 99-107.
- DANDEKAR, M. P., FENOY, A. J., CARVALHO, A. F., SOARES, J. C. & QUEVEDO, J. 2018. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. *Mol Psychiatry*, 23, 1094-1112.
- DE LAU, L. M. & BRETELER, M. M. 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 525-35.
- DELONG, M. R. 1990. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, 13, 281-5.
- DEMBEK, T. A., REKER, P., VISSER-VANDEWALLE, V., WIRTHS, J., TREUER, H., KLEHR, M., ROEDIGER, J., DAFSARI, H. S., BARBE, M. T. & TIMMERMANN, L. 2017. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Mov Disord*, 32, 1380-1388.
- DEUSCHL, G., SCHADE-BRITTINGER, C., KRACK, P., VOLKMANN, J., SCHAFFER, H., BOTZEL, K., DANIELS, C., DEUTSCHLANDER, A., DILLMANN, U., EISNER, W., GRUBER, D., HAMEL, W., HERZOG, J., HILKER, R., KLEBE, S., KLOSS, M., KOY, J., KRAUSE, M., KUPSCH, A., LORENZ, D., LORENZL, S., MEHDORN, H. M., MORINGLANE, J. R., OERTEL, W., PINSKER, M. O., REICHMANN, H., REUSS, A., SCHNEIDER, G. H., SCHNITZLER, A., STEUDE, U., STURM, V., TIMMERMANN, L., TRONNIER, V., TROTTENBERG, T., WOJTECKI, L., WOLF, E., POEWE, W., VOGES, J. & GERMAN PARKINSON STUDY GROUP, N. S. 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 355, 896-908.
- DORSEY, E. R., CONSTANTINESCU, R., THOMPSON, J. P., BIGLAN, K. M., HOLLOWAY, R. G., KIEBURTZ, K., MARSHALL, F. J., RAVINA, B. M., SCHIFITTO, G., SIDEROWF, A. & TANNER, C. M. 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384-6.
- DOSTROVSKY, J. O., LEVY, R., WU, J. P., HUTCHISON, W. D., TASKER, R. R. & LOZANO, A. M. 2000. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol*, 84, 570-4.
- FAHN, S. 2000. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol*, 47, S2-9; discussion S9-11.
- FAHN, S. 2003. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 991, 1-14.

- FAHN, S., OAKES, D., SHOULSON, I., KIEBURTZ, K., RUDOLPH, A., LANG, A., OLANOW, C. W., TANNER, C., MAREK, K. & PARKINSON STUDY, G. 2004. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 351, 2498-508.
- FALCONER, R., SHAH, T., ROGERS, S., GREEN, A. & SHENAI, M. 2019. Utilizing the Flexibility of Directional Deep Brain Stimulation Intraoperatively (if Needed) to Minimize Microelectrode Lead Repositioning. *Cureus*, 11, e5276.
- FLUCHERE, F., WITJAS, T., EUSEBIO, A., BRUDER, N., GIORGI, R., LEVEQUE, M., PERAGUT, J. C., AZULAY, J. P. & REGIS, J. 2014. Controlled general anaesthesia for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 1167-73.
- FOLLETT, K. A., WEAVER, F. M., STERN, M., HUR, K., HARRIS, C. L., LUO, P., MARKS, W. J., JR., ROTHLIND, J., SAGHER, O., MOY, C., PAHWA, R., BURCHIEL, K., HOGARTH, P., LAI, E. C., DUDA, J. E., HOLLOWAY, K., SAMII, A., HORN, S., BRONSTEIN, J. M., STONER, G., STARR, P. A., SIMPSON, R., BALTUCH, G., DE SALLES, A., HUANG, G. D., REDA, D. J. & GROUP, C. S. P. S. 2010. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 362, 2077-91.
- FOX, M. W., AHLSSKOG, J. E. & KELLY, P. J. 1991. Stereotactic ventrolateralis thalamotomy for medically refractory tremor in post-levodopa era Parkinson's disease patients. *J Neurosurg*, 75, 723-30.
- GELB, D. J., OLIVER, E. & GILMAN, S. 1999. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 56, 33-9.
- GERAEDTS, V. J., VAN HILTEN, J. J., MARINUS, J., MOSCH, A., NAARDING, K. J., HOFFMANN, C. F. E., VAN DER GAAG, N. A. & CONTARINO, M. F. 2019. Stimulation challenge test after STN DBS improves satisfaction in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*, 69, 30-33.
- GOETZ, C. G., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T., STERN, M. B., TILLEY, B. C., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J. & LAPELLE, N. 2007. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, 22, 41-7.
- GOETZ, C. G., POEWE, W., RASCOL, O., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T., COUNSELL, C., GILADI, N., HOLLOWAY, R. G., MOORE, C. G., WENNING, G. K., YAHR, M. D., SEIDL, L. & MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S, D. 2004. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, 19, 1020-8.
- GOETZ, C. G., TILLEY, B. C., SHAFTMAN, S. R., STEBBINS, G. T., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STERN, M. B., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J., LAPELLE, N. & MOVEMENT DISORDER SOCIETY, U. R. T. F. 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23, 2129-70.
- GOMEZ AREVALO, G., JORGE, R., GARCIA, S., SCIPIONI, O. & GERSHANIK, O. 1997. Clinical and pharmacological differences in early- versus late-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*, 12, 277-84.
- GROISS, S. J., WOJTECKI, L., SUDMEYER, M. & SCHNITZLER, A. 2009. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 2, 20-8.
- HALPERN, C. H., DANISH, S. F., BALTUCH, G. H. & JAGGI, J. L. 2008. Brain shift during deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*, 86, 37-43.
- HARIZ, M. I. 2002. Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord*, 17 Suppl 3, S162-6.

- HARTMANN, C. J., FLIEGEN, S., GROISS, S. J., WOJTECKI, L. & SCHNITZLER, A. 2019. An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 12, 1756286419838096.
- HERRINGTON, T. M., CHENG, J. J. & ESKANDAR, E. N. 2016. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol*, 115, 19-38.
- HERTING, B. & REICHMANN, H. 2016. Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Fallstricke der Therapie. *Dtsch Arztebl International*, 113, [8].
- HO, A. L., ALI, R., CONNOLLY, I. D., HENDERSON, J. M., DHALL, R., STEIN, S. C. & HALPERN, C. H. 2018. Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical comparison and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89, 687-691.
- HOEHN, M. M. & YAHR, M. D. 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-42.
- HORN, A., NEUMANN, W. J., DEGEN, K., SCHNEIDER, G. H. & KUHN, A. A. 2017. Toward an electrophysiological "sweet spot" for deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Hum Brain Mapp*, 38, 3377-3390.
- HUGHES, A. J., DANIEL, S. E., KILFORD, L. & LEES, A. J. 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 181-4.
- HUGHES, A. J., DANIEL, S. E. & LEES, A. J. 2001. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*, 57, 1497-9.
- HUTCHISON, W. D., ALLAN, R. J., OPITZ, H., LEVY, R., DOSTROVSKY, J. O., LANG, A. E. & LOZANO, A. M. 1998. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 44, 622-8.
- KALIA, L. V. & LANG, A. E. 2015. Parkinson's disease. *Lancet*, 386, 896-912.
- KEANE, M., DEYO, S., ABOSCH, A., BAJWA, J. A. & JOHNSON, M. D. 2012. Improved spatial targeting with directionally segmented deep brain stimulation leads for treating essential tremor. *J Neural Eng*, 9, 046005.
- KOCHANSKI, R. B. & SANI, S. 2018. Awake versus Asleep Deep Brain Stimulation Surgery: Technical Considerations and Critical Review of the Literature. *Brain Sci*, 8.
- KRACK, P., BENAZZOUZ, A., POLLAK, P., LIMOUSIN, P., PIALLAT, B., HOFFMANN, D., XIE, J. & BENABID, A. L. 1998. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*, 13, 907-14.
- LANCIEGO, J. L., LUQUIN, N. & OBESO, J. A. 2012. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2, a009621.
- LANG, A. E. & LOZANO, A. M. 1998. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med*, 339, 1130-43.
- LANGSTON, J. W., FORNO, L. S., REBERT, C. S. & IRWIN, I. 1984. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res*, 292, 390-4.
- LEES, A. J., HARDY, J. & REVESZ, T. 2009. Parkinson's disease. *Lancet*, 373, 2055-66.
- LEWITT, P. A. 2015. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord*, 30, 64-72.
- LEWITT, P. A. & FAHN, S. 2016. Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. *Neurology*, 86, S3-12.
- LIMOUSIN, P., KRACK, P., POLLAK, P., BENAZZOUZ, A., ARDOUIN, C., HOFFMANN, D. & BENABID, A. L. 1998. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 339, 1105-11.
- LIMOUSIN, P., POLLAK, P., BENAZZOUZ, A., HOFFMANN, D., LE BAS, J. F., BROUSSOLLE, E., PERRET, J. E. & BENABID, A. L. 1995. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*, 345, 91-5.
- LIU, Z., HE, S. & LI, L. 2020. General Anesthesia versus Local Anesthesia for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1-10.

- MAKS, C. B., BUTSON, C. R., WALTER, B. L., VITEK, J. L. & MCINTYRE, C. C. 2009. Deep brain stimulation activation volumes and their association with neurophysiological mapping and therapeutic outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 659-66.
- MALTETE, D., NAVARRO, S., WELTER, M. L., ROCHE, S., BONNET, A. M., HOUETO, J. L., MESNAGE, V., PIDOUX, B., DORMONT, D., CORNU, P. & AGID, Y. 2004. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: with or without anesthesia? *Arch Neurol*, 61, 390-2.
- MARSH, L. 2013. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13, 409.
- MARTENS, H. C. F., TOADER, E., DECRE, M. M. J., ANDERSON, D. J., VETTER, R., KIPKE, D. R., BAKER, K. B., JOHNSON, M. D. & VITEK, J. L. 2011. Spatial steering of deep brain stimulation volumes using a novel lead design. *Clin Neurophysiol*, 122, 558-566.
- MCINTYRE, C. C., SAVASTA, M., KERKERIAN-LE GOFF, L. & VITEK, J. L. 2004. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol*, 115, 1239-48.
- MEHANNA, R. & JANKOVIC, J. 2019. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*, 65, 39-48.
- MIRZADEH, Z., CHEN, T., CHAPPLE, K. M., LAMBERT, M., KARIS, J. P., DHALL, R. & PONCE, F. A. 2019. Procedural Variables Influencing Stereotactic Accuracy and Efficiency in Deep Brain Stimulation Surgery. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 17, 70-78.
- MOLDOVAN, A. S., HARTMANN, C. J., TRENADO, C., MEUMERTZHEIM, N., SLOTTY, P. J., VESPER, J., SCHNITZLER, A. & GROISS, S. J. 2018. Less is more - Pulse width dependent therapeutic window in deep brain stimulation for essential tremor. *Brain Stimul*, 11, 1132-1139.
- MONTGOMERY, E. B., JR. & BAKER, K. B. 2000. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res*, 22, 259-66.
- MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S, D. 2003. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*, 18, 738-50.
- MUTHURAMAN, M., KOIRALA, N., CIOLAC, D., PINTEA, B., GLASER, M., GROPPA, S., TAMAS, G. & GROPPA, S. 2018. Deep Brain Stimulation and L-DOPA Therapy: Concepts of Action and Clinical Applications in Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 9, 711.
- NAKAJIMA, T., ZRINZO, L., FOLTYNIE, T., OLMOS, I. A., TAYLOR, C., HARIZ, M. I. & LIMOUSIN, P. 2011. MRI-guided subthalamic nucleus deep brain stimulation without microelectrode recording: can we dispense with surgery under local anaesthesia? *Stereotact Funct Neurosurg*, 89, 318-25.
- NOYCE, A. J., BESTWICK, J. P., SILVEIRA-MORIYAMA, L., HAWKES, C. H., GIOVANNONI, G., LEES, A. J. & SCHRAG, A. 2012. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*, 72, 893-901.
- OERTEL, M. F. & REICHMANN, H. 2012. 9 Parkinson-Syndrom – Diagnostik und Therapie. In: DIENER, H. C., WEIMAR, C., BERLIT, P., DEUSCHL, G., ELGER, C., GOLD, R., HACKE, W., HUFSCHEMIDT, A., MATTLE, H., MEIER, U., OERTEL, W. H., REICHMANN, H., SCHMUTZHARD, E., WALLECH, C. W. & WELLER, M. (eds.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- OKUN, M. S. 2012. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 367, 1529-38.
- OKUN, M. S., FERNANDEZ, H. H., WU, S. S., KIRSCH-DARROW, L., BOWERS, D., BOVA, F., SUELTER, M., JACOBSON, C. E. T., WANG, X., GORDON, C. W., JR., ZEILMAN, P., ROMRELL, J., MARTIN, P., WARD, H., RODRIGUEZ, R. L. & FOOTE, K. D. 2009. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol*, 65, 586-95.
- PARKINSON, J. 2002. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14, 223-36; discussion 222.

- PIERCE, R. C. & VASSOLER, F. M. 2013. Deep brain stimulation for the treatment of addiction: basic and clinical studies and potential mechanisms of action. *Psychopharmacology (Berl)*, 229, 487-91.
- POLLAK, P., BENABID, A. L., GROSS, C., GAO, D. M., LAURENT, A., BENAZZOUZ, A., HOFFMANN, D., GENTIL, M. & PERRET, J. 1993. [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)*, 149, 175-6.
- POLLO, C., KAELIN-LANG, A., OERTEL, M. F., STIEGLITZ, L., TAUB, E., FUHR, P., LOZANO, A. M., RAABE, A. & SCHUPBACH, M. 2014. Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain*, 137, 2015-26.
- POLYMEROPOULOS, M. H., LAVEDAN, C., LEROY, E., IDE, S. E., DEHEJIA, A., DUTRA, A., PIKE, B., ROOT, H., RUBENSTEIN, J., BOYER, R., STENROOS, E. S., CHANDRASEKHARAPPA, S., ATHANASSIADOU, A., PAPAPETROPOULOS, T., JOHNSON, W. G., LAZZARINI, A. M., DUVOISIN, R. C., DI IORIO, G., GOLBE, L. I. & NUSSBAUM, R. L. 1997. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276, 2045-7.
- POSTUMA, R. B., BERG, D., STERN, M., POEWE, W., OLANOW, C. W., OERTEL, W., OBESO, J., MAREK, K., LITVAN, I., LANG, A. E., HALLIDAY, G., GOETZ, C. G., GASSER, T., DUBOIS, B., CHAN, P., BLOEM, B. R., ADLER, C. H. & DEUSCHL, G. 2015. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30, 1591-601.
- PÖTTER-NERGER, M., MOLL, C., GULBERTI, A., HAMEL, W., KOEPPEN, J., LUDEWIG, P., HIDDING, U., GOERENDT, I., GERLOFF, C. & BUHMANN, C. 2015. Entwicklungen der Tiefen Hirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit. *neuro aktuell*, 2015, 21-25.
- REBELO, P., GREEN, A. L., AZIZ, T. Z., KENT, A., SCHAFFER, D., VENKATESAN, L. & CHEERAN, B. 2018. Thalamic Directional Deep Brain Stimulation for tremor: Spend less, get more. *Brain Stimul*, 11, 600-606.
- RECK, C., MAAROUF, M., WOJTECKI, L., GROISS, S. J., FLORIN, E., STURM, V., FINK, G. R., SCHNITZLER, A. & TIMMERMANN, L. 2012. Clinical outcome of subthalamic stimulation in Parkinson's disease is improved by intraoperative multiple trajectories microelectrode recording. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 73, 377-86.
- REICH, S. G. & SAVITT, J. M. 2019. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am*, 103, 337-350.
- RIZZO, G., COPETTI, M., ARCUTI, S., MARTINO, D., FONTANA, A. & LOGROSCINO, G. 2016. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 86, 566-76.
- RUBENSTEIN, L. M., CHRISCHILLES, E. A. & VOELKER, M. D. 1997. The impact of Parkinson's disease on health status, health expenditures, and productivity. Estimates from the National Medical Expenditure Survey. *Pharmacoeconomics*, 12, 486-98.
- SALEH, S., SWANSON, K. I., LAKE, W. B. & SILLAY, K. A. 2015. Awake Neurophysiologically Guided versus Asleep MRI-Guided STN DBS for Parkinson Disease: A Comparison of Outcomes Using Levodopa Equivalents. *Stereotact Funct Neurosurg*, 93, 419-26.
- SAVICA, R., CANNON-ALBRIGHT, L. A. & PULST, S. 2016. Familial aggregation of Parkinson disease in Utah: A population-based analysis using death certificates. *Neurol Genet*, 2, e65.
- SCHADE, S., MOLLENHAUER, B. & TRENKWALDER, C. 2020. Levodopa equivalent dose conversion factors - an updated proposal including opicapone and safinamide: LED for opicapone and safinamide. *Movement Disorders Clinical Practice*.
- SCHRAG, A., JAHANSHAH, M. & QUINN, N. 2000. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord*, 15, 1112-8.
- SCHRAG, A. & QUINN, N. 2000. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*, 123 ( Pt 11), 2297-305.
- SCHUURMAN, P. R., BOSCH, D. A., BOSSUYT, P. M., BONSEL, G. J., VAN SOMEREN, E. J., DE BIE, R. M., MERKUS, M. P. & SPEELMAN, J. D. 2000. A comparison of continuous thalamic

- stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*, 342, 461-8.
- SENNEMMAR, F., HARTMANN, C. J., SLOTTY, P. J., VESPER, J., SCHNITZLER, A. & GROISS, S. J. 2021. Asleep Surgery May Improve the Therapeutic Window for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus. *Neuromodulation*, 24, 279-285.
- SHAO, M. M., LISS, A., PARK, Y. L., DIMARZIO, M., PRUSIK, J., HOBSON, E., ADAM, O., DURPHY, J., SUKUL, V., DANISI, F., FEUSTEL, P., SLYER, J., TRUONG, H. & PILITSIS, J. G. 2019. Early Experience With New Generation Deep Brain Stimulation Leads in Parkinson's Disease and Essential Tremor Patients. *Neuromodulation*.
- SIDRANSKY, E. & LOPEZ, G. 2012. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol*, 11, 986-98.
- SPIEGEL, E. A., WYCIS, H. T., MARKS, M. & LEE, A. J. 1947. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science*, 106, 349-50.
- STEIGERWALD, F., MATTHIES, C. & VOLKMANN, J. 2019. Directional Deep Brain Stimulation. *Neurotherapeutics*, 16, 100-104.
- STEIGERWALD, F., MULLER, L., JOHANNES, S., MATTHIES, C. & VOLKMANN, J. 2016. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Mov Disord*, 31, 1240-3.
- TOMLINSON, C. L., STOWE, R., PATEL, S., RICK, C., GRAY, R. & CLARKE, C. E. 2010. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25, 2649-53.
- TYKOCKI, T., SZALECKI, K., KOZIARA, H., NAUMAN, P. & MANDAT, T. 2013. Quality of life and depressive symptoms in Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: a 2-year follow-up study. *Turk Neurosurg*, 23, 379-84.
- TYSNES, O. B. & STORSTEIN, A. 2017. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 124, 901-905.
- URBANO, F., DALE, E. & LLINÁS, R. 2002. Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies: An in vitro voltage-sensitive dye imaging study. *Thalamus & Related Systems*, 1, 371-378.
- VIJAYAKUMAR, D. & JANKOVIC, J. 2016. Drug-Induced Dyskinesia, Part 2: Treatment of Tardive Dyskinesia. *Drugs*, 76, 779-87.
- VOLKMANN, J., ALBANESE, A., KULISEVSKY, J., TORNQVIST, A. L., HOUETO, J. L., PIDOUX, B., BONNET, A. M., MENDES, A., BENABID, A. L., FRAIX, V., VAN BLERCOM, N., XIE, J., OBESO, J., RODRIGUEZ-OROZ, M. C., GURIDI, J., SCHNITZLER, A., TIMMERMANN, L., GIRONELL, A. A., MOLET, J., PASCUAL-SEDANO, B., REHNCRONA, S., MORO, E., LANG, A. C., LOZANO, A. M., BENTIVOGLIO, A. R., SCERRATI, M., CONTARINO, M. F., ROMITO, L., JANSSENS, M. & AGID, Y. 2009. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24, 1154-61.
- WAKABAYASHI, K., TANJI, K., ODAGIRI, S., MIKI, Y., MORI, F. & TAKAHASHI, H. 2013. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol*, 47, 495-508.
- WANG, J., PONCE, F. A., TAO, J., YU, H. M., LIU, J. Y., WANG, Y. J., LUAN, G. M. & OU, S. W. 2019. Comparison of Awake and Asleep Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: A Detailed Analysis Through Literature Review. *Neuromodulation*.
- WEAVER, F. M., FOLLETT, K., STERN, M., HUR, K., HARRIS, C., MARKS, W. J., JR., ROTHLIND, J., SAGHER, O., REDA, D., MOY, C. S., PAHWA, R., BURCHIEL, K., HOGARTH, P., LAI, E. C., DUDA, J. E., HOLLOWAY, K., SAMII, A., HORN, S., BRONSTEIN, J., STONER, G., HEEMSKERK, J., HUANG, G. D. & GROUP, C. S. P. S. 2009. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 301, 63-73.

- WODARG, F., HERZOG, J., REESE, R., FALK, D., PINSKER, M. O., STEIGERWALD, F., JANSEN, O., DEUSCHL, G., MEHDORN, H. M. & VOLKMANN, J. 2012. Stimulation site within the MRI-defined STN predicts postoperative motor outcome. *Mov Disord*, 27, 874-9.
- WOJTECKI, L., SÜDMEYER, M. & SCHNITZLER, A. 2009. Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Dtsch Arztebl International*, 1, [24].
- ZACH, H., WALTER, U., LIEPELT-SCARFONE, I. & MAETZLER, W. 2017. [Diagnostics of clinical and prodromal idiopathic Parkinson's disease : New criteria]. *Nervenarzt*, 88, 356-364.

# 5 Anhang

## 5.1 *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease*

### *Rating Scale Part III*

Im Folgenden sind alle *Items* des dritten Abschnittes, der die motorischen Aspekte evaluiert, aufgeführt (Goetz et al., 2007).

#### 1. Sprache

0: Normal

1: Verlust in der Modulation, Diktion- oder Lautstärke, klare Wörter

2: Verlust in der Modulation, Diktion- oder Lautstärke, einige unklare Wörter aber klare Sätze

3: schwer verständliche Sprache, da einige Sätze unverständlich

4: schwer verständliche Sprache, da fast alle Sätze unverständlich

#### 2. Ausdruck im Gesicht

0: Normal

1: Minimal maskenhafter Gesichtsausdruck, reduzierte Augenfrequenz

2: Maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Gesichtsteil

3: Maskenhafter Gesichtsausdruck, zeitweise geöffneter Mund

4: Maskenhafter Gesichtsausdruck, fast durchgehend geöffneter Mund

#### 3. Rigor

0: Normal

1: Feststellbar durch Bahnungsmanöver

2: Ohne Bahnungsmanöver erkennbar, voller Bewegungsumfang

3: Ohne Bahnungsmanöver erkennbar, Bewegungsumfang durch Anstrengung erreichbar

4: Ohne Bahnungsmanöver erkennbar, Bewegungsumfang wird nicht erreicht

#### 4. Fingertippen

0: Normal

1: Irregulärer Rhythmus und/oder angedeutete Verlangsamung und/oder Amplitudendekrement

2: 3–5 Unterbrechungen und/oder leichte Verlangsamung und/oder frühes Amplitudendekrement

3: > 5 Unterbrechungen oder *Freezing* und/oder mäßige Verlangsamung und/oder sehr frühes Amplitudendekrement

4: Schwer bzw. kaum durchführbar für den Patienten

#### 5. Bewegungen der Hände

0: Normal

1: Irregulärer Rhythmus und/oder angedeutete Verlangsamung und/oder Amplitudendekrement

2: 3–5 Unterbrechungen und/oder leichte Verlangsamung und/oder frühes Amplitudendekrement

3: > 5 Unterbrechungen oder *Freezing* und/oder mäßige Verlangsamung und/oder sehr frühes Amplitudendekrement

4: Schwer bzw. kaum durchführbar für den Patienten

#### 6. Pronation und Supination der Hände

0: Normal

1: Irregulärer Rhythmus und/oder angedeutete Verlangsamung und/oder Amplitudendekrement

2: 3–5 Unterbrechungen und/oder leichte Verlangsamung und/oder frühes Amplitudendekrement

3: > 5 Unterbrechungen oder *Freezing* und/oder mäßige Verlangsamung und/oder sehr frühes Amplitudendekrement

4: Schwer bzw. kaum durchführbar für den Patienten

#### 7. Tippen mit den Füßen

0: Normal

1: Irregulärer Rhythmus und/oder angedeutete Verlangsamung und/oder Amplitudendekrement

- 2: 3–5 Unterbrechungen und/oder leichte Verlangsamung und/oder frühes Amplitudendekrement
- 3: > 5 Unterbrechungen oder *Freezing* und/oder mäßige Verlangsamung und/oder sehr frühes Amplitudendekrement
- 4: Schwer bzw. kaum durchführbar für den Patienten

#### 8. Beinbeweglichkeit

- 0: Normal
- 1: Irregulärer Rhythmus und/oder angedeutete Verlangsamung und/oder Amplitudendekrement
- 2: 3–5 Unterbrechungen und/oder leichte Verlangsamung und/oder frühes Amplitudendekrement
- 3: > 5 Unterbrechungen oder *Freezing* und/oder mäßige Verlangsamung und/oder sehr frühes Amplitudendekrement
- 4: Schwer bzw. kaum durchführbar für den Patienten

#### 9. Vom Stuhl aufstehen

- 0: Normal
- 1: langsames Aufstehen oder mehr als ein Versuch notwendig, ohne Nutzung der Armlehne durchführbar
- 2: Mit Armlehne ohne Schwierigkeiten durchführbar
- 3: Patient schafft es, mit Schwierigkeiten aufzustehen; ohne fremde Hilfe
- 4: Ohne Hilfe nicht durchführbar

#### 10. Gehen

- 0: Normal
- 1: ohne Hilfe möglich mit geringer Störung im Gang
- 2: ohne Hilfe möglich mit deutlicher Störung im Gang
- 3: mit Gehhilfe möglich (z. B. Gehstock), aber ohne fremde Hilfe
- 4: alleine nicht möglich oder nur mit fremder Hilfe

## 11. Gehblockaden

- 0: Keine vorhanden
- 1: Eine Bewegungsunterbrechung beim Starten/Drehen/Gehen
- 2: Mehrere Bewegungsunterbrechung beim Starten/Drehen/Gehen
- 3: Einmalige Bewegungsunterbrechung beim Geradeausgehen
- 4: Gehen nicht möglich oder nur mit fremder Hilfe

## 12. Posturale Stabilität

- 0: Ohne Probleme
- 1. 3–5 Schritte, Auffangen ohne fremde Hilfe
- 2. > 5 Schritte, Auffangen ohne fremde Hilfe
- 3. Sicherer Stand, Auffangen nicht ohne fremde Hilfe
- 4. Instabil, keine Gleichgewichtskontrolle

## 13. Haltung des Körpers

- 0: Ohne Probleme
- 1: Keine altersentsprechende und nicht ganz aufrechte Haltung
- 2: Flexion und/oder Skoliose und/oder Seitenneigung, vom Patienten korrigierbar
- 3: Skoliose oder Seitenneigung, vom Patienten nicht korrigierbar
- 4: Flexion und/oder Skoliose und/oder Seitenneigung, mit eindeutiger Störung in der Haltung

## 14. Bradykinesie

- 0: Keine Probleme
- 1: angedeutete globale Verlangsamung angedeutet und Spontanbewegungen verarmt
- 2: leichte globale Verlangsamung und Spontanbewegungen verarmt
- 3. mäßige globale Verlangsamung und Spontanbewegungen verarmt
- 4. Schwere globale Verlangsamung und Spontanbewegungen verarmt

## 15. Tremor der Hände beim Halten

- 0: Tremor nicht vorhanden
- 1: Tremor mit einer Amplitude unter 1 cm

- 2: Tremor mit einer Amplitude zwischen 1 bis 3 cm
- 3: Tremor mit einer Amplitude zwischen 3 bis 10 cm
- 4: Tremor mit einer Amplitude mit mindestens 10 cm

16. Tremor der Hände bei Bewegung

- 0: Tremor nicht vorhanden
- 1: Tremor mit einer Amplitude unter 1 cm
- 2: Tremor mit einer Amplitude zwischen 1 bis 3 cm
- 3: Tremor mit einer Amplitude zwischen 3 bis 10 cm
- 4: Tremor mit einer Amplitude mit mindestens 10 cm

17. Amplitude des Ruhetremors der Extremitäten bzw. der Lippen/des Kiefers

- 0: Tremor nicht vorhanden
- 1: Maximale Amplitude bis 1 cm
- 2: Maximale Amplitude der Extremitäten 1 bis 3 cm  
Maximale Amplitude der Lippen/des Kiefers 1 bis 2 cm
- 3: Maximale Amplitude der Extremitäten 3 bis 10 cm  
Maximale Amplitude der Lippen/des Kiefers 2 bis 3 cm
- 4: Maximale Amplitude der Extremitäten über 10 cm  
Maximale Amplitude der Lippen/des Kiefers über 3 cm

18. Konstanz des Ruhetremors

- 0: Tremor nicht vorhanden
- 1: Ruhetremor ist bis 25 % der Untersuchungszeit vorhanden
- 2: Ruhetremor ist zwischen 26 % und 50 % der Untersuchungszeit vorhanden
- 3: Ruhetremor ist zwischen 51 % und 75 % der Untersuchungszeit vorhanden
- 4: Ruhetremor ist mehr als 75 % der Untersuchungszeit vorhanden

## 5.2 Umrechnungstabelle zur Bestimmung der Levodopa-Äquivalenzdosis

Medikament	Einzel-dosis (mg/100 mg L-Dopa)
L-Dopa	100
Retardiertes L-Dopa	133
Duodopa	90
Tolcapon oder Opicapon	LD x 0,5
Entacapon	LD x 0,33
Safinamid	100
Piribedil oder Amantadin	100
Rotigotin	3,3
Pramipexol	1 mg Salz
Ropinirol	5
Pergolid oder Lisurid oder Rasaglin	1
Bromocriptin oder Apomorphin	10
Dihydroergocriptin	20
Orales Selegilin 10 mg	10
Sublinguales Selegilin 1,25 mg	1,25

**Umrechnungstabelle nach Tomlinson et al. und Schade et al. (Tomlinson et al., 2010, Schade et al., 2020)**

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Unterstützung die Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke zunächst meinem Doktorvater, Herrn Univ. Prof. Dr. Schnitzler, der mir die Möglichkeit gegeben hat, im Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie den Doktorgrad der Zahnmedizin zu erlangen. Ich habe seine hervorragende Betreuung und fachliche Kompetenz sehr geschätzt.

Ganz besonders gilt mein Dank Herrn Dr. Groiss für seine großartige Unterstützung und sein Engagement. Seine ruhige und sachliche Umgangsweise schaffte für unsere Zusammenarbeit eine angenehme und freundliche Atmosphäre. Durch seine konstruktiven Impulse konnte ich alle Hürden in meiner Promotion überwinden und immer den nächsten Schritt erreichen. Lieber Stefan, ich hätte mir keine bessere Betreuung vorstellen können.

Mein herzlicher Dank gebührt außerdem Herrn Univ. Prof. Dr. Vesper für seine fachliche Unterstützung und hilfreichen Ratschläge. Seine ausgezeichnete Betreuung sowie die netten Gespräche motivierten mich während des gesamten Promotionszeitraums.

Abschließend gilt mein größter Dank meiner Ehefrau und meinen Eltern für ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung.